



**YAPILARINDA SÜLFONAMİD İÇEREN BAZI YENİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE ANTİNOSESİPTİK
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Sayed Mansour AHRARI

Eskişehir 2025

**YAPILARINDA SÜLFONAMİD İÇEREN BAZI YENİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLERİ VE ANTİNOŞİSEPTİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Sayed Mansour AHRARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Derya OSMANİYE)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2025

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sayed Mansour AHRARI'nin "Yapılarında Sülfonamid İçeren Bazı Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Antinosiseptif Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 3 Temmuz 2025 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakoloji programında, yüksek lisans tezi olarak değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye : Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye : Dr. Öğretim Üyesi Ümmühan KANDEMİR	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

YAPILARINDA SÜLFONAMİD İÇEREN BAZI YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE ANTİNOSİSEPTİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sayed Mansour AHRARI

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Derya OSMANİYE

Bu tez çalışmasında, yapılarında sülfonamid içeren 10 adet orijinal bileşik tasarlanmış, sentezlenmiş ve potansiyel antinosiseptif etkinlikleri *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Bileşiklerin siklooksijenaz (COX) enzimleri ile olası etkileşimleri ise *in silico* yöntemler ile incelenmiştir. Antinosiseptif etkiyi araştırmak üzere gerçekleştirilen sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen veriler, serideki bileşiklerin 10 mg/kg'lık dozlarının farelerin yanıt sürelerini artırmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular bileşiklerin akut termal ve mekanik nosiseptif uyaran ile indüklenen ağrı iletimi üzerine santral düzeyde antinosiseptif etkinliğe sahip olmadıklarını ortaya koymuştur. Diğer yandan serideki **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşikler asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde ve formalin testinin erken fazında farelerin kimyasal nosiseptif uyaran ile indüklenen yanıtlarında anlamlı azalma sağlamışlardır. Bu bulgular söz konusu bileşiklerin periferik inflamatuvar süreçlerle ilişkili tonik ağrı modellerinde etkili olduklarını ortaya koymuştur. Bileşiklerin etki mekanizmalarına yönelik bir öngörü sağlamak üzere gerçekleştirilen moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları **4j** kodlu bileşiğin COX-1; **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşiklerin ise COX-2 enzimleri ile etkileştiğini ortaya koymuştur. **4i** kodlu bileşiğin COX-2 enziminin aktif bölgesi ile oluşturduğu kompleksin stabilitesi moleküler dinamik çalışmaları ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada literatüre antinosiseptif etkili orijinal sülfonamid türevleri kazandırılmış olmakla birlikte, etkili bulunan bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin değerlendirilebilmesi için kapsamlı farmakokinetik (biyoyararlanım, yarı ömür, doku dağılımı vb.) ve farmakodinamik (etkinlik, güvenlik vb.) çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antinosiseptif, COX, *in silico*, moleküler dinamik, sülfonamid

ABSTRACT

SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF SOME NEWLY DESIGNED COMPOUNDS CONTAINING SULFONAMIDE MOIETIES

Sayed Mansour AHRARI

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, July 2025

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Co-supervisor: Doç. Dr. Derya OSMANİYE

In this thesis, 10 novel compounds containing sulfonamide moieties were designed, synthesized, and their potential antinociceptive activities were investigated using *in vivo* methods. The possible interactions of these compounds with cyclooxygenase (COX) enzymes were also examined through *in silico* approaches. The data obtained from the hot plate and tail clip tests conducted to investigate antinociceptive effects demonstrated that the 10 mg/kg doses of the compounds in the series did not prolong the response times in mice. These findings suggest that the compounds do not exhibit antinociceptive effects at the central level in models of acute thermal or mechanical nociceptive pain. In contrast, compounds coded **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i**, and **4j** significantly reduced the nociceptive responses of mice to chemically-induced pain stimuli in the acetic acid-induced writhing test and the early phase of the formalin test. These results indicate that the compounds are effective in tonic pain models associated with peripheral inflammatory processes. Molecular docking studies conducted to provide insight into the potential mechanisms of action revealed that compound **4j** interacts with COX-1, whereas compounds **4f**, **4g**, and **4i** interact with the COX-2 enzyme. The stability of the complex formed between compound **4i** and the active site of COX-2 was further confirmed through molecular dynamics simulations. While this study contributes novel sulfonamide derivatives with antinociceptive properties to the literature, further comprehensive pharmacokinetic (e.g., bioavailability, half-life, tissue distribution) and pharmacodynamic (e.g., efficacy, safety) investigations are required to evaluate the drug-likeness and therapeutic potential of the effective compounds.

Keywords: Antinociceptive, COX, in silico, molecular dynamics, sulfonamide

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca sadece akademik olarak değil, aynı zamanda maddi ve manevi olarak da her zaman yanımda olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tezimin kimyasal bölümlerinde büyük emeği olan, bana rehberlik eden ikinci danışman hocam Doç. Dr. DERYA OSMANİYE'ye,

Bilgi ve tecrübelerini benimle her zaman paylaşan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ESER'e,

Laboratuvar çalışmalarım süresinde yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e, Dr. Öğretim Üyesi Ümmühan KANDEMİR'e, Arş. Gör. Cevşen YAZICI'ya ve Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK'a,

Dost ülke Türkiye'ye ve bana bu güzel ülkede yüksek lisans yapma şansı veren Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı'na,

Hayatı ellerinden, aşkı gözlerinden öğrendiğim babam Seyyid AHRARI'ya; annem Jamıla AHRARI'ya; fedakar kardeşlerim Saadet AHRARI'ya ve Sayed Tuğral AHRARI'ya;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi, kıymetli annem Jamıla AHRARI'ya ve ülkemdeki kadınlara ithaf ediyorum.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Sayed Mansour AHRARI

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Sayed Mansour AHRARI



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI	
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
GÖRSELLER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 ALAN YAZIN	4
2.1 Ağrının Tarihçesi	4
2.2 Ağrı Nedir?	7
2.3 Ağrının Epidemiyolojisi	8
2.4 Ağrının Sınıflandırılması	11
2.4.1 Etiyolojiye göre sınıflandırma	11
2.4.2 Patofizyolojiye göre sınıflandırma	11

2.4.3 Anatomik lokasyona göre sınıflandırma	12
2.4.4 Şiddetine göre sınıflandırma	12
2.4.5 Süresine göre sınıflandırma	13
2.5 Ağrının Temel Devreleri	13
2.5.1 Ağrı sinyallerinin periferik iletimi	14
2.5.2 Ağrı sinyallerinin <i>medulla spinalis</i> 'teki taşınımı	18
2.5.3 Ağrı sinyallerinin beyine iletimi ve modülasyonu	21
2.5.4 Ağrının Beyinde Algılanması	22
2.5.4.1 <i>Varsayılan mod ağrının ağrı duyusunun düzenlenmesindeki rolü</i>	24
2.6. Ağrı Tedavisi	25
2.6.1 Farmakoterapi	25
2.6.1.1 <i>Non-opioid analjezikler</i>	25
2.6.1.2 <i>Opioid analjezikler</i>	26
2.6.1.3 <i>Adjuvan Analjezikler</i>	27
2.6.1.4 <i>Kortikosteroidler</i>	28
2.6.2 Ağrı yönetimi ile ilgili olarak gelişmekte olan tedaviler	29
2.6.3 Farmakolojik olmayan girişimler	29
2.7. Sülfonamid Türevlerinin Farmakolojik Etkileri	30
2.7.1 Sülfonamid türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	31
2.7.1.1 <i>Antibakteriyel etkinliğe ilişkin çalışmalar</i>	31

2.7.1.2 <i>Antifungal etkinliğe ilişkin çalışmalar</i>	31
2.7.1.3 <i>Antiviral etkinliğe ilişkin çalışmalar</i>	32
2.7.1.4. <i>Antiparaziter etkinliğe ilişkin çalışmalar</i>	33
2.7.2 Sulfonamid türevi bileşiklerin antitümöral/antikanser etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	33
2.7.3 Sulfonamid türevi bileşiklerin karbonik anhidraz inhibitörü etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	36
2.7.4 Sulfonamid türevi bileşiklerin Anti-Alzheimer etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	38
2.7.5 Sulfonamid türevi bileşiklerin antidepresan ve antipsikotik etkinlik potansiyellerine ilişkin çalışmalar	43
2.7.6 Sulfonamid türevi bileşiklerin antidiyabetik etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	45
2.7.7 Sulfonamid türevi bileşiklerin antinosiseptif etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	46
2.7.8 Sulfonamid türevi bileşiklerin antiinflamatuvar etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar	48
2.7.9 Diğer etkiler	50
3 GEREÇLER	51
3.1 Deney Hayvanları	51
3.2 Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	51
3.3 Kullanılan Cihazlar	52
4 YÖNTEMLER	53

4.1 Sentez Çalışmaları	53
4.1.1 2-Kloro-<i>N</i>-(4-sülfamoilfenil)asetamid sentezi (Yöntem A)	53
4.1.2 2-Kloro – <i>N</i> - (5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) asetamid sentezi (Yöntem B)	53
4.1.3 2-(4-Süstitüe fenil)- 1<i>H</i>- benzimidazol sentezi (3a-3e) (Yöntem C)	54
4.1.4 Hedef bileşiklerin sentezi (4a-4j) (Yöntem D)	54
4.2 İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması	55
4.3 ¹H NMR Spektrumlarının Alınması	56
4.4 ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması	56
4.5. ADME Parametrelerinin Tahmini	56
4.6 Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışmaları	56
4.7 Moleküler Dinamik Çalışmaları	57
4.8 <i>In vivo</i> Deneyler	57
4.8.1 İlaç uygulamaları	57
4.8.2 Motor performans testleri	58
4.8.3 Nosisepsiyon testleri	58
4.8.3.1 Sıcak plaka testi	58
4.8.3.2 Kuyruk sıkıştırma testi	58
4.8.3.3 Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi	59
4.8.4.4 Formalin testi	59

4.9 İstatiksel Analiz	60
5. BULGULAR	61
5.1 Sentez Çalışmalarına İlişkin Bulgular	61
5.1.1 2-(2-Fenil- 1 <i>H</i> - benzimidazol-1-il)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil) asetamit (4a)	61
5.1.2 <i>N</i> - (4-Sülfamoilfenil)- 2 - (2-(<i>p</i> -tolil)- 1 <i>H</i> – benzimidazol – 1 -il)asetamit (4b)	62
5.1.3 2-(2-(4-Metoksifenil)- 1 <i>H</i> - benzimidazol-1-il) – <i>N</i> - (4 - sülfamoil fenil) asetamit (4c)	64
5.1.4 2-(2-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)- <i>N</i> -(4-sülfamoil fenil) asetamit (4d)	65
5.1.5 Metil 4-(1-(2-okso-2-((4-sülfamoilfenil) amino) etil) -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il) benzoat (4e)	67
5.1.6 2-(2-Fenil - 1 <i>H</i> - benzimidazol-1-il)- <i>N</i> - (5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) asetamit (4f)	68
5.1.7 2- (4- ((4- (4- Florofenil) piperazin-1-il) metil) fenil) propiyonik asit (4g)	70
5.1.8 2- (2- (4-Metoksifenil) - 1 <i>H</i> – benzimidazol-1-il) – <i>N</i> - (5-sülfamoi l- 1,3,4 - tiyadiazol-2-il) asetamit (4h)	71
5.1.9 2-(2-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) asetamit (4i)	73
5.1.10 Metil 4-(1-(2-okso-2-((5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino) etil) -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il) benzoat (4j)	74
5.2 Spektral Bulgular	76

5.3 ADME Parametrelerinin Tahminine İlişkin Bulgular	76
5.4 Moleküler Doking Çalışmalarına İlişkin Bulgular	77
5.5 Moleküler Dinamik Çalışmalarına İlişkin Bulgular	82
5.6 <i>In vivo</i> Testlere İlişkin Bulgular	85
5.6.1 Aktivitemetre testlerine ilişkin bulgular	85
5.6.2 Ağrı testlerine ilişkin bulgular	87
5.6.2.1 <i>Sıcak plaka testlerine ilişkin bulgular</i>	87
5.6.2.2 <i>Kuyruk sıkıştırma testlerine ilişkin bulgular</i>	87
5.6.2.3 <i>Asetik asid ile indüklenen kıvrınma testlerine ilişkin bulgular</i>	88
5.6.2.4 <i>Formalin testlerine ilişkin bulgular</i>	88
6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	91
6.1 Sonuç	91
6.2 Tartışma	92
6.3 Öneriler	97
KAYNAKÇA	100
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1 Hedef bileşikler	55
Tablo 5.1 Bileşikler (4a-4j) için ADME parametreleri	77



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. 2-Kloro-N-(4-sülfamoilfenil)asetamid (1) Sentezi	53
Şekil 4.2. 2-Kloro-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid (2) Sentezi	54
Şekil 4.3. 2-(4-Sübstitüefenil)-1H-benzimidazol (3a-3e) Sentezi	54
Şekil 4.4. Hedef Bileşiklerin (4a-4j) Sentezi	55
Şekil 5.1. Bileşik 4a 'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	61
Şekil 5.2. Bileşik 4a 'ya ait ¹³ C-NMR Spektrumu	62
Şekil 5.3. Bileşik 4b 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	63
Şekil 5.4. Bileşik 4b 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	63
Şekil 5.5. Bileşik 4c 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	64
Şekil 5.6. Bileşik 4c 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	65
Şekil 5.7. Bileşik 4d 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	66
Şekil 5.8. Bileşik 4d 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	66
Şekil 5.9. Bileşik 4e 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	67
Şekil 5.10. Bileşik 4e 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	68
Şekil 5.11. Bileşik 4f 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 5.12. Bileşik 4f 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	69
Şekil 5.13. Bileşik 4g 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	70
Şekil 5.14. Bileşik 4g 'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	71

Şekil 5.15. Bileşik 4h 'ye ait ^1H -NMR Spektrumu	72
Şekil 5.16. Bileşik 4h 'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu	72
Şekil 5.17. Bileşik 4i 'ye ait ^1H -NMR Spektrumu	73
Şekil 5.18. Bileşik 4i 'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu	74
Şekil 5.19. Bileşik 4j 'ye ait ^1H -NMR Spektrumu	75
Şekil 5.20. Bileşik 4j 'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu	75
Şekil 5.21. Bileşik 4j 'nin COX-1 (PDB ID:1EQH) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü	78
Şekil 5.22. Bileşik 4j 'nin COX-1 (PDB ID:1EQH) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü	78
Şekil 5.23. Bileşik 4f 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü	79
Şekil 5.24. Bileşik 4f 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü	80
Şekil 5.25. Bileşik 4g 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü	80
Şekil 5.26. Bileşik 4i 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü	81
Şekil 5.27. Bileşik 4i 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü	81
Şekil 5.28. Bileşik 4i 'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü	82
Şekil 5.29. 4i+6COX Kompleksinin RMSD Grafiği	83

Şekil 5.30. 4i+6COX Kompleksinin RMSF Grafiği	83
Şekil 5.31. 4i+6COX Kompleksinin Zaman Bağımlı Aminoasit Etkileşimleri	84
Şekil 5.32. 4i+6COX Kompleksinin Aminoasit Etkileşim Oranları	84
Şekil 5.33 Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Toplam Aktivite Sayıları”	85
Şekil 5.34 Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Ambulatuvar Aktivite Sayıları”	86
Şekil 5.35 Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Dolanım Mesafesi Değerleri”	86
Şekil 5.36 Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Sıcak Plaka Testindeki “%MPE Değerleri”	87
Şekil 5.37 Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Kuyruk Sıkıştırma Testindeki “%MPE Değerleri”	88
Şekil 5.38 Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Selekoksisib ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Asetik asid ile İndüklenen Kıvrınma Testindeki “Kıvrınma Sayıları”	89
Şekil 5.39 Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Formalin Testinin Erken Fazındaki “Pençe Yalama Süreleri”	90
Şekil 5.40 Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Formalin Testinin Geç Fazındaki “Pençe Yalama Süreleri”	90

GÖRSELLER DİZİNİ

		<u>Sayfa</u>
Görsel 5.1	Bileşik 4a 'nın kimyasal yapısı	61
Görsel 5.2	Bileşik 4b 'nin kimyasal yapısı	62
Görsel 5.3	Bileşik 4c 'nin kimyasal yapısı	64
Görsel 5.4	Bileşik 4d 'nin kimyasal yapısı	65
Görsel 5.5	Bileşik 4e 'nin kimyasal yapısı	67
Görsel 5.6	Bileşik 4f 'nin kimyasal yapısı	68
Görsel 5.7	Bileşik 4g 'nin kimyasal yapısı	70
Görsel 5.8	Bileşik 4h 'nin kimyasal yapısı	71
Görsel 5.9	Bileşik 4i 'nin kimyasal yapısı	73
Görsel 5.10	Bileşik 4j 'nin kimyasal yapısı	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Anterior Singulat Korteks
AChE	: Asetilkolin esteraz
AH	: Alzheimer Hastalığı
ASIC	: Asit-duyarlı İyon Kanalları
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BChE	: Bütiril kolinesteraz
CA	: Karbonik anhidraz
CMS	: Karboksimetil Selüloz
COX	: Siklooksijenaz
DMN	: Varsayılan mod ağı (Default mode network)
DRG	: Dorsal Kök Ganglionu
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GPKR	: G proteinine Kenetli Reseptör
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<i>i.p.</i>	: İntraperitoneal
<i>i.pl.</i>	: İntraplantar
LOX	: Lipooksijenaz
NMDA	: N-metil-D-aspartat

NSAİİ	: Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaç
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PFC	: Prefrontal Korteks
<i>p.o.</i>	: Per oral
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
P2X	: Purinerjik Reseptör
RVM	: Rostral Ventromedial Medulla
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TRP	: Geçici Reseptör Potansiyeli
TSA	: Trisiklik Antidepresan
VKSK	: Voltaj-kapılı Sodyum Kanalı
VKKK	: Voltaj-kapılı Kalsiyum Kanalı
WDR	: Geniş Dinamik Aralıklı Nöron

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, bireyin duysal ve duygusal düzeyde hoş olmayan bir deneyim yaşamasına neden olan ve genellikle gerçek ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkilendirilen karmaşık bir olgudur. İnsanlık tarihinin en temel ve evrensel deneyimlerinden biri olarak kabul edilen ağrı, yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda bilişsel, duygusal ve sosyal faktörlerin birlikte şekillendirdiği öznel bir durumdur. Akut ağrı, organizmanın kendini korumasına olanak tanıyan bir alarm sistemi gibi çalışarak zararlı uyarılara, enfeksiyonlara veya homeostatik bozulmalara karşı bir savunma işlevi görür. Buna karşın kronik ağrı klinik pratiğin en zorlu sorunlarından biri olup, genellikle bireyin sağlık hizmetlerine başvurma nedenlerinin başında gelir. Ağrı bireylerde işlevsellik kaybına yol açtığı gibi; küresel ölçekte de ağır bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Kronik ağrının yaygınlığı %10 - %40 arasında değişirken, iyileşme oranlarının düşük (%5 düzeyinde) seyretmesi, bu sorunun önemini artırmaktadır (Cao vd., 2024).

Ağrı sekonder komplikasyonların gelişmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etmenler arasındaki etkileşimler, hastanın genel iyilik halinin bozulmasına ve ağrının kalıcı bir engelliliğe dönüşmesine neden olabilir. Uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete ve sosyal etkileşim bozuklukları gibi eşlik eden psikiyatrik durumlar, yalnızca ağrı deneyimini ağırlaştırmakla kalmaz, aynı zamanda primer hastalığın seyrini daha da kötüleştirebilir. Bu bozulmalar bireyin yaşam kalitesini düşürürken, sosyal ilişkilerde kopmalar, madde bağımlılığı ve intihar gibi ciddi toplumsal sonuçlara da zemin hazırlayabilir. Hatta bazı araştırmalar, kronik ağrının kanser tedavisinin sağladığı yaşam süresi avantajlarını bile olumsuz yönde etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Cao vd., 2024).

Analjezik ilaçlar, akut ve kronik ağrının farmakolojik yönetiminde temel yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların uzun vadeli kullanımına bağlı olarak gelişen istenmeyen etkiler ciddi klinik ve etik sorunları beraberinde getirmiştir. Analjeziklerin kötüye kullanımı, uluslararası sağlık otoritelerinin de dikkatini çeken önemli bir halk sağlığı sorunudur (Cao vd., 2024). Mevcut farmasötik pazarda çok sayıda analjezik ve antiinflatuar ilaç yer almakla birlikte, daha yüksek terapötik etkinliğe ve daha düşük yan etki potansiyeline sahip yeni moleküllerin tasarımı ve geliştirilmesi, günümüzde de medisinal kimya araştırmalarının odak noktalarından biri olmayı sürdürmektedir.

Sülfonamidler, beş veya altı üyeli heterosiklik halka sistemleriyle birlikte -SO₂NH- ve/veya -SO₂NH₂ grupları içeren organo-sülfür bileşikleridir (Ovung ve Bhattacharyya, 2021). Sülfonamid yapısı ilaç geliştirme süreçlerinde güçlü bir kimyasal iskelet olarak kabul edilmiştir (Apaydın ve Török, 2019; Mondal ve Malakar, 2020; Zafar vd., 2023; Aslam vd., 2025; Blicharz-Futera vd., 2025).

Günümüze kadar sülfonamid türevlerinin diüretik (Carta ve Supuran, 2013), antiepileptik (Aggarwal vd., 2013), hipoglisemik (Boyd, 1988), antiviral (Supuran vd., 2003; Rainer vd., 2008; Aslam vd., 2025), antikanser (Ghorab vd., 2016; Apaydın ve Török, 2019; Hussein vd., 2019), hepatoprotektif ve GABAA modülatörü (Asiedu vd., 2014) gibi çok çeşitli farmakolojik etkileri bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, yapılarında sülfonamid taşıyan türevlerin analjezik etkinlik gösterdiğini; nöropatiye bağlı hiperaljeziyi ve alodiniyi iyileştirdiğini ortaya koymuştur (Pero vd., 2017; Rehman vd., 2020; Ur Rehman vd., 2020; Abbas vd., 2021; de Oliveira vd., 2021; Sacramento vd., 2022; Viana vd., 2022; Ouyang vd., 2023; Gao vd., 2024; Martins vd., 2025; Simon, vd., 2025; Turones vd., 2025). Literatürde sülfonamid türevlerinin antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğine ilişkin çeşitli çalışmalara da rastlamak mümkündür (Metwally ve Mohamed, 2020; Güngör vd., 2021).

Klinikte ağırlı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek göstermektedirler. NSAİİ ile uzun süreli tedavinin, COX-1'in inhibisyonuna ve gastroprotektif prostoglandin seviyelerindeki dramatik düşüslere bağlı olarak gastrointestinal sistem üzerinde ciddi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Diğer yandan seçici COX-2 inhibitörlerinin mide mukozasında prostaglandinlerin sentezi üzerinde etkisi yoktur ve akut hasara veya kronik ülserlere neden olmazlar. Bu avantaj, yeni ve güvenli COX-2 seçici inhibitörlerin sentezlenmesi konusunda araştırmacıları motive etmektedir (Metwally ve Mohamed, 2020; Güngör vd., 2021). Yapılan çalışmalar COX-2 seçici ilaçların çoğunun, bitişik atomlara bağlı homosiklik veya heterosiklik gruplar olmak üzere iki aromatik halkalı bir çekirdek içerdiğini ortaya koymuştur. Bu aril gruplarından biri, hidrofobik cebi hedefleyen seçiciliği artırmak için para konumuna eklenen bir metil (SO₂CH₃) veya sülfonamid (SO₂NH₂) grubuna sahiptir (Sağlık vd., 2021).

Bu tez çalışmasında, sülfonamid türevlerinin selektif COX-2 enzim inhibisyonu yapma ve antinosiseptif etkinlik gösterme (Pero vd., 2017; Rehman vd., 2020; Ur Rehman vd., 2020; Abbas vd., 2021; de Oliveira vd., 2021; Sacramento vd., 2022; Viana vd., 2022; Ouyang vd., 2023; Gao vd., 2024; Martins vd., 2025; Simon, vd., 2025; Turones vd., 2025) potansiyellerinden hareketle; yapılarında sülfonamid içeren 10 adet orijinal bileşiğin tasarlanması, sentezlenmesi ve akut antinosiseptif etkinliklerinin araştırılması planlanmıştır. Bileşiklerin COX enzimleri ile olası etkileşimleri de *in silico* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.



2 ALAN YAZIN

2.1 Ağrının Tarihçesi

Ağrı, hem biyolojik hem de toplumsal boyutlarıyla ele alınması gereken, son derece karmaşık bir tıbbi sorundur ve insan varoluşunun evrensel bir parçasıdır. Neredeyse tüm kültürlerde, ağrı hem bireysel hem kolektif düzeyde en temel sıkıntı biçimlerinden biri ve insan deneyiminin ayrılmaz bir parçası olarak olarak tanımlanmıştır. Ağrının bireylerin yaşam kalitesinde ciddi düşüöşlere yol açtığı da yaygın olarak kabul görmektedir. İnsanlık tarihi boyunca ağrının yönetimine yönelik yaklaşımlar sürekli olarak değişmiş ve gelişmiştir (Meldrum, 2003; Hadjistavropoulos ve Craig, 2004; Sabatowski vd., 2004; Gugsu, 2018).

Ağrıya ilişkin düşünceler, hem felsefi hem de tıbbi yaklaşımlar açısından antik çağdan bu yana önemli değişimlere uğramıştır. Homeros, Hipokrat, Erasistratos ve Celsus gibi dönemin önde gelen figürlerinin ağrıya dair görüşleri, ağrının nasıl algılandığı ve tedavi edildiğı üzerinde önemli etkiler yaratmıştır. Bazı düşünürler ağrıyı duygusal bir olgu olarak, bazıları ise duyusal bir deneyim olarak değerlendirmiştir (Rey 1995; Gugsu, 2018).

İlyada ve Odysseia destanlarının antik Yunanlı yazarı Homeros ağrıyı genellikle yas, acı çekme ritüelleri, üzüntü, kaygı, şiddetli duygular ve doğum sancıları bağlamında ele almıştır. Homeros'un anlatılarında, bitkisel tedavilerle ağrının hafifletilmeye çalışıldığına dair referanslara rastlanmaktadır (Rey 1995; Gugsu, 2018).

Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat, ağrıyı tüketici, kederli ve acı verici bir durum olarak tanımlanmıştır. Hipokrat'a göre ağrı, vücuttaki dört temel sıvının (kan, balgam, sarı safra ve kara safra) dengesizliği sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Dönemin "benzer benzeri iyileştirir" anlayışına uygun olarak Hipokrat, ağrının yine ağrı uyaranlarıyla tedavi edilebileceğini savunmuştur. Ağrı tedavisi için duayı; haşhaş, adamotu, geven gibi bitkileri ve yanık bezle dağlama gibi yöntemleri kullanmıştır (Rey 1995; Gugsu, 2018).

MÖ 3. yüzyılda, İskenderiye okulunun etkisiyle tıbbi deneyler ve anatomik keşifler hız kazanmıştır. Herofilos ve Erasistratos, damarlar, sinirler ve beyin gibi yapılar üzerinde detaylı anatomik çalışmalar yürütmüştür. Ağrı, bu dönemde iç organlara yönelik istilacı bir unsur olarak tanımlanmış ve bu yapılar anlaşılmadan iyileştirmenin mümkün olmadığı

düşünülmüştür. Bu düşünce yapısı, hem kadavra üzerinde hem de canlılar üzerinde (genellikle suçlular) deneyler yapılmasının önünü açmıştır (Rey 1995; Gugsu, 2018).

Celsus, Kapadokyalı Aretaeus ve Galen, Roma İmparatorluğu döneminin öne çıkan hekimlerdendir. Bu dönemde ağrı, başlı başına bir hastalık olarak değerlendirilmiş ve farklı türlere ayrılmıştır. Celsus, ağrıyı günümüzün kronik ağrı tanımına benzer biçimde bağımsız bir hastalık olarak ele almış; tedavi için dinlenme, egzersiz, kan alımı, deri insizyonu, reçineli bant ve sıcak besin uygulanmasını önermiştir. Kapadokyalı Aretaeus, ağrının soğuk ve kuruluk kaynaklı olduğunu öne sürmüş, özellikle baş ağrılarına yönelik sınıflandırmalar yapmıştır. Tedavi yaklaşımları, Celsus'un yöntemleriyle paralellik göstermiştir. Kan alımı, sıcak su ile yıkama, yaş kupa terapisi, kızgın demirle dağlama ve bitkilerle ovma gibi yöntemler kullanmıştır. Galen ise domuz, maymun, sığır gibi hayvanlar üzerinde yaptığı deneyler sonucunda ağrının yalnızca insanlara özgü bir deneyim olmadığını öne sürmüştür. Ayrıca motor ve duyu sinirleri arasında ayrım yaparak, yumuşak sinirlerin duyum almaya, sert sinirlerin ise hareket etmeye hizmet ettiğini ileri sürmüştür. Bu yaklaşımla, ağrıyı dokunma duyusunun bir bileşeni olarak değerlendirmiştir. Galen, ağrıyı nabız benzeri (pulsetik), ağırlık hissiyle ilgili (gravitatif), gerilme hissiyle ilgili (tensif) ve yırtıcı/ağır kesici ağrı (pungitif) olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırmıştır (Rey 1995; Gugsu, 2018).

Antik filozoflar Platon ve öğrencisi Aristoteles, ağrıyı esasen kalpte oluşan duygusal bir deneyim olarak görmüşlerdir. Ağrının, bedeninin dışından gelen, tanrısal ya da ruhani bir varlık gibi içeri sızarak kişiyi etkilediğini düşünmüşlerdir. Bu yaklaşım, ağrının ilahi bir ceza ya da inanç testi olarak yorumlanmasına zemin hazırlamıştır. Her iki filozof da ağrı ve zevki, ruhun tutkuları arasında değerlendirmiştir. Nitekim “ağrı” kelimesinin kökeni olan Latince “poena”, ceza veya yaptırım anlamına gelmekte olup, bu kavramsal çağrışım günümüzde dahi etkisini sürdürmektedir (Rey 1995; Gugsu, 2018).

Antik toplumlarda ağrıya dair inançlar, yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda dinsel ve metafizik temellere dayanmıştır. Yaralanmaya bağlı olmayan ağrıların tanrısal güçler veya kötü ruhlar tarafından bedene yerleştirildiğine inanılmıştır. Kutsal metinlerde ağrı hem ceza hem de arınma aracı olarak yorumlanmıştır. İncil'de doğum sancılarının artışı, kronik ağrılar ve çarmıh deneyimi gibi örneklerle Tanrı'nın iradesiyle ilişkilendirilirken; Eyüp'ün acılarına sabretmesi, inancın sınanması olarak sunulmuştur. Kur'an-ı Kerim'de ise ağrı, deri ve sinir sistemiyle doğrudan ilişkilendirilerek, yanmanın hissedilebilmesi

için duyu sinirlerinin tam işlevli olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu yaklaşım, ağrının hem ilahi bir adalet aracı hem de insan anatomisiyle bağlantılı bir deneyim olarak ele alındığını göstermektedir (Merskey vd., 2005; Ali, 2011).

Antik dönemin sonlarına doğru tıbbi bilginin Doğu'dan Batı'ya aktarımı önemli gelişmeler arasında yer almıştır. Dönemin en etkili hekimlerinden biri olan İbn-i Sina, ağrıyı zıt niteliklerin bir araya gelmesiyle oluşan bir his olarak tanımlamıştır. Bu dönemde Galen'in "ağrı hissedilmesi için deride bir yarılma, kesilme, gerilme veya aşınma olması gerekir" yönündeki görüşü etkisini sürdürmüştür. Bununla birlikte, ağrıyı ortadan kaldırmak için ilgili bölgedeki duyunun giderilmesi gerektiği fikri de yaygınlaşmış ve bu ağrı tedavisinde cerrahinin kullanılmasını beraberinde getirmiştir. O dönemde ağrı kesici olarak opium, adamotu kökü, banotu ve haşhaş gibi bitkiler kullanılmış; ayrıca safran, mür ve hint yağı da tedaviye destek amaçlı olarak uygulanmıştır (Rey 1995; Meldrum, 2003; Sabatowski vd., 2004; Gugsu, 2018).

Rönesans döneminde ağrıya ilişkin paradigma değişimleri yaşanmıştır. René Descartes, ağrıyı içsel, mekanik bir süreç olarak tanımlamıştır. Ağrıyı vücuttaki yapısal bir bozulmanın sinir yolları aracılığıyla beyne iletilmesi sonucu ortaya çıkan bir deneyim olarak ifade etmiş ve onun bu yaklaşımı, modern ağrı fizyolojisinin temellerini oluşturmuştur (Gugsu, 2018).

Descartes'tan yaklaşık bir yüzyıl sonra, deneysel bilimlerin gelişmesiyle birlikte dört temel ağrı teorisi (özellik teorisi, yoğunluk teorisi, desen teorisi ve kapı kontrol teorisi) ortaya atılmıştır. Bu kuramlar arasındaki ortak nokta, ağrının dışsal uyaranlarla ilişkili bir duyu deneyim olduğu yönündedir. Ancak bu kuramlar, ağrıya neden olan uyarının niteliği, şiddeti ve sinir sistemi tarafından nasıl işlendiği konusunda farklılık göstermektedir (Rey 1995; Meldrum, 2003; Hadjistavropoulos ve Craig, 2004; Sabatowski vd., 2004; Merskey vd., 2005).

1973 yılında kurulan Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ağrı araştırmaları, klinik uygulamalar ve eğitim açısından küresel bir çerçeve sunmuştur (Merskey vd., 2005). Günümüzde ağrı; kökeni, süresi, mekanizması ve durumsal bağlamına göre sınıflandırılmakta; hem nosiseptif hem nöropatik boyutları dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir (Gugsu, 2018).

Günümüzde kabul gören ağrı tanımları, ağrının yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda duygusal ve bilişsel bir deneyim olduğunu vurgulamakta; öznel ölçümün gerekliliğine dikkat çekmektedir. Bu yaklaşımlar doğrultusunda, ağrı artık sadece bir belirti değil, aynı zamanda bir vital bulgu olarak kabul edilmektedir. Amerikan Ağrı Derneği, bu farkındalığı artırmak amacıyla “Ağrı: Beşinci yaşamsal belirti” sloganını ortaya koymuştur (American Chronic Pain Association, 2015; Gugsu, 2018; Scher vd., 2018).

Ağrının “beşinci yaşamsal bulgu” olarak kabul edilmesi, ağrı farkındalığını artırmak amacıyla başlatılmış bir girişim olsa da, 2016’da Amerikan Tabipler Birliği, bu yaklaşımın geri çekilmesini kararlaştırmıştır. Ağrı yönetiminde daha etkili sonuçlar elde edebilmek için yalnızca ağrının şiddetini değil, psikolojik, sosyal ve işlevsel etkilerini de kapsayan çok boyutlu değerlendirme araçları önerilmektedir (Scher vd., 2018).

2.2 Ağrı Nedir?

IASP’nin Taksonomi Alt Komitesi’nin önerisiyle oluşturulan ve 1979 yılında IASP Konseyi tarafından resmi olarak kabul edilen tanıma göre ağrı *“gerçek ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya böyle bir hasarla tanımlanan hoş olmayan duygusal ve duygusal bir deneyim”*dir. Bu tanım zaman içinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere birçok uluslararası ve ulusal sağlık otoritesi, profesyonel kuruluş ve akademik çevre tarafından benimsenmiştir (Raja vd., 2020).

Ancak, son yıllarda ağrı fizyolojisi ve algısı konusundaki bilimsel gelişmeler, bu tanımın güncellenmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Bu doğrultuda, mevcut tanım ve ilgili açıklayıcı notların günümüz bilgi düzeyini karşılayıp karşılamadığını değerlendirmek ve gerekli görülmesi halinde değişiklik önerileri sunmak üzere bir kurul oluşturulması kararlaştırılmıştır. IASP 2018 yılında, ağrıya ilişkin temel bilim ve klinik uygulama alanlarında yetkinliği bulunan 14 uzmandan oluşan, çok uluslu bir “Başkanlık Çalışma Grubu” oluşturmuştur (Raja vd., 2020).

İki yıl süren değerlendirme sürecinde, söz konusu çalışma grubu hem bilimsel literatürü hem de IASP üyeleri ile kamuoyundan gelen yorumları dikkate alarak kapsamlı bir analiz gerçekleştirmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, ağrının daha kapsayıcı bir şekilde tanımlanabilmesi amacıyla tanımın *“gerçek ya da olası bir doku hasarıyla ilişkili ya da bu tür hasarlarla benzerlik gösteren hoş olmayan duygusal ve duygusal bir deneyim”* biçiminde revize edilmesi önerilmiştir. Buna ek olarak, tanımın daha iyi anlaşılmasını

sağlamak amacıyla eşlik eden açıklamalar, maddeler halinde ve ağrı teriminin etimolojik kökenini de içerecek şekilde güncellenmiştir. Nihayetinde, bu yeni tanım ve açıklayıcı notlar, IASP Konseyi tarafından oybirliğiyle kabul edilerek yürürlüğe koyulmuştur (Raja vd., 2020).

2.3 Ağrının Epidemiyolojisi

Ağrı, dünya genelinde milyarlarca insanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur (Rice vd., 2016; Blyth ve Schneider, 2018; Hoy vd., 2020). Bu durum, yalnızca bireylerin yaşadığı fiziksel rahatsızlıklarla sınırlı kalmamakta; aynı zamanda yeti kaybı ve mortalite üzerinde de belirgin bir etki yaratmaktadır. Dolayısıyla, ağrının küresel ölçekte öncelikli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınması büyük önem taşımaktadır (Goldberg ve McGee, 2011; Andrews vd., 2013).

Sağlık alanında yapılan pek çok araştırma; kadınların erkeklere göre ağrıyı daha sık deneyimlediğini, yaşın ilerlemesiyle birlikte ağrı prevalansının arttığını ve kırsal bölgelerde yaşayan ve düşük eğitim seviyesine sahip bireylerde ağrı şikâyetlerinin kentsel alanlara göre daha yaygın olduğunu göstermektedir (Fillingim vd., 2009; Bartley ve Fillingim, 2013; Farioli vd., 2014; Henschke vd., 2015; Jackson vd., 2016; Mansfield vd., 2016; Pieretti vd., 2016; Andrews vd., 2018; Aslan ve Çınar, 2023).

Literatürde kronik ağrının en sık bel bölgesinde görüldüğüne ilişkin çalışmalar bulunsa da (Fillingim vd., 2009; Jonely vd., 2015; Joaquim, 2016); omuz ve baş bölgelerinden kaynaklanan ağrıların da sıklıkla şikâyetle neden olabildiği bildirilmiştir. Ayrıca bel, kas-iskelet sistemi ve baş ağrılarının genellikle sızlama ve zonklama tarzında görüldüğü rapor edilmiştir (Ayvat vd., 2011).

Yapılan bir çalışmada kronik ağrının hastanın istihdam durumu ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda işsiz bireylerin %78,9’unda kronik ağrının mevcut olduğu; bu oranın çalışan bireylerde %39,8 ve gönüllü/ücretsiz çalışan bireylerde %42,4 olarak saptandığı bildirilmiştir (Macfarlane vd., 2015). Ağrı nedeniyle işe devamsızlığı değerlendiren bir çalışmada ise, ağrının hastalık izni riskini artırdığı belirlenmiştir (Ruokolainen vd., 2018).

Uluslararası düzeyde yapılan ve anket verilerine dayanan çalışmalar, ağrı prevalansının ülkeler arasında önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır (Elzahaf vd., 2012; Johnson vd., 2013; Farioli vd., 2014; Henschke vd., 2015; Jackson vd., 2016; Andrews vd., 2018; Zimmer vd., 2022). Küresel sağlık eşitsizlikleri üzerine yürütülen çalışmalar,

ülke düzeyinde etkili olan bazı bağlamsal faktörlerin önemine dikkat çekmektedir (Wagstaff ve Van Doorslaer, 2000; Swift, 2011). Özellikle, makro düzeydeki politik ve ekonomik faktörlerin (sağlık hizmetlerine ayrılan bütçe, genel ekonomik durum, yönetim kalitesi gibi) sağlık üzerinde belirleyici olduğu gösterilmiştir (Mackenbach ve Looman, 2013; Jaba vd., 2014; Kim ve Kim, 2016; Kim ve Wang, 2019).

İskoçya’da 2001 yılında belirli bir bölgede yaşayan yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, bireylerin %14,1’inin şiddetli kronik ağrı yaşadığı; Avustralya’da yapılan benzer bir çalışmada ise, %13,5’inin kronik ağrı nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde belli düzeylerde kısıtlamalar olduğu rapor edilmiştir (Blyth vd., 2001; Smith vd., 2001). Birleşik Krallık’ta yapılan araştırmalar yetişkinlerin %13-%50’sinin kronik ağrısı olduğunu ve bu bireylerin %10,4-%14,3’ünün orta/şiddetli düzeyde ve işlevselliği kısıtlayan nitelikte kronik ağrı yaşadığını ortaya koymuştur (Fayaz vd., 2016; Mills vd., 2019). 2017’de Brezilya’da yapılan bir çalışmada ise kronik ağrı prevalansı %39 olarak rapor edilmiştir (de Souza vd., 2017).

Avrupa’da “Yaşlanma, Sağlık ve Emeklilik Araştırması (Survey of Health, Aging, and Retirement in Europe)” kapsamında 14 ülkeden 2004–2011 ve 2013–2015 yılları arasında elde edilen verilerin analiz edildiği bir çalışmada, değişkenler çok düzeyli modelleme stratejileri ile incelenmiş ve ülkelere özgü eğilimler ortaya koyulmuştur. Ükelere ve yıllara göre, toplum düzeyinde ağrı prevalansının %30–%60 arasında değiştiği bildirilmiştir. Tam uyarlanmış modellerde, prevalansın 2004–2011 yılları arasında yıllık ortalama %2,2 oranında; 2013–2015 arasında ise %5,8 oranında arttığı belirlenmiştir (Zimmer vd., 2020).

Literatürde ağrı ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalara da rastlanmaktadır. ABD’de 2010 yılında yapılan bir araştırmada, yetişkinlerin yaklaşık %19’unun sürekli ağrı yaşadığı; ancak bu oranın alt gruplara göre önemli farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (Kennedy vd., 2014). 2016 tarihli bir çalışmada ise ABD’deki yetişkinlerin yaklaşık %20’sinin kronik ağrı yaşadığı (yaklaşık 50 milyon kişi) ve bu bireylerin %8’inin (yaklaşık 20 milyon kişi) ciddi düzeyde ağrı çektiği raporlanmıştır (Von Korff vd., 2016). Aynı yıl yayınlanan ve Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında farklı ülkeler ve kültürel gruplar arasında yaygın kronik ağrı prevalansını tahmin eden 25 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise bu değerlerin %0 ile %24 arasında değiştiği bulunmuştur (Mansfield vd., 2016). Bu farkın

uygulanen yöntemlerdeki veya kültürel özelliklerdeki değişikliklerden (Angel ve Cleary, 1984; Goldberg ve McGee, 2011; Brønnum-Hansen, 2014) ya da bireysel düzeydeki demografik değişkenlerden (Bambra vd., 2019) kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. ABD’de yapılan ve öznelerin çoğunluğunu Kafkas kökenli bireylerin oluşturduğu 2019 tarihli bir başka çalışmada da yerli ve Afrika kökenli Amerikalıların ve Hint kökenli Asyalıların ağrı prevalanslarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Pitcher vd., 2019). Türkiye’deki epidemiyolojik bulgular da dünya ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Örneğin ülkemizde 2001 yılında yapılan bir çalışmaya göre, kadınların erkeklere kıyasla daha fazla ağrı yaşadığı saptanmıştır. Ayrıca, şehir merkezinde ve Türkiye’nin batı bölgelerinde yaşayan bireylerin daha yüksek oranda ağrı bildirdikleri ve yaş ile birlikte ağrı sıklığının da arttığı belirlenmiştir (Erdine vd., 2001). Ayvat ve arkadaşlarının bel ağrısı şikâyeti olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, katılımcıların %70,5’inin en fazla ilkokul mezunu, %29,5’inin ise en az lise mezunu olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Ayvat vd., 2011). Aynı yıl Kuru ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise omuz ağrısının ağrı şiddeti açısından en yüksek prevalansa sahip olduğu; ancak en sık bildirilen ağrı bölgesinin bel bölgesi olduğunu belirtilmiştir. Katılımcıların %33’ünün ağrıyı azaltmak amacıyla NSAİİ ve/veya başka bir analjezik ilaç kullandığı ve %1,2’sinin cerrahi müdahale geçirdiği tespit edilmiştir (Kuru vd., 2011).

1 Şubat 2021–31 Mart 2021 tarihleri arasında Türkiye’nin yedi demografik bölgesine dağılan 28 ilde 1.391 katılımcı ile kesitsel tipte bir araştırma yapılmıştır (Aslan ve Çınar, 2023). Bu çalışmada araştırmaya katılan bireylerin %89,71’inin hayatları boyunca en az bir kez ağrı deneyimlediği, %80,84’ünün sık sık ağrı yaşadığı, %52,98’inin son bir yıl içinde ağrı bildirdiği ve %41,19’unun ise 1–5 yıldır ağrı çektiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda en sık görülen ağrı bölgesinin %37,88 ile baş-boyun bölgesi olduğu ve ağrı yaşayan bireylerin %63,63’ünün ayda 1–3 gün ağrı nedeniyle iş göremezlik izni kullandığı tespit edilmiştir. Katılımcıların %38,31’i ayakta durma pozisyonunda ağrılarının arttığını bildirmiştir.

Aynı çalışmada katılımcıların %41,4’ünün ağrı kesici kullandığı ve kullanılan ağrı kesicilerin ağrının hafifletilmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Katılımcıların %44,32’sinin NSAİİ aldığı; %37,77’sinin ise ayda en az bir kez ağrı kesici kullandığı belirlenmiştir. Ağrı kesicilere bağlı yan etki olarak mide ağrısı yaşayan katılımcıların

%67,07'sinin farmakolojik olmayan yöntemlerle ağrıyı hafifletmeyi tercih ettiği, %33,97'sinin ise en sık başvurulan yöntem olan masajı kullandığı bildirilmiştir (Aslan ve Çınar, 2023).

2.4 Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması, hastanın değerlendirilmesi ve tanının koyulması süreçlerine katkı sağlar ve sağlık profesyonellerinin en uygun tedavi planını belirlemesinde yardımcı olur (Orr vd., 2017; http-1). Ağrı süresi, anatomik yerleşimi, etiyolojisi, şiddeti ve fizyopatolojisi açısından heterojen bir yapıya sahip olduğu için ağrının sınıflandırılmasında birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Hastanın ağrısının kapsamlı şekilde değerlendirilebilmesi için çoğu zaman birden fazla sınıflandırma sisteminin bir arada kullanılması gerekir (Orr vd., 2017; http-1).

Aşağıda ağrının sınıflandırılması ile ilgili bazı temel bilgiler özetlenmiştir.

2.4.1 Etiyolojiye göre sınıflandırma

Ağrının nedenine yönelik olarak yapılan bu sınıflandırmada ağrı, genel olarak *kanser kaynaklı ağrı* ve *kanser dışı ağrı* olarak iki ana gruba ayrılır (Orr vd., 2017; http-1).

Geleneksel olarak, kanserle ilişkili kronik ağrı, karmaşık etiyolojisi ve genellikle daha agresif tedavi yaklaşımlarının uygulanması nedeniyle ayrı bir klinik durum olarak değerlendirilir. Ancak, mevcut literatürde kanser ağrısının altında yatan nöronal mekanizmaların, diğer kronik ağrı durumlarından farklı olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (Stanos vd., 2016).

Ağrının diğer nedensel faktörleri arasında akut yaralanmalar, altta yatan hastalıklar veya tıbbi durumlar ile bu hastalık ya da durumlara bağlı cerrahi işlemler yer almaktadır (Orr vd., 2017).

2.4.2 Patofizyolojiye göre sınıflandırma

Ağrı, yaralanmanın türüne ve ağrı algısına yol açan patofizyolojik yolağa bağlı olarak; nosiseptif, nöropatik ve yalnızca kronik ağrı durumlarında geçerli olan *santral sensitizasyon* şeklinde üç sınıfa ayrılabilir (Orr vd., 2017; Clauw vd., 2019; http-1)

Nosiseptif ağrı travma, iyileşmeyen yaralanma veya inflamatuvar süreçler gibi doku hasarına karşı gelişen normal fizyolojik yanıtı ifade eder (Stanos vd., 2016; Clauw vd., 2019). IASP nosiseptif ağrıyı “sinir dışı dokularda meydana gelen gerçek ya da olası bir

hasardan kaynaklanan ve nosiseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak gelişen ağrı" şeklinde tanımlar (http-2). Nosiseptif ağrı, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Somatik ağrı, kas-iskelet sistemine ait yüzeyel ya da derin dokuların yaralanmasıyla ilgilidir. Visseral ağrı ise iç organ yaralanmalarına bağlıdır ve genellikle yansıyan şekilde hissedilir (Orr vd., 2017).

Nöropatik ağrı somatosensoriyel sinir sistemindeki bir lezyon ya da hastalık sonucunda gelişen ve anormal nöronal aktiviteye bağlı olan ağrı türüdür (Orr vd., 2017; Clauw vd., 2019). Lezyonun periferik sinir sistemi (PSS) ya da santral sinir sistemi (SSS) içinde yer almasına bağlı olarak nöropatik ağrı, periferik nöropatik ağrı ya da santral nöropatik ağrı şeklinde tanımlanabilir (Clauw vd., 2019).

Santral sensitizasyon ya da diğer adıyla *nosiplastik ağrı* ise periferik nosiseptörleri aktive edecek gerçek ya da tehdit edici bir doku hasarı ya da somatosensoriyel sistemde ağrıya neden olacak herhangi bir hastalık veya lezyon olmaksızın, değişmiş nosisepsiyondan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanır (Stanos vd., 2016; Orr vd., 2017; Clauw vd., 2019).

2.4.3 Anatomik lokasyona göre sınıflandırma

Hastanın vücudunun hangi bölgesinde ağrı hissettiğini belirlemek amacıyla kullanılan bu sınıflandırma genellikle ağrı değerlendirmelerinin ilk adımını oluşturur (Orr vd., 2017).

Somatik ağrı, yaralanma bölgesine özgü olarak ortaya çıkar ve kemikler, kaslar, cilt, eklemler, bağlar, tendonlar ve bağ dokusu gibi yapılarda bulunan ağrı reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelir (Murphy, 2007). Buna karşılık, visseral ağrı iç organlarda ortaya çıkar. Ancak bu ağrının lokalizasyonu zordur; çünkü visseral dokularda nosiseptör yoğunluğu düşüktür ve afferent sinir lifleri beyin korteksinde daha zayıf temsile sahiptir (Steeds, 2016).

2.4.4 Şiddetine göre sınıflandırma

Ağrının şiddeti, kişinin deneyimlediği ağrının büyüklüğü olarak tanımlanır (Cook vd., 2013). Ağrıyı şiddetine göre sınıflandırmak da mümkündür (http-1).

Ağrı şiddetini ölçmek için görsel analog skala, sözel değerlendirme sklası, sayısal değerlendirme skalası ve grafiksel skalalar gibi çeşitli araçlar kullanılabilir (Cook vd., 2013; Orr vd., 2017). Bu ölçekler, hastanın ağrısını sözel ya da sayısal ifadeler temelinde öznel olarak değerlendirdiği ölçeklerdir (Cook vd., 2013).

2.4.5 Süresine göre sınıflandırma

Ağrı hastanın ağrısı deneyimleme süresi esas alınarak akut ya da kronik olarak sınıflandırılabilir. *Akut ağrı*, kısa süreli olup genellikle 3–6 ay içinde iyileşir. Bu ağrı türü, vücudun belirli bir yaralanma veya travmaya verdiği yanıttır ve biyolojik bir işlev taşır (Orr vd., 2017). Akut ağrının en önemli özelliği kendiliğinden sınırlayıcı olmasıdır; yani dokuların iyileşmesiyle birlikte ağrı da ortadan kalkar (Grichnik ve Ferrante, 1991; Orr vd., 2017). Ancak bazı durumlarda, akut ağrı zamanla kronik ağrıya dönüşebilir. *Kronik ağrı*, 3 aydan uzun süren, iyileşme süresini aşan ve artık biyolojik bir işlev taşımayan ağrı olarak tanımlanır (Grichnik ve Ferrante, 1991; Orr vd., 2017; http-3).

Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının 11. revizyonu (International Classification of Diseases, ICD-11), kronik ağrının tanılanması için yedi ayrı kategori tanımlamaktadır (Treede vd., 2019). Bu sınıflandırmada ilk alt kategori olan *kronik primer ağrı*, belirgin duygusal sıkıntı veya işlevsel yeti kaybı ile birlikte görülen süregen ağrıyı ifade eder; bu bağlamda ağrı, bağımsız bir hastalık olarak kabul edilir. Geriye kalan altı alt grup ise altta yatan bir hastalığa ikincil olarak gelişen ağrı durumlarını kapsar. Bu tür ağrılar, genellikle başlangıçta bir belirti olarak değerlendirilir ve topluca *kronik sekonder ağrı* başlığı altında sınıflandırılır.

2.5 Ağrının Temel Devreleri

Ağrı algısı, hem SSS'yi hem de PSS'yi içeren karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Nosiseptörler zararlı uyarılara ilişkin bilgileri periferik dokulardan SSS'ye dört basamakta iletirler. Bunlar sırasıyla transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olarak adlandırılır. Transdüksiyon, dokuya zarar veren uyarıların sinir uçlarını aktive etmesiyle gerçekleşen süreçleri ifade eder. Transmisyon (iletim), doku hasarı bölgesinden başlayan ağrı iletisinin, algılamayı sağlayan beyin bölgelerine taşınmasını sağlayan sinirsel aktarım işlevlerini kapsar. Modülasyon iletim sistemi üzerindeki sinirsel aktiviteyi ayarlamaya yönelik bir sinirsel süreçtir. Persepsiyon (algı) ise duyuşal sinyallerin oluşturduğu öznel farkındalık hâlidir ve çok sayıda duyuşal bilginin bütüncül ve anlamlı bir yapıya entegre edilmesini içerir (Cuthbert, 2023).

Söz konusu basamaklarda birçok sinirsel yapının, hücrenin ve molekülün birlikte rol oynadığı bilinmektedir.

Aşağıda ağrı ile ilgili temel fizyolojik süreçler özetlenmiştir.

2.5.1 Ağrı sinyallerinin periferik iletimi

Ağrı sinyallerinin periferik dönüştürücüleri olan nosiseptörler; deri, mukoza, kaslar, tendonların yüzeyi ve iç kısmı, periost, damar yapıları ve iç organlarda bulunurlar. Morfolojik olarak serbest veya farklılaşmamış sinir uçlarıdır ve hücre gövdeleri dorsal kök ganglionu (DRG) ile trigeminal ganglionda yer alır. Aldıkları noxious/zararlı uyarılara göre nosiseptörler; ısıya duyarlı, mekanik uyarana duyarlı ve doku hasarına duyarlı olarak sınıflandırılabilirler (Cao vd., 2024).

Üç temel nosiseptör tipi tanımlanmıştır (Webb ve Steeds, 2022). Bunlar mekanik deformasyonlara yanıt veren “yüksek eşikli mekanoreseptörler”; normalde aktif olmayan ancak inflamatuvar mediyatörler ile duyarlılaştırıldıklarında aktive olan “sessiz/uyuyan nosiseptörler” ve dokuya zarar veren çeşitli uyarılara yanıt veren “polimodal nosiseptörler” dir. Hidrojen iyonlarını, sitokinleri, histamini, serotoninini, bradikininini, prostaglandinleri ve lökotrienleri içeren bu uyarılar nosiseptörleri çevreleyerek onları aktive etmekte ve duyarlı hale getirmektedir. Bunlardan serotonin ve histamin doğrudan sinir uçlarına uygulandığında ağrıya neden olurken; bradikinin ve prostaglandinler düşük şiddetli uyarılara karşı nosiseptörlerin duyarlılığını artırmaktadır. Hidrojen iyonları ve serotonin doğrudan hücre zarındaki iyon kanalları üzerinde etkili olurken, diğer birçok mediyatör hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak G proteinleri aracılığıyla ikinci haberci sistemlerini aktive ederler (Webb ve Steeds, 2022).

Nosiseptörlerin periferik uçlarında, dış uyarıları algılayabilen, sinyal kodlayabilen ve membran uyarılabilirliğini başlatabilen birçok iyon kanalı tipi bulunur (Cao vd., 2024). Bu iyon kanalları, membranlar arası iyon akımını düzenleyerek elektriksel sinyaller üretirler. Voltaja duyarlı olan komşu kanallar da bu süreçte zincirleme biçimde açılırlar. Bu iyon kanalları kanal açılımını başlatan faktöre göre “voltaj kapılı iyon kanalları” ve “ligand kapılı iyon kanalları” olmak üzere iki kategoriye ayrılırlar.

Voltaj-kapılı iyon kanalları, konformasyonları hücre zarının potansiyeline bağlı olarak değişen transmembranal proteinlerdir. Bu kanallar, reseptör potansiyellerinin ardışık aksiyon potansiyellerine dönüştürülmesinde kritik rol oynarlar (Cao vd., 2024).

Voltaj-kapılı sodyum kanalı (VKSK) ailesi, Nav1.1'den Nav1.9'a kadar değişen toplam dokuz üyeden oluşur. VKSK'lar, hücre zarının depolarizasyonunu takiben hızla açık konformasyona geçer ve sodyumun konsantrasyon gradyanı doğrultusunda hücre içine

akmasına izin verirler. Bu süreç, aksiyon potansiyelinin başlamasına ve sinir uçlarında ağrı sinyallerinin oluşmasına neden olur. VKSK'lar türler arası varyasyonlar, mekânsal ve zamansal dağılımlar ve elektrofizyolojik özellikler açısından belirgin farklılıklar gösterirler (Touska vd., 2018; Moreno vd., 2021). Bu alanda özellikle Nav1.7 dikkatleri çekmektedir. Nav1.7'yi kodlayan *Scn9a* genindeki mutasyonların kalıtsal eritomelalji, paroksizmal aşırı ağrı sendromu ve küçük lif nöropatisi gibi çeşitli ağrı bozukluklarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Waxman, 2013). Nav1.7'nin rolünün, ağrının türüne bağlı olarak değişiklik gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu kanalların nöropatik ağrının gelişiminde rol oynadığı ancak, kemik kanseri ağrısı ve oksaliptatin kaynaklı ağrıların Nav1.7 pozitif nosiseptörlere bağlı olmadığı bildirilmiştir (Minett, vd., 2014). Nav1.7 fonksiyonlarının inhibisyonunun, endojen opioid üretimini tetiklediği ve nöropatik ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (Deng vd., 2023). Nav1.1, Nav1.6 ve Nav1.8 gibi diğer VKSK'ların da ağrı modülasyonunda önemli roller oynadıkları gösterilmiştir (Touska vd., 2018; Osteen vd., 2016; Chen vd., 2020).

Voltaj-kapılı kalsiyum kanalları (VKKK), uyarılabilir tüm hücre tiplerinde yaygın olarak bulunan ve $\alpha 1$, $\beta 1-4$, $\alpha 2\delta 1-4$ ve $\gamma 1-8$ olmak üzere dört alt birimden oluşan kanallardır. Her VKKK tipi kendine özgü bir alt birim bileşimine sahiptir ve $\alpha 2\delta$ alt birimi, bu yapının kritik bir bileşenidir. $\alpha 2\delta$ alt birimi, $\alpha 1$ ve β alt birimler ile etkileşerek kanalın tepe potansiyelini ve aktivasyon-inaktivasyon hızlarını artırır. Noxious/zararlı uyaranların hem SSS'de hem de PSS'de $\alpha 2\delta$ ekspresyonunu artırabildiği; bu durumun da ağrı sinyallerinin şiddetlenmesine neden olduğu bildirilmiştir (Davies vd., 2007; Zhang vd., 2022). Duyu nöronlarında kalsiyum kanallarının işlevinin adiponektin ve nöromedin B gibi çeşitli faktörler tarafından hassas biçimde düzenlendiği bilinmektedir (Gandla vd., 2017; Zhang vd., 2021; Zhang vd., 2023).

Voltaj-kapılı potasyum kanallarının (VKPK) esas olarak nöronlardan potasyum çıkışını kolaylaştırarak membran hiperpolarizasyonunu indüklediği ve nöronal uyarılabilirliği azalttığı bilinmektedir. Mekanik kuvvet, ısı ve algenler gibi noxious/zararlı uyaranların, potasyum kanallarının ekspresyonunu baskılayabildiği, aktivitelerini inhibe edebildiği ve nosiseptörlerde ektojik spontan deşarjlara yol açtığı bildirilmiştir (Dawes vd., 2018; Higerd-Rusli vd., 2023).

Hem SSS'de hem de PSS'de geniş bir dağılıma sahip olan geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, ligand-kapılı iyon kanallarının en belirgin örneklerindendir. TRP

ailesinin üyeleri, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt vererek ağrı ve kaşıntı duyumlarının moleküler düzeydeki algılayıcıları olarak görev yaparlar. Günümüzde 28 adet TRP üyesi tanımlanmıştır; bunlar arasında biyolojik işlevleri iyi incelenmiş olanlar TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 ve TRPM8 olarak sıralanabilir (Moran vd., 2018). Özellikle TRPV1 ve TRPA1'in ağrı modülasyonundaki mekanistik rolleri kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Bu kanalların aktivasyon durumlarının ve ekspresyon düzeylerinin, ağrı duyumuyla pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Blake vd., 2018; De Logu vd., 2022). Bazı doğal biyotoksinlerin ağrı algısını, yalnızca TRPV1'i ve TRPA1'i hedef alarak indükledikleri gösterilmiştir (Yang vd., 2017; Lin King vd., 2019). 4-hidroksinonenal ve H₂O₂ gibi reaktif oksijen türlerinin parakrin salınımının, TRPA1 kanalını güçlü bir şekilde aktive ederek ağrı algısının devamlılığını sağladığı rapor edilmiştir (De Logu vd., 2019; De Logu vd., 2022). V116517 ve BCTC gibi TRP kanal blokörlerinin ise ağrı tedavisi için önemli potansiyele sahip oldukları bildirilmiştir (Arendt-Nielsen vd., 2016; Heber vd., 2020).

Nosiseptörlerde bulunan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden gerçekleşen kalsiyum girişinin, elektriksel sinyal aktivasyonunun kritik bir indükleyicisi olduğu bilinmektedir (Lee vd., 2012). Özellikle mekanik uyarılara karşı hassas olduğu bilinen NMDA reseptörlerinin, kalsiyum kanal alt birimi $\alpha 2\delta$ ile etkileşime girerek primer afferent nöronları tonik olarak aktive ettikleri gösterilmiştir (Deng vd., 2019). Nöronal depolarizasyon NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna katkıda bulunmakta; iyon spesifik geçirgenlik ise Mg²⁺ tarafından kontrol edilmektedir. Hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşimli NMDA reseptörlerinin eksitatör sinaptik iletimi ve sinaptik plastisiteyi modüle ederek hiperaljeziyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Ru vd., 2022; Xie vd., 2022). Nöropatik ağrının sürekli endojen glutamat stimülasyonu yolu ile NMDA reseptörlerinin kalıcı şekilde aktive olmasına neden olduğu ve bu kısır döngünün, ağrının kronikleşmesini şiddetlendirdiği bilinmektedir (Dedek vd., 2019; Deng vd., 2019).

Nosiseptörlerde bulunan diğer bazı iyon kanalları da noxious/zararlı uyanların elektriksel sinyallere dönüştürülmesine katkıda bulunur. Örneğin kalsiyuma geçirgen purinerjik reseptör (P2X) kanalları, ağrı duyarlılığının oluşumunda yer alan diğer bir reseptör sınıfıdır ve hasar gören hücrelerden salınan ekstrasellüler adenosin trifosfat (ATP)'a bağlı olarak hiperaktivite gösterirler (Inoue, 2021). Degenerin/ epitelyal sodyum kanal gen ailesinin üyeleri olan asit-duyarlı iyon kanalları (ASIC'ler) ise, ekstrasellüler

pH'daki değişimleri algılar ve inflamasyon, iskemik hasar ve kanser metastazı sırasında gelişen hiperalejide rol oynarlar (Abdelhamid ve Sluka, 2015). Piezo 1/2, bradikinin ve nikotinik asetilkolin reseptörleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar da ağrı oluşum mekanizmalarına dair bilgilerin derinleşmesini sağlamıştır (Khan vd., 2019).

İyon kanallarının yanı sıra sinyal iletim reseptörleri de uyarıları algılamakta ve ağrı ile ilişkili sinyal yollarını modüle etmektedirler. Nöron, glia ve bağışıklık hücreleri gibi ağrıyla ilişkili hücrelerde geniş çapta eksprese edilen G proteinine kenetli reseptörler (GPKR'ler) nosiseptif iletimin fizyolojik kontrolüne katkıda bulunurlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu, α alt biriminde konformasyonel değişikliklere yol açmakta ve bu durum adenilat siklaz ile fosfolipaz C aktivitesini ve dolayısıyla ikincil haberci moleküllerin üretimini düzenlemektedir (Wong vd., 2023). Bazı iyon kanallarının fonksiyonlarının da GPKR aracılı sinyal iletimi tarafından sıkı bir şekilde kontrol edildiği gösterilmiştir (Mayer vd., 2020).

Sözü edilen bütün bu mekanizmalar, ağrıyla ilişkili olarak nöronal uyarılabilirlik, inflamatuvar yanıt, hücreler arası iletişim ve nörotransmitter salıverilmesi gibi olaylar üzerinde yaygın etkiler göstermektedir (Doyen vd., 2020).

Nosiseptörler tarafından üretilen elektriksel sinyaller, esasen duyu nöronlarının aksonları olan afferent lifler aracılığıyla omuriliğe iletilirler. Anatomik özelliklerine ve işlevlerine göre primer afferent sinir lifleri A β , A δ ve C lifleri olarak üç ana kategoriye ayrılırlar (Tavares-Ferreira vd., 2022). A tipi sinir lifleri, Schwann hücrelerinden oluşan miyelin kılıfla çevrilidir ve bu yapı aksiyon potansiyelinin iletimini hızlandırmaktadır (Cao vd., 2024). A δ ve C lifleri nosiseptör özellik taşır. A δ liflerinin etkin şekilde uyarılması keskin, iğne gibi hızlı ağrıyı; C liflerinin aktivasyonu ise yanıcı, künt veya tam olarak lokalize edilemeyen ağrıyı indükler. C liflerinde aksiyon potansiyelinin başlatılması için Nav1.7 kanalının aktivasyonun gerekli olduğu bildirilmiştir (Deng vd., 2023). A β lifleri ise geleneksel olarak yalnızca titreşim ve hafif dokunma gibi ağrılı olmayan uyarılara yanıt veren lifler olarak değerlendirilmiştir. Ancak görece güncel çalışmalarda bu liflerin memelilerde ultra hızlı nosisepsiyonda rol oynayabileceğine işaret eden bulgulara ulaşılmıştır (Nagi, vd., 2019; Webb ve Steeds, 2022).

Doku hasarı ve inflamasyonun sinir liflerinde sensitizasyona neden olabileceği bilinmektedir. Nosiseptörlerdeki duyarlılaşma eşik değerin düşmesine, aynı şiddetteki

uyarana daha yüksek frekansta yanıt verilmesine ve uyarı ortadan kalktıktan sonra bile spontan deşarjların devam etmesine yol açabilmektedir (Steeds, 2009; Vrooman ve Youngren, 2022). Böylece ağrılı bir uyarana karşı “artmış ağrı yanıtı” ile karakterize bir durum olan *hiperaljezi* ya da normalde ağrıya neden olmayan bir uyarana karşı hissedilen ağrı ile karakterize bir durum olan *allodini* ortaya çıkar (Alorfi, 2023a; http-2). Sinir liflerindeki sensitizasyonun kalıcı ağrı deneyimlerinin ortaya çıkmasına yol açabildiği rapor edilmiştir (McWilliams ve Fallon, 2013; Chen ve Michalsen, 2017).

2.5.2 Ağrı sinyallerinin *medulla spinalis*’teki taşınımı

Hücre gövdeleri ya DRG’de ya da trigeminal ganglionda yer alan primer afferent lifler omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanırlar. Ağrı liflerinin çoğu dorsal boynuza dorsal kökün ventrolateral demetinden girmekte ve A β liflerinin hemen lateralinden seyretmektedirler. Omuriliğin içine girdikten sonra, sinir kökleri yukarıya ve aşağıya dallanabilir; bu dallar, dorsal boynuza başlangıç segmentinden bir veya iki segment yukarıda ya da aşağıda girebilirler (Webb ve Steeds, 2022).

Omuriliğin dorsal boynuzu, primer duyuşal nöronlarının sekonder nöronlar ile sinaptik bağlantı kurduğu temel bölgedir. Burası, aynı zamanda, uyarıcı ve baskılayıcı internöronlar arasında etkileşimlerin gerçekleştiği ve üst merkezlerden inen inhibitör yolların etkilerini gösterdikleri alandır. Dorsal boynuz, arasında yoğun nöronal bağlantılar olan ve Rexed laminaları olarak bilinen anatomik katmanlara ayrılmıştır. Lamina II, literatürde *substantia gelatinosa* olarak adlandırılır ve omuriliğin kaudal ucuna kadar uzanır. Miyelinsiz C lifleri çoğunlukla lamina II’de sonlanırken, A δ lifleri ağırlıklı olarak lamina I ve V’e projekte olur (Webb ve Steeds, 2022).

A β lifleri dorsal boynuzun medialinden omuriliğe giriş yapar ve sinaptik temas kurmaksızın doğrudan dorsal kolona ilerlerler. Ancak dorsal boynuza kollateral dallar göndererek lamina III–V arasında çeşitli bölgelerde sonlanırlar. Ayrıca, C liflerinin lamina II’deki terminal bölgeleri ile doğrudan sinaptik temas kurabildikleri de gösterilmiştir. Özellikle lamina II ve V, ağrının omurilik düzeyinde işlenmesi, modüle edilmesi ve lokalize edilmesinde temel rollere sahiptir (Webb ve Steeds, 2022).

Omuriliğin dorsal boynuzunda *nosiseptif spesifik*, *geniş dinamik aralıklı (WDR)* ve *düşük eşikli* olmak üzere üç farklı sekonder nöron tipi bulunmaktadır. Nosiseptif spesifik nöronlar genellikle lamina II ve III’te lokalize olan ve sadece yüksek eşikli

noxious/zararlı uyaranlara özgül olarak yanıt veren nöronlardır. WDR nöronlar, lamina V ve VI'da bulunan ve hem noxious hem de non-noxious uyaranlara yanıt verebilecek şekilde, geniş bir duyu aralığına duyarlı nöronlarken; düşük eşikli nöronlar sadece ağrısız, hafif uyaranlara karşı duyarlıdırlar (Webb ve Steeds, 2022).

Aksiyon potansiyelleri, farklı işlevlere sahip nöronlardan türeyen çeşitli uyarıcı nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin salıverilmesini indükler. Bu maddeler topluca postsinaptik reseptörlere bağlanarak bir sonraki düzeydeki nöronların uyarılabilirliğini artırır. Glutamat, eksitator nöronlar tarafından üretilir ve salıverilmesi doğrudan eksitator postsinaptik potansiyel oluşturur (Cao vd., 2024). Nöromodülatörler ise postsinaptik biyolojik etkilerde doğrudan değişikliğe yol açmaz; esas olarak GPKR'lere bağlanarak ve hücre içi sinyal yollarını yeniden düzenleyerek nörotransmitter salıverilmesini ve nöron uyarılabilirliğini kontrol ederler. Örneğin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), presinaptik glutamat iletimini ve P maddesine verilen yanıtları artırıcı özelliklere sahiptir (Marvizón vd., 2007; Marquez de Prado vd., 2009). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'ün de hem PSS'de hem de SSS'de ağrı sinyallerinin modülasyonunda çift yönlü işlev gördüğü bildirilmiştir (Yue vd., 2017; Sikandar vd., 2018).

Omurilik düzeyinde, çevreden gelen ağrı uyarısının SSS'ye iletimi, çeşitli düzenleyici mekanizmalarla kontrol altında tutulur. Bu düzeyde santral duyarlılaşmadan sorumlu üç temel mekanizma mevcuttur (Cuthbert, 2023):

- Wind-up / temporal summasyon:

Bu, sekonder WDR nöronların duyarlılaşmasıyla ilişkili bir durumdur. Transdüksiyon sürecinde, presinaptik terminalden salıverilen P maddesi ile nörokinin A ve B, postsinaptik membranda uzun süreli depolarizasyona ve böylece summasyona (postsinaptik uyarıların toplamına) neden olur (Yam vd., 2018; Vrooman ve Youngren, 2022). Membran yeterince depolarize olduğunda, postsinaptik NMDA reseptörünün fizyolojik magnezyum blokajı ortadan kalkar ve iyon kanalının açılır; böylece büyük miktarda kalsiyum girişini sağlamış olur (Yam vd., 2018). NMDA reseptörünün aktivasyonu ayrıca, omurilikte uyarıcı amino asitlerin salınımını kolaylaştıran nitrik oksit oluşumuna yol açar (Vrooman ve Youngren, 2022).

- Reseptör alanı genişlemesi:

Komşu dorsal boynuz nöronlarının devreye girmesiyle gerçekleşen bir durumdur. Bu nöronlar, önceden yanıt vermedikleri noxious ya da non-noxious uyarılara karşı duyarlı hâle gelirler (Vrooman ve Youngren, 2022).

- Fleksiyon reflekslerinde artış:

Bu refleks artışı hem ipsilateral hem de kontrilateral olarak gözlenir (Vrooman ve Youngren, 2022).

Ağrı iletimini medulla spinalis düzeyinde baskılayan modülasyon mekanizmaları ise üst beyin merkezlerinden gelen inhibitör kontrolü, A β liflerinden kaynaklanan kollateral aktiviteleri ve omurilik düzeyinde gerçekleşen segmental modülasyonu içerir. Segmental modülasyonun gerçekleştiği omurilik düzeyinde, endonejen opioid ve endokannabinoid sistemler ile başta GABA olmak üzere inhibitör aminoasitler önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, galanin, kolesistokinin ve nitrik oksit gibi bazı nöropeptid ve nöromodülatörler de bağlama ve reseptör alt tipine bağlı olarak ağrı iletimini şekillendirebilmektedirler (Webb ve Steeds, 2022).

Son dönem çalışmalar, inflamatuvar hücreler ile sinir sistemi arasındaki etkileşimlerin ağrı algısı üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Örneğin, astrositler mikrogliya aktivitesini doğrudan artırabilir ve ağrı algısını şiddetlendirebilir (Lim vd., 2017; Verkhratsky vd., 2023). Aktive astrositlerden türeyen önemli bir sekresyon faktörü olan lipokalin-2, TRPV4 ekspresyonunu artırarak mikrogliya aktivasyonunu daha da teşvik eder (Hu vd., 2023). Makrofajlar, IL-33 gibi proinflamatuvar faktörler salgılar ve nötrofilleri bölgeye çekerler. Nötrofillerin inflamasyon oluşturunca etkileri IL-33 tarafından artırılabilir ve bu durum, TRPV1 kanalı aktivasyonu yoluyla DRG uyarılabilirliğini kolaylaştırmaktadır (Yin vd., 2020).

İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar faktörlerin ektopik salınımı, nosiseptörlerin duyarlılığını artırmakta ve ağrı eşiğini düşürerek, zararsız uyarılara karşı bile ağrı hissinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır (Tanioku vd., 2022; Chu vd., 2023; Hu vd., 2023). Uzun süreli inflamasyon, sinir sisteminin plastisitesini değiştirmekte ve ağrının kronikleşmesini teşvik etmektedir (Caspi vd., 2023).

2.5.3 Ağrı sinyallerinin beyine iletimi ve modülasyonu

Tek bir noxious/zararlı olay DRG’de birden fazla nöronu aktive edebilir. Spinal projeksiyon nöronları, bu karmaşık sinyalleri alır, bütünleştirir ve çıkıcı yollar aracılığıyla üst merkezlere iletirler (Cao vd., 2024).

Spinotalamik traktus ve trigeminotalamik traktus, somatik ağrı iletiminde iki temel yoldur. Özellikle spinotalamik traktus, anterior beyaz komissür bölgesinde lateral ve anterior dallara ayrılır. Lateral spinotalamik traktus, gövde ve ekstremitelerden gelen ağrı bilgisini iletmekten sorumludur. Trigeminotalamik traktus ise spinal trigeminal nükleus ve pontin trigeminal nükleusların büyük kısmından çıkan liflerden oluşur ve baş ile yüz bölgesinden gelen ağrı duyusunu taşır. Ayrıca, somatik ağrı iletimine katkı sağlayan başka yukarı yönlü yollar da vardır: spinomezensefalik traktus, spinoretiküler traktus, spinohipotalamik traktus ve arka kolondaki postsinaptik lif demetleri bunlar arasındadır (Cao vd., 2024).

Buna karşılık, visseral ağrı iletim yolları daha dağınıktır ve klasik nöral devrelere uyum göstermez. Sempatik sinirler aracılığıyla iletilen afferent visseral duyu nöronlarının hücre gövdeleri T1–L3 düzeyindeki spinal ganglionlarda yer alırken, parasempatik sinirler aracılığıyla iletilenler glossofaringeal sinir ve vagusun duyu ganglionlarında, ayrıca S2–S4 düzeyindeki spinal ganglionlarda bulunur. Afferent visseral duyu nöronlarının aksonları, iç organlar ve bu organlara ait damarlar boyunca dağılmıştır (Cao vd., 2024).

SSS’de çıkıcı ağrı iletim yollarının yanı sıra ağrının modülasyonundan sorumlu inisiyasyon yolları da bulunmaktadır. Periaquaduktal gri madde (PAG), rostral ventromedial medulla (RVM), locus coeruleus, lateral retiküler çekirdek, nucleus raphe magnus ve nucleus reticularis paraventricularis ağrının modülasyonunda görev alan inisiyasyon yolları ile yakından ilişkili beyin bölgeleridir. Bu yollar inisiyasyon inhibitör ve fasilitatör sistemler olarak sınıflandırılırlar. Normal koşullarda bu sistemler ince bir denge halinde çalışır. Ağrı duyarlılığındaki artış, bu dengeyi bozarak fasilitatör sistemi baskın hale getirebilir (Cao vd., 2024).

PAG, RVM ve pontin dorsolateral retiküler formasyon’un bir kısmı, inisiyasyon inhibitör sistemi içerisinde yer alır. Bu beyin bölgeleri, spinal dorsolateral traktus aracılığıyla noisiseptif uyarı üzerinde inhibitör bir modülasyon uygular. Her bir çekirdek spinal dorsal boynuzda uzanan kendi inisiyasyon yollarına sahiptir. PAG, bu sistemin merkezinde yer alır ve

aktivasyonu dorsomedial prefrontal korteks (PFC), amigdala ve hipotalamus gibi yapılar aracılığıyla düzenlenir (Huang vd., 2019; Yin vd., 2020; Christensen vd., 2023). PAG'den RVM'ye ve locus coeruleus'a uzanan projeksiyonlar, nöropatik ağrıyı ve buna eşlik eden duygusal düzensizlikleri azaltır (Lopez-Alvarez vd., 2018; Tobaldini vd., 2019).

RVM PAG, nucleus tractus solitarius, parabrakial çekirdek ve diğer supraspinal merkezlerden gelen nosiseptif girdileri alır. Burada tanımlanan iki işlevsel nöron tipi olan *On-cell* ve *Off-cell*'ler, sırasıyla inisiyasyon ve inhibisyon işlevlerini yürütmekte ve RVM'nin ayarlayıcı gücünü birlikte belirlemektedirler (Jiao vd., 2023).

İnisiyasyon sistemi, ağrı eşiğini düşürerek noxious/zararlı uyaranlara karşı yanıtları artırır. Bu sistem normal ağrı algısında genellikle aktif değildir ancak ağrıya duyarlılığın artması (hipersensitivite) ve felaketleştirme (katastrofikleştirme) eğilimi, inhibitör sistemin aktivitesini baskılayarak inisiyasyon sistemi uyarabilir (Suzuki vd., 2002; Costa vd., 2019). Bu sistemin başlıca bileşenleri RVM, anterior singulat korteks (ACC), PAG ve parabrakial çekirdektir (Lockwood ve Dickenson, 2020). Farklı düzenleyici işlevlere rağmen, anatomik bölgeler arasında belirgin örtüşmeler olduğu görülmektedir. RVM'nin çift yönlü işlevleri, bu çekirdekte yer alan farklı nöron alt tipleriyle ilişkili olabilir. Bu bölgeden kaynaklanan inisiyasyon, nöropatik ağrı gelişiminin temel etkenidir (Tillu vd., 2008). Fizyolojik davranışlar kısmen limbik sistem tarafından düzenlenmekte olup, limbik sistem inisiyasyon sisteminde yer alan beyin bölgelerinin aktivitesini modüle etmektedir (Liang vd., 2020). Bu etkileşim, ağrı algısının yalnızca fiziksel uyaranlara değil, aynı zamanda bireysel duygu-durum, deneyim ve hafıza gibi faktörlere de bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.4 Ağrının Beyinde Algılanması

Ağrı algısı uyarının şiddeti ve süresi, bireyin duygusal durumu ve ağrının ortaya çıktığı bağlam gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Hill, 2001; Ma, vd., 2019).

Talamus somatosensoriyel bilginin işlenmesinde temel bir bölgedir. Lateral ve medial spinotalamik traktuslarda seyreden aksonlar, sırasıyla ilgili lateral ve medial talamik çekirdeklerde sonlanırlar. Bu çekirdeklerden çıkan nöronlar ise primer ve sekonder somatosensoriyel korteks, insula, anterior singulat korteks (ACC) ve prefrontal korteks (PFC)'e projeksiyon yaparlar. Bu beyin bölgeleri, serebellum ve bazal ganglionlar gibi diğer beyin yapılarıyla da etkileşim halindedirler (Webb ve Steeds, 2022).

Çok sayıda klinik beyin görüntüleme çalışması, beyin içerisinde periaquaduktal gri madde (PAG), talamus, hipotalamus, parabrakial çekirdek, nucleus tractus solitarius, amigdala, insüler korteks, somatosensoryal korteks, ACC ve PFC gibi çeşitli beyin çekirdeklerini içeren bir "ağrı matrisi" tanımlamıştır. Bu alanlar, ağrı sinyallerinin modülasyonunda birlikte ve eşgüdümlü şekilde görev almaktadırlar (Cao vd., 2024).

Primer somatosensoryal korteks, noxious/zararlı duyumların merkezi bir kavşağı olup, ventral posterolateral talamustan gelen talamokortikal girdileri alır (Prescott vd., 2014). Buradan çıkan sinyaller ise talamik çekirdeklere ve çeşitli subkortikal hedeflere iletilir (Guo vd., 2020). Ağrı sinyalinin iletiminden sonra primer somatosensoryal kortekste nöronal aktivite ve bağlantılar belirgin şekilde artar. Bu süreçte altıncı tabakada yer alan nöronların, talamokortikal sinyalleri güçlendirirken doğal antinositif mekanizmaları baskıladığı gösterilmiştir (Ziegler vd., 2023).

Daha önce de ifade edildiği üzere, ağrı algısı yalnızca doku hasarının derecesine değil; aynı zamanda duygusal, sosyal ve çevresel etmenlere de bağlıdır. Ağrıya verilen dikkat düzeyi, tehdit algısının bilişsel değerlendirilmesi ve bireysel kişilik özellikleri, ağrının algılanmasını etkiler. Depresif durumlar ağrıyı artırabilir ya da doğrudan ortaya çıkarabilir (Zhou vd., 2021). Ağrı hafızası, geçmişte yaşanmış ağrı deneyimlerini yeniden ortaya çıkarabilir ve hiperaljeziye neden olabilir (Taddio vd., 2002).

Duygusal modülasyonla ilişkili beyin bölgeleri açısından değerlendirildiğinde; primer somatosensoryal korteks, insüler korteks, ACC ve PFC, afferent sinyalleri işleyerek hem ağrı algısını hem de duygusal bileşenlerini oluştururlar (Mercer Lindsay vd., 2021). Özellikle medial PFC, kronik ağrının gelişiminde kritik bir rol oynar (Qi vd., 2022). Dorsomedial PFC'deki özel bir nöronal topluluk, nositif bilgiyi işler ve ağrının kronikleşmesini düzenler (Qi vd., 2022).

PFC'deki iki farklı nöron alt grubunun hipotalamus, nucleus accumbens ve amigdala gibi limbik bölgelere projeksiyonlar göndererek kronik ağrı üzerindeki olumsuz duygusal ve fizyolojik etkilerin temelini oluşturduğu rapor edilmiştir (Bhattacharjee vd., 2023). Ventral tegmental alandaki dopaminerjik yollar ve substantia nigra compacta–nucleus accumbens projeksiyonu, ağrıdan kaçınma ve ağrıdan kurtulma ile ilişkili ödül sistemini düzenler (Yang vd., 2021).

Geleneksel ağrı devrelerinin ötesinde, SSS'de başka birçok bölge de ağrının algılanmasına ve modülasyonuna katkı sağlar. Örneğin genellikle öğrenme, hafıza ve duygu-durum düzenlemesindeki rolleriyle bilinen entorhinal korteks ve mediyal septum-hipokampus devresinin, patolojik ağrının modülasyonunda da görev aldığı gösterilmiştir (Zhang vd., 2017; Jiang vd., 2018; Shao vd., 2023). Diğer yandan erişkin hipokampal nörogenezinin ağrının kronikleşmesinde rol oynadığı ve çevresel zenginleştirme ve egzersizin kronik ağrı üzerindeki hafifletici etkilerine de aracılık ettiği gösterilmiştir (Zheng vd., 2017; Xia vd., 2020).

2.5.4.1 Varsayılan mod ağının ağrı duyusunun düzenlenmesindeki rolü

Varsayılan mod ağı (default mode network, DMN), bireyin istirahat halinde olduğu ve dışsal dikkat gerektiren bir görevle meşgul olmadığı durumlarda aktif olan, başlıca precuneus, posterior singulat korteks, medial PFC, medial temporal lob ve angular girus'u içeren bir beyin ağıdır. Bu ağ, içe dönük bilişsel süreçleri (örneğin öz-yansıtma, epizodik hafıza, zihinsel gezinme) destekleyecek şekilde organize olmuştur. DMN'nin de ağrı duyusunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ağrı, dikkat gerektiren diğer uyaranlarla bilişsel kaynaklar açısından rekabete girer ve bu süreç DMN disfonksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Hemington vd., 2018).

Özellikle medial PFC, DMN'nin merkezi bileşenlerinden biri olarak yüksek frekanslı osilasyonlarda artış gösterebilirken, posterior bileşenlerle bağlantısı bozulabilir (Baliki vd., 2014). Kalıcı post-travmatik baş ağrısı gibi durumlarda PAG merkezli bağlantıların zayıfladığı ve ACC ile posterior singulat kortekste yapısal yeniden yapılanma görüldüğü bildirilmiştir (Niu vd., 2019; 2020). Ayrıca, DMN'nin insula, ventral lateral/posterolateral talamus ve postcentral girus gibi ağ dışı yapılarla olan bağlantılarında da anormallikler saptanmıştır (Hsiao vd., 2017; Tu vd., 2020; Mawla vd., 2023).

DMN'ye ilişkin bu bulgular, ağrıya eşlik eden duygusal değişimlerin sinirsel temelini anlamakta önemli bilgiler sağlamaktadır. Örneğin, zihinsel gezinmenin PAG ile DMN arasındaki ektopik bağlantıyı yeniden yapılandırarak, dikkat odağını ağrıdan uzaklaştırabileceği öne sürülmüştür (Kucyi vd., 2013). Farkındalık temelli meditasyonun etkinliği ise talamus ve DMN arasındaki bağlantının kesilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Riegner vd., 2023). Öte yandan, olumsuz duygu-durumların DMN'nin işlevsel bütünlüğünü etkileyerek kronik ağrı sürecinde ağrı duyarlılığını artırabileceği

bildirilmiştir (Letzen vd., 2017). Kronik ağrının yanı sıra, akut ağrının da DMN'nin osilatuar aktivitesinde ve bağlantı örüntülerinde değişimlere neden olabileceği gösterilmiştir (Alshelh vd., 2018).

2.6 Ağrı Tedavisi

2.6.1 Farmakoterapi

Ağrı yönetiminde kullanılan ilaç grupları arasında non-opioid ve opioid analjezikler, adjuvan analjezikler ve kortikosteroidler yer almaktadır (Alorfi, 2023a).

2.6.1.1 Non-opioid analjezikler

Non-opioid analjezikler, hafif ve orta şiddetteki ağrıların giderilmesinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu grup ilaçları NSAİİ'ler, asetaminofen ve topikal ajanlar olmak üzere üç temel kategoriye ayırmak mümkündür (Ghlichloo ve Gerriets, 2023).

NSAİİ'ler, en sık kullanılan non-opioid analjeziklerdir (Ghlichloo ve Gerriets, 2023). Etkilerini, ağrı ve inflamasyondan sorumlu olan prostaglandinlerin üretimini inhibe ederek gösteren bu ilaçları selektif ve non-selektif olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür (Pountos vd., 2011; Alorfi, 2023a):

- Non-selektif NSAİİ'ler; Hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe eden ilaçlardır. Bu grupta aspirin, ibuprofen ve naproksen gibi ilaçlar bulunmaktadır.
- Selektif NSAİİ'ler; Selekoksib gibi özellikle COX-2 enzimini hedef alan ilaçlardır (Green, 2001; Labianca vd., 2012).

NSAİİ'lerin ek farmakolojik etkileri arasında antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteler yer alır (Díaz-González ve Sánchez-Madrid, 2015). Bu ilaçlar sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretimini engelleyerek inflamasyonu azaltır (Ziccardi vd., 2002; Alorfi, 2023b); vücut ısını düzenleyen prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek ateşi düşürürler (Bacchi vd., 2012).

NSAİİ'ler, en sık gastrointestinal yan etkilere neden olur. Bunlar arasında dispepsi, bulantı, kusma ve peptik ülser yer alır (Bacchi vd., 2012). Ayrıca, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı gibi renal yan etkiler de görülebilir (Risser vd., 2009). Bu ilaçlar ile bağımlılık gelişme riski oldukça düşüktür.

Asetaminofen (parasetamol), etkisini SSS’de prostaglandin üretimini inhibe ederek gösteren ve yaygın olarak kullanılan diğer bir non-opioid analjeziktir (Botting, 2000; Blough ve Wu, 2011). Antiinflamatuvar etkisi yoktur; ancak hafif ve orta şiddetteki ağrıların yönetiminde oldukça etkilidir (Botting, 2000). Düşük advers etki profiline sahip olduğu için genellikle NSAİİ’lere alternatif olarak kullanılır. Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olsa da doz aşımı durumunda hepatotoksisite gelişebilir (Alorfi, 2023 (Ramachandran ve Jaeschke, 2019)).

Topikal ajanlar, doğrudan cilde uygulanan ve ağrı sinyallerini ağrı bölgesinde lokal etkileri ile bloke eden ilaçlardır (Argoff, 2013). Topikal ajanlara kapsaisin kremi örnek olarak verilebilir (Sawynok, 2005; Stanos ve Galluzzi, 2013). Bu ajanlar, uygulama bölgesinde deri iritasyonu, kaşıntı ve yanma hissi gibi lokal yan etkilere neden olabilirler. Sistemik dolaşıma geçmeleri durumunda ise çeşitli sistemik etkiler ortaya çıkabilir (Hengge vd., 2006).

2.6.1.2 Opioid analjezikler

Opioid analjezikler, ağrı yönetiminde kullanılan en güçlü ilaçlardır (Schug vd., 2003). Bu ilaçlar *doğal opioidler*, *sentetik opioidler* ve *yarı-sentetik opioidler* olmak üzere üç ana sınıfa ayrılırlar. Doğal opioidler (morfin, kodein ve tebain gibi), haşhaş bitkisinden elde edilirken; sentetik (fentanil, metadon ve tramadol gibi) ve yarı sentetik (oksikodon, hidromorfon ve buprenorfin gibi) opioidler laboratuvar ortamında üretilirler (Kerrigan ve Goldberger, 2020; Skolnick, 2022).

Opioidler farmakolojik etkilerini vücudun çeşitli bölgelerinde yer alan opioid reseptörler (μ , δ ve κ gibi) üzerinden gösterirler (Sobanski vd., 2014). Bu ilaçlar orta - şiddetli ağrısı olan hastalarda etkili bir rahatlama sağlarlar (Parsells Kelly vd., 2008). Opioidlerin ayrıca antitussif, antidiareik ve miyotik etkileri de bulunmaktadır (Leibovici, 2020).

En sık görülen yan etkiler SSS ile ilişkili olan sedasyon, baş dönmesi, konfüzyon, bağımlılık ve solunum depresyonu gibi belirtilerdir (Machelska ve Celik, 2018; Alshehri, 2023). Özellikle solunum depresyonu, hayatı tehdit edici olabilir (Pattinson, 2008). Opioidler ayrıca gastrointestinal yan etkilere, özellikle bulantı, kusma ve konstipasyona neden olabilirler (Camilleri vd., 2017; Paul vd., 2021). Ayrıca üriner retansiyon yapabilir ve benign prostat hiperplazisi olan hastalarda semptomları kötüleştirebilirler (Verhamme vd., 2008). Opioidler ile testosteron düzeylerinde azalma ve prolaktin düzeylerinde artış

şeklinde hormonal değişiklikler görülebilir (Seyfried ve Hester, 2012). Diğer yandan, opioid analjeziklerin uzun süreli kullanımı, tolerans gelişimi, bağımlılık ve yoksunluk semptomları ile sonuçlanabilir (Morgan ve Christie, 2011). Bu nedenle, opioid analjezik kullanan hastaların yakından izlenmesi, güvenli ve etkili bir ağrı yönetimi açısından kritik öneme sahiptir (Wood ve Solomon, 2023).

2.6.1.3 Adjuvan analjezikler

Adjuvan analjezikler, diğer analjezik ilaçlar ile birlikte kullanılarak analjezik etkinliği artırmak veya belirli ağrı türlerini hedeflemek amacıyla kullanılan çeşitli ilaçlardır (Khan vd., 2011).

Adjuvan analjezikleri etki mekanizmalarına ve terapötik kullanımlarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırmak mümkündür:

Antidepresanlar

Özellikle serotonerjik ve noradrenerjik sinyal iletimini etkileyen ajanlar ağrı yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Micó vd., 2006). Bu ilaçlar, beyin sapından omuriliğe uzanan inisiyasyon ağrı yollarını modüle ederek ağrı algısında azalma sağlarlar (Dharmshaktu vd., 2012). Örneğin fluoksetin ve paroksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) fibromiyalji, kronik bel ağrısı ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrı durumlarının tedavisinde etkili bulunmuştur (Alorfi, 2022). Amitriptilin ve nortriptilin gibi trisiklik antidepresanlar (TSA) ise diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve kronik bel ağrısı gibi hastalıklarda, hem ağrı şiddetini azaltmak hem de fonksiyonel iyileşme sağlamak açısından sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçlar ağız kuruluğu, sedasyon ve bilişsel bozulma gibi yan etkilere de neden olabilirler (Moore vd., 2012; Patetsos ve Horjales-Araujo, 2016).

Antikonvülzanlar

Antikonvülzan ilaçlar arasında gabapentin ve pregabalin gibi ilaçlar, nöropatik ağrının yönetiminde umut verici ajanlar olarak öne çıkmıştır (Durkin vd., 2010). Bu ilaçlar, SSS'de voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının aktivitesini modüle ederek, uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltır ve kronik ağrının gelişimi ile sürdürülmesinde rol oynayan nöronal aşırı uyarılabilirliği baskırlar (Park ve Luo, 2010; Zieglgänsberger, 2018). Ayrıca, antikonvülzanların uyku kalitesi, anksiyete ve depresyon üzerinde de

olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir ki bu durumlar kronik ağrılı hastalarda sık rastlanan komorbiditelerdir (Argoff, 2007; Mula vd., 2007).

Klinik çalışmalar, antikonvülzanların diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve omurilik hasarı gibi çeşitli nöropatik ağrı durumlarında etkili olduğunu ortaya koymuştur (Backonja, 2002; Jensen, 2002). Ancak, bu ilaçların sedasyon, baş dönmesi ve bilişsel bozulma gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (Backonja, 2002).

Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, çeşitli tıbbi işlemlerde farmakolojik ağrı yönetiminin vazgeçilmez bileşenleridir. Nöropatik ağrı ve postherpetik nevralji gibi durumların tedavisinde de kullanılırlar (Casale vd., 2017). Kronik ağrının yönetiminde lidokain ve bupivakain gibi lokal anesteziklerden yararlanılabilir (Deer vd., 2002).

Lokal anesteziklerin temel etki mekanizmaları, sinir liflerinde voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajına dayanır (Scholz, 2002). Bu blokaj aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletimi için gerekli olan sodyum iyonlarının hücre içine girişini engeller, böylece sinir uyarılarının iletimi durur (Taylor ve McLeod, 2020). Belirli bir vücut bölgesinde sinir uyarılarının iletimini engellenince geçici his kaybı ve ağrı kontrolü sağlanmış olur (Yanagidate ve Strichartz, 2007).

Lokal anesteziklerin etkilerinin başlangıcı, kullanılan ilacın türüne, uygulama yoluna ve anestezi uygulanacak dokunun özelliklerine bağlıdır. Bu ajanlar ağrı yönetiminde bazı avantajlara sahip olsalar da (Bagshaw vd, 2015), sistemik toksisite, alerjik reaksiyonlar ve sinir hasarı gibi bazı advers etkilere de neden olabilirler (Dillane ve Finucane, 2010; El-Boghdadly vd., 2018). Karaciğer ya da böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıkları bulunan bireylerde, lokal anestezik seçimi ve uygulaması özel dikkat gerektirir (Gitman ve Barrington, 2018).

2.6.1.4 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, özellikle inflamasyona bağlı olarak gelişen ağrılarda tercih edilen güçlü antiinflamatuvar ajanlardır. Prostaglandinler, lökotrienler ve sitokinler gibi ağrı oluşturan maddelerin ve inflamatuvar medyatörlerin üretimini azaltırlar (Vyvey, 2010).

Prednizon ve deksametazon gibi kortikosteroidler, romatoid artrit ve osteoartrit gibi inflamatuvar ağrıların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca, bu ilaçlar

immünsüpresif etkiler de gösterdiğinden, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda görülen ağrıların yönetiminde de faydalıdırlar. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin kullanımı çeşitli advers etkilere yol açabilir. Bu etkiler arasında kilo artışı, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, duygu-durum değişiklikleri ve gastrointestinal bozukluklar (örneğin ülser ve kanama) yer alır (Brown ve Chandler , 2011; Savas vd., 2017; Wharton vd., 2018). Uzun süreli kortikosteroid kullanımı ise osteoporoz, kas zayıflığı ve enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir (Oray vd., 2016).

2.6.2 Ağrı yönetimi ile ilgili olarak gelişmekte olan tedaviler

Gelişmekte olan bir tedavi yöntemi olan nöromodülasyon, özellikle geleneksel tedavilere yanıt vermeyen kronik ağrıyı hafifletmekte yenilikçi yaklaşımlar sunar. Ağrıya yönelik nöromodülasyonun, ağrı algısında rol oynayan sinirsel yolları doğrudan etkileyerek kronik ağrı ile yaşayan bireyler için alternatif bir yaklaşım sunduğu; yaşam kalitesini ve fonksiyonelliği artırmada etkili olabildiği bildirilmiştir (Knotkova vd., 2021).

Nöromodülasyon sinir sistemi aktivitesini modüle ederek ağrıyı hafifletmeyi amaçlayan elektriksel veya kimyasal uyarım temelli bir yöntemdir (Yu vd., 2020). Yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri *spinal kord stimülasyonu*'dur. Bu yöntemde, omuriliğin yakınına küçük bir cihaz implante edilerek ağrı sinyallerini bozmak üzere elektriksel impulslar gönderilir (Galafassi vd., 2021). *Derin beyin stimülasyonu* ise beyindeki belirli bölgelere elektrotlar yerleştirilerek ağrıya eşlik eden anormal nöral aktivitenin düzenlenmesini sağlar (Alamri ve Pereira, 2022). *Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu* (TENS) yönteminde de, taşınabilir bir cihaz yardımıyla ağrılı bölgeye düşük voltajlı elektrik impulsları gönderilerek ağrı sinyalleri engellenir veya azaltılır (Johnson vd., 2022).

İntratekal ilaç uygulaması yönteminde ağrı kesici ilaçların omurilik içerisine doğrudan verilmesini sağlayan bir pompa sistemi kullanır (Capozza vd., 2021).

2.6.3 Farmakolojik olmayan girişimler

Farmakolojik olmayan yöntemler, ağrıyı ilaç kullanmaksızın hafifletmeye yönelik çeşitli uygulama ve teknikleri kapsar. Bu yaklaşımlar ağrının fiziksel, psikolojik ya da tamamlayıcı terapiler gibi alternatif yollarla ele alınmasını içerir (Alorfi, 2023a).

2.7 Sülfonamid Türevlerinin Farmakolojik Etkileri

Sülfonamidler, beş veya altı üyeli heterosiklik halka sistemleriyle birlikte $-SO_2NH-$ ve/veya $-SO_2NH_2$ grupları içeren organo-sülfür bileşikleridir (Ovung ve Bhattacharyya, 2021). Sülfonamid yapısı ilaç geliştirme süreçlerinde güçlü bir kimyasal iskelet olarak değerlendirilmiştir (Apaydın ve Török, 2019; Mondal ve Malakar, 2020; Zafar vd., 2023; Aslam vd., 2025; Blicharz-Futera vd., 2025).

İlk sülfonamid ilaç olan Prontosil'in keşfi ve geliştirilmesi, tıpta yeni bir çağın başlangıcını temsil etmiştir. Bu bileşik, Bayer kimyagerleri Josef Klarer ve Fritz Mietzsch tarafından, vücutta antibakteriyel etki gösterebilecek boya maddelerini keşfetmeyi amaçlayan bir araştırma programı kapsamında ilk kez sentezlenmiştir. Molekül, 1932 sonbaharında test edilmiş ve Gerhard Domagk tarafından farelerde bazı önemli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bu buluş, sonraki yıllarda pek çok hastalığın tedavisi için çığır açıcı bir gelişme olmuş ve Domagk bu keşfi nedeniyle 1939 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür. (Mondal ve Malakar, 2020).

Çeşitli sülfonamid türevleri, Prontosil'in keşfinden bu yana, ilaç pazarında önemli yere sahiptirler. Günümüzde piyasada bulunan çok sayıda ilacın kimyasal yapılarında SO_2NH_2 grubunu içeren aromatik/heterosiklik sülfonamidler olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlara selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olarak kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç selekoksib; sülfonilüre türevleri olan glipizid ve glibenklamid, karbonik anhidraz (CA) inhibitörü asetazolamid; antimikrobiyal etkili sulfametoksazol; HIV proteaz inhibitörü darunavir; antihipertansif etkili diüretik ajan klopamid; romatoid artrit tedavisinde kullanılan sulfasalazin; migren tedavisinde sumatriptan; insan CA II inhibitörü dorzolamid; antibiyotik ajan mafenid; antikonvülsan etki gösteren zonisamid ve hiperürisemi ve gut tedavisinde kullanılan probenesid örnek olarak verilebilir (Supuran vd., 2003; Rainer vd., 2008; Zafar vd., 2023). Bu geniş yelpazedeki aktiviteleri nedeniyle sülfonamid türevleri farmasötik bilimlerle uğraşan araştırmacıların hala ilgisini çeken moleküllerdir (Supuran vd., 2003; Zafar vd., 2023).

Aşağıda sülfonamid türevi bileşiklerin en bilinen farmakolojik etkilerine ilişkin bazı çalışmalar özetlenmiştir.

2.7.1 Sülfonamid türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

2.7.1.1 Antibakteriyel etkinliğe ilişkin çalışmalar

Sülfonamidler, en eski antibakteriyel ilaçlar arasında yer alırlar. Sülfanilamid olarak da bilinen bu ilaçlar antibakteriyel etkilerini, dihidropteroat sentaz enzimine bağlanarak folat sentezini engellemek ve böylece bakteriyel hücre bölünmesini durdurmak yoluyla gösterirler (Gaballah vd., 2020., Taslimi, vd., 2021).

Debbabi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bazı piridin-N-etil-N-metilbenzen sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve bunların antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Serideki 55a, 55b ve 55e kodlu bileşikin gram-negatif bir bakteri olan *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Debbabi vd., 2017).

Aynı yıl Zhang ve arkadaşları, benzimidazol yapısı içeren çeşitli sülfonamid analogları tasarlayıp sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen analoglar arasında 4-florobenzil grubu içeren bir bileşiğin Gram-pozitif bakteri suşlarına karşı etkili olduğu; 2,4-diklorobenzil sübstitüsüyonu içeren bir başka türevin ise Gram-negatif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterdiği raporlanmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin, buzağı timüsünden elde edilen DNA'ya interkale olarak replikasyonu engelleyebildiği ve bu yolla güçlü antimikrobiyal etkinlik sergilediği gösterilmiştir (Zhang vd., 2017).

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada ise 2-(arilamino) asetamid ve N-arilasetamid türevlerinden oluşan ve sülfonamid içeren bazı yeni bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Bileşiklerin bazılarının güçlü antibakteriyel etkinlik sergilediği rapor edilmiştir (Hussein vd., 2019).

Sulfanilamid, sulfametoksazol, sulfadimetoksin, sulfadiazin, sulfafurazol/sulfizoksazol, sulfamerazin ve sulfametazin günümüze kadar geliştirilen antibakteriyel etkili sülfonamid türevi ilaçlara örnek olarak verilebilir (Zafar vd., 2023)

2.7.2.2 Antifungal etkinliğe ilişkin çalışmalar

Liu ve arkadaşları 2-sübstitüe aminosikloalkilsülfonamid türevlerinden oluşan yeni bir seri sentezlemiş ve bunların *Botrytis cinerea* ve *Pyricularia grisea* gibi fungal suşlara

karşı fungisidal aktivitelerini araştırmıştır (Liu vd., 2017). Bu seride, 2-klorotiyazol-5-il-metil grubu içeren bileşikler en etkili antifungal ajanlar olarak belirlenmiştir.

Aynı yıl Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da benzimidazol yapısı içeren çeşitli sülfonamid analogları arasında, 4-florobenzil grubu içeren bir bileşiğin bakterilerin yanı sıra bazı mantar suşlarına karşı da etkili olduğu gösterilmiştir (Zhang vd., 2017).

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada da 2-(arilamino)asetamid ve N-arilasetamid türevlerinden oluşan ve sülfonamid içeren bazı bileşiklerin antifungal etkiler gösterdikleri bildirilmiştir (Hussein vd., 2019).

2.7.2.3 Antiviral etkinliğe ilişkin çalışmalar

Sülfonamid türevlerinin çok hedefli yaklaşımlarla viral hastalıkların tedavisinde kullanımıyla ilgili olarak yakın zamanda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Ain vd., 2014; Gu vd., 2016). Yayınlanan bir çalışmada, enterovirüslere, kistik fibrozis ve genel olarak akciğer hastalıklarına karşı geniş spektrumlu antiviral özelliklere sahip yeni çok hedefli ajanların keşfi rapor edilmiştir. Bu çalışmada, ilaç yeniden konumlandırma (drug repurposing) yaklaşımı, polifarmakoloji ile birleştirilerek sülfonamid bileşikleri hesaplamalı tarama yöntemleri ile tasarlanmış; ardından bu bileşikler sentezlenmiş ve çok hedefli ilaç adayı olabilecek potansiyel moleküller belirlenmiştir. Söz konusu ajanların, enterovirüs replikasyonundaki yollar ya da konak protein olan PI4KIII β üzerinde, ayrıca F508del-CFTR biyogenezi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Tassini vd., 2017).

Yakın tarihli bir çalışmada SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) hedef alınarak, non-peptidik yeni antiviral aday bileşikler geliştirmek üzere başlangıç noktası olarak non-peptidik bir Mpro inhibitörü tipranavir'in kullanıldığı bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sulfonamido karbotio (oksa) amid türevleri arasında 6f ve 7f kodlu bileşiklerin etkili olduğu ve yeni antiviral öncü adaylar olarak kabul edilebilecekleri öne sürülmüştür (El-Sayed vd., 2025).

Yapılarında sülfonamid grubu içeren elsulfavirin ve lenakapavir HIV enfeksiyonuna karşı; glekaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir, grazoprevir, elbasvir, simeprevir, medivir, asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir, vaniprevir, beklabuvir ve danoprevir ise hepatit C'ye karşı Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan ilaçlardır (Aslam vd., 2025).

2.7.2.4 Antiparaziter etkinliğe ilişkin çalışmalar

2013 yılında, González-Rosende ve çalışma arkadaşları, benzen ve naftalin sülfonamid türevlerinden oluşan yeni bir seri N-süstitüe bileşik sentezleyerek, bu bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* antileishmanial ve antitripanosidal aktivitelerini test etmişlerdir. Test edilen bileşiklerden 52a ve 52b'nin *Leishmania* ve *Trypanosoma* parazitlerine karşı umut verici *in vivo* aktiviteler gösterdikleri rapor edilmiştir (Galiana-Roselló vd., 2013).

Baell ve Keller tarafından yürütülen bir başka çalışmada, *Trypanosoma brucei*'ye karşı 87.926 bileşik taranmış ve tetrahidroizoquinolin disülfonamid (58) antitripanosidal aktivite için öncü bileşik olarak belirlenmiştir. Bu öncü bileşikten yola çıkarak 26 türev sentezlenmiş ve yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu yeni bileşiklerin 2–4 µM aralığında etkili oldukları saptanmıştır (Rashad vd., 2014).

2014 yılında, Tripathi ve arkadaşları, sülfonamidil grubu taşıyan bazı fenil bütenonil glikozit türevlerini tasarlayıp sentezleyerek, bunların *Plasmodium falciparum*'un 3D7 ve K1 suşlarına karşı *in vitro* antimalaryal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Ramakrishna vd., 2014). Bu seride, 53 numaralı bileşiğin her iki suşa karşı yüksek seçicilik indeksi ve düşük sitotoksosite ile etkili olduğu bildirilmiştir.

2.7.2 Sülfonamid türevi bileşiklerin antitümöral/antikanser etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

Sülfonamid türevlerinin kanser tedavisindeki kullanımı 2010 yılına kadar uzanmaktadır (Apaydın ve Török, 2019).

Kanser tedavisinde çok hedefli etki gösteren sülfonamid türevlerinin elde edilmesine yönelik olarak yapılan bir çalışmada Marques ve arkadaşları, CA ve dihidrofolat redüktaz enzimlerini inhibe edebilen potansiyel antitümöral ilaçlar olarak pteridin-sülfonamid konjugatlarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, diaminopteridin-benzosülfonamid türevleri, küçük hücre dışı akciğer karsinomu (A549) ve prostat karsinomu (PC-3) hücre hatları üzerinde test edilmiş ve milimolar düzeyde aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Marques vd., 2010).

Uygun şalkon veya flavanon türevlerinin 4-hidrazinobenzen sülfonamid hidroklorür ile reaksiyonu sonucu sekiz yeni 2-pirazolin bileşiği (2a–h) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikanser etkileri değerlendirilmiştir. Serideki 2c ve 2f kodlu bileşiklerinin 60 farklı

insan tümör hücre hattı üzerinde belirgin sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle 2f bileşiği, antiproliferatif etkisiyle dikkat çekmiş; GI₅₀ değerleri 2 µM'nin altında olacak şekilde, lösemi hücre hatları olan MOLT-4 (1.94 µM) ve SR (1.28 µM), küçük hücre dışı akciğer kanseri hücre hattı EKVX (1.88 µM) ve kolon kanseri hücre hattı COLO 205 (1.69 µM) üzerinde anlamlı aktivite göstermiştir (Bano vd., 2011).

Daha sonraki bir çalışmada, tiyoureido-benzensülfonamid türevleri *in vitro* antikanser etkinlikleri açısından test edilmiş ve bazı bileşiklerin, referans antikanser ilaç doksorubisin'den daha yüksek etki gösterdikleri belirlenmiştir (Ghorab vd., 2016).

Sülfonamid grubu içeren kinolin türevlerinin özellikle belirli meme kanseri alt tiplerini hedefleyen antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında oldukça yaygın şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Örneğin, 2017 yılında Marciniac ve arkadaşları, asetilenik kinolinsülfonamid türevleri üzerine moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirmiş ve yüksek etki gösteren moleküller tanımlamışlardır (Marciniac vd., 2017).

Aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada, bazı orjinal piridin-N-etil-N-metilbenzen sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve serideki 55a, 55c ve 55d kodlu bileşiklerin insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerinde anlamlı düzeyde sitotoksik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Debbabi vd., 2017).

Mohamed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzensülfonamid grubu içeren benzilidintiyazolidinon türevleri, apoptoz indükleyiciler olarak test edilmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, kolorektal kanser hücre hattı (Caco-2) üzerinde değerlendirilmiştir. Tüm bileşikler, referans ilaçlar olan doksorubisin'den ve 5-fluorourasil'den daha yüksek antikanser aktivite göstermiştir (Mohamed vd., 2017).

Sabt ve arkadaşları ise bazı kumarin-6-sülfonamid türevleri geliştirmiş ve bunların apoptotik ve antiproliferatif etkilerini değerlendirmiştir. Bu bileşikler, hepatoselüler karsinom (HepG2), meme kanseri (MCF-7) ve kolon kanser (Caco-2) hücre hatları üzerinde test edilmiş; her hücre hattı için en etkili bileşiğin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Sabt vd., 2018).

Aynı yıl Hangan ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada N-sülfonamid ligandı içeren bakır(II) kompleksleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin HeLa hücreleri üzerindeki antitümör etkileri ortaya koyulmuştur (Hangan vd., 2018).

2-tiyourasil-5-sülfonamid türevlerinin, MCF-7 ve HEPG-2 hücre hatlarında sitotoksik etkileri açısından değerlendirildiği bir başka çalışmada ise elde edilen sonuçlar, bu yapıların referans ilaç 5-fluorourasil'e kıyasla daha yüksek sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarına uygun adaylar olduğu ileri sürülmüştür (Awad vd., 2018).

Hussein ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada; 2-(arilamino)asetamid ve N-arilasetamid türevlerinden oluşan ve sülfonamid içeren bileşiklerin antikanser aktivitelerinin insan akciğer karsinomu (A-549) ve meme karsinomu (MCF-7) hücre hatlarında test edildiği bir çalışmada bileşiklerin çoğunun belirgin antikanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Hussein vd., 2019).

Brabander ve arkadaşları, yapılarında sülfonamid içeren bazı TASIN-1 analoglarını sentezleyerek onkogenotiplere özgü hedeflenebilen küçük moleküllü terapötikler geliştirmişlerdir. Bu bileşikler, kolorektal kanserler üzerinde etkili bulunmuştur (Wang, vd., 2019).

Abdel-Maksoud ve arkadaşları, bazı 1,3-diaril-4-sülfonamido aril pirazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antiproliferatif aktivitelerini NCI-60 hücre hattı paneli üzerinde değerlendirmişlerdir. Bu bileşikler arasında, 21 kodlu bileşik, A498 böbrek kanseri hücre hattına karşı 0.33 μ M IC₅₀ değeri ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir (Abdel-Maksoud vd., 2019).

Yapılan güncel bir çalışmada ise aspirin klorür'ün piperazin-sülfonamid hibritleriyle N-asilasyonu yoluyla bazı potansiyel antikanser ajanlar sentezlenmiştir. Sekiz farklı insan kanser hücre hattında test edilen hibrit bileşikler arasında, bromotiyofen yapısı içeren hibrit 3k, insan küçük hücre dışı akciğer kanseri (A549) hücrelerine karşı etkili bulunmuştur. Mekanistik çalışmalar, hibrit 3k'nın A549 hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurduğunu ortaya koymuştur (Duan, vd., 2025).

Yapılarında sülfonamid grubu içeren vemurafenib melanoma; enkorafenib metastatik melanoma; dabrafenib metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri; venetoklaks akut miyeloid lösemi; revumenib refrakter akut lösemi ve belinostat da periferik T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olan ilaçlardır (Aslam vd., 2025).

2.7.3 Sülfonamid türevi bileşiklerin karbonik anhidraz inhibitörü etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

CA, pH homeostazı, hücre farklılaşması, hücre proliferasyonu ve nörotransmisyon gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alan, metal içeren bir enzimdir. CA'nın görev yaptığı temel biyolojik süreçlerdeki anormal aktivitenin, çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. CA'nın insanlarda 15 farklı izoformu tanımlanmıştır ve farklı izoformları farklı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin CA I, retinal ve serebral ödem ile ilişkilidir; CA II, glokom, epilepsi ve akut dağ hastalığının önlenmesinde rol oynar; CA IX ve CA XII antikanser ilaçlarının hedefidir; CA XIV ise epilepsi ajanlarının ve retinopatilerin potansiyel hedefi olarak görülmektedir (Mondal ve Malakar, 2020).

CA'nın inhibisyonu amacıyla sülfonamidlerin kullanımı, 2000'li yıllara kadar uzanmakta olup, konu o tarihten bu yana artan bir ilgiyle araştırılmaktadır (Garaj vd., 2004; Garaj, vd., 2005).

Güzel-Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aromatik veya heterosiklik sülfonamid yapıları içeren, halojeno/metoksifenilasetamido yan zincirleri taşıyan bir dizi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden 62a ve 62b kodlu türevlerin, insan CA izoformları olan hCA I ve II üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmaksızın, protozoonların Chagas hastalığında rol oynayan α -CA'ları üzerinde güçlü inhibitör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Güzel-Akdemir vd., 2013).

Lounnas ve ekip arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise sentezlenen bazı sülfonamid türevlerinin CA XII inhibitörü etki gösterdikleri ve T-hücreli lenfomalarda hücre proliferasyonunu azaltıp apoptozu indükleyerek etkili olabilecekleri bildirmiştir (Lounnas vd., 2013)

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada hidrofobik veya hidrofilik sübstitüentler taşıyan sülfonamid yapısında bileşikler geliştirilmiş ve bu bileşiklerin güçlü ve kansere özgü CA inhibitörlerinin keşfine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Moeker vd., 2014).

2015 yılında La Regina ve arkadaşları ise hCA XIV izoformunu etkili bir şekilde inhibe eden bazı sülfonamid türevlerini rapor etmiştir (La Regina vd., 2015).

CA IX/XII izoformlarını inhibe eden bir sülfonamid türevi olan SLC-0111 kodlu madenin hipoksik ve metastatik tümörleri tedavi potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir. SLC-

0111 analoglarının çoğunun, tümörle ilişkili CA izoformlarını güçlü şekilde inhibe ettiği göstermiştir (Carta vd., 2017).

Berrino ve arkadaşları, β -alanil veya nipecotil ayırıcılar (spacer) içeren 1-benzihidrilpiperazin kuyruk gruplu bazı sülfonamid türevlerini sentezlemişlerdir. *In vitro* enzim aktivitesi ölçümleri, bu türevlerin insan CA I, II, IV ve IX izoenzimlerine karşı inhibitör aktiviteler gösterdiğini ortaya koymuştur. En yüksek aktivitenin CA I, en düşük etkinliğin ise tümöre özgü CA IX üzerine olduğu bildirilmiştir (Berrino vd., 2017).

Aynı yıl yayınlanan diğer bir çalışmada CA inhibitörlerinin bazı nöronal sinyal yollarını modifiye ederek antikonvülzan etki oluşturabildiği bilgisinden hareketle, Mishra ve arkadaşları 2017 yılında, antikonvülzan potansiyeli artırılmış CA inhibitörü bazı sülfonamid türevlerini geliştirmişlerdir (Mishra vd., 2017).

2018 tarihli bir başka çalışmada, piridil-indol temelli heteroaril şalkonların tersiyer sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve potansiyel CA IX inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, elde edilen tersiyer arilsülfonamidlerin, CA IX izoformlarına seçici olarak bağlanabilen ve antikanser aktivite gösteren yeni öncül bileşikler olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (Peerzada vd., 2018).

Abdoli ve arkadaşları, benzamid-4-sülfonamid türevlerinin, CA I, II, VII ve IX izoformlarına karşı oldukça etkili inhibitörler olduğunu rapor etmiştir (Abdoli vd., 2018).

2018 yılında yayınlanan bir başka çalışmada piperazin, amino alkol ve 1,3,5-triazin çekirdekleri taşıyan bazı sülfonamid türevlerinin de CA I, II ve IX izoenzimleri üzerine inhibitör aktivite gösterdikleri raporlanmıştır (Havránková vd., 2018). Ayrıca, CA II ve IX inhibitörü olan sülfonamid türevleri için yapı-etki ve moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen bulgular, ligandın kuyruk grubunun Phe131 amino asidi ile etkileşiminin CA II'ye karşı seçicilik açısından belirleyici olduğunu göstermiştir (Yorulmaz vd., 2018).

Pratesi ve arkadaşları tarafından sülfonamid grubunun şeker analogu ile birleştirilmesi ile etkin hCA inhibitörü türevler elde edildiği bildirilmiştir (Pratesi, vd., 2020).

Literatürde CA inhibitörlerinin analjezik etkilerine ilişkin çalışmalara rastlamak da mümkündür (Asiedu vd., 2010; Supuran, 2016; Potenzieri vd., 2020).

Sülfonamid yapısına sahip bazı CA inhibitörlerinin diüretik, antiobezite ve antiglokom ilaçlar olarak klinik kullanımları bulunmaktadır (Carta vd., 2013; Carradori vd., 2015; Supuran, 2016).

2.7.4 Sülfonamid türevi bileşiklerin Anti-Alzheimer etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

Literatürde sülfonamid türevi çeşitli bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütiril kolinesteraz (BChE) inhibitörü etkilerine ilişkin çeşitli çalışmalara rastlamak mümkündür. Örneğin 2014 yılında Brus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada güçlü arilsülfonamid türevlerinden oluşan bir BChE inhibitörü serisi sentezlenmiş ve serideki 7 numaralı bileşiğin yüksek BChE inhibitör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Brus vd, 2014).

Mutahir ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada non-selektif AChE/BChE inhibitörleri olarak davranan bir dizi bifenil bis-sülfonamid türevi sentezlenmiştir. Test edilen bileşiklerin çoğu, her iki enzim üzerinde de *in vitro* ortamda orta düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir. Test edilen bileşikler arasında, AChE üzerinde en güçlü inhibitör etki gösteren bileşik 3p ($IC_{50} = 2.27 \pm 0.01 \mu M$) olarak belirlenmiştir. Öte yandan, BChE için en yüksek inhibitör aktiviteyi sergileyen bileşik 3g olup, IC_{50} değeri $7.74 \pm 0.07 \mu M$ olarak hesaplanmıştır. Bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri, moleküler yerleştirme çalışmalarıyla desteklenerek detaylı biçimde ortaya konmuştur (Mutahir, vd., 2016).

2018 yılında Knez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hem BChE inhibitörü hem de antioksidan potansiyele (serbest radikal temizleme kapasitesine) sahip ajanlar geliştirmek üzere yapılan bir araştırmada bazı yeni sülfonamid türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada serideki iki bileşiğin güçlü BChE inhibitörü aktivitenin yanı sıra nöroprotektif etkiler de gösterdikleri bildirilmiştir (Knez vd., 2018).

Kosak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insan BChE enzimi üzerinde geri dönüşümlü ve yavaş/sıkı bağlanma karakteri sergileyen bazı sülfonamid türevleri sentezlenmiştir. Serideki en güçlü bileşik olan 2 kodlu bileşiğin insan BChE enzimi ile yeni bir bağlanma modu sergileyerek, nanomolar düzeyde seçici ve geri dönüşümlü inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bileşik 2'nin, AH'daki kolinerjik hipofonksiyonun neden olduğu semptomları taklit eden bir hayvan modelinde, farelerin

hafıza ve öğrenme yeteneklerini, akut kolinerjik yan etkiler oluşturmaksızın geliştirdiği bildirilmiştir (Kosak vd., 2019).

Queda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada arilsülfonamid'in; anti-Alzheimer bir ilaç olan donepezil'in farmakoforu olan benzil-piperidin grubu ya da benzil-piperazin analogu ile birleştirilmesi ile bazı hibrit bileşikler elde edilmiştir. *In vitro* analizler, bu hibrit bileşiklerden bazılarının Alzheimer hastalığı (AH)'nın iki temel hedefi olan AChE inhibisyonu ve amiloid- β agregasyonunun önlenmesi açısından optimal bir etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Serideki 9 kodlu bileşiğin çok hedefli umut verici bir öncül bileşik olarak öne çıktığı bildirilmiştir (Queda vd., 2021).

Dakhlaoui ve arkadaşları tarafından yapılan yakın trihli bir çalışmada ise kolinesteraz inhibisyonu, kalsiyum kanal blokajı ve antioksidan aktiviteyi hedefleyen bazı yeni sülfonamid-1,4-dihidropiridin hibritleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen biyolojik ve fizikokimyasal veriler, kolinesteraz inhibisyonu, kalsiyum kanal blokajı, antioksidan kapasite ve Nrf2-ARE yolak aktivasyonu gibi çok yönlü etkilere sahip iki adet sülfonamid-dihidropiridin hibrit bileşiğin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu hibrit bileşiklerin AH tedavisinde potansiyele sahip oldukları ileri sürülmüştür (Dakhlaoui vd., 2023).

Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da donepezil benzeri yeni ilaçlar keşfetmek amacıyla, üç farklı heterosiklik iskelet (pirolidon-2-on, kinolin ve indolin-2-on) içeren 9 yeni molekül tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler, *in vitro* ve uygun hayvan modellerinde gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarla, potansiyel anti-Alzheimer ajanlar olarak değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerin AChE enzimi ile etkileşimlerini daha iyi anlamak amacıyla, yüksek hassasiyetli moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik simülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tüm bileşiklerin, mikromolar düzeyde IC_{50} değerleriyle AChE enzimini inhibe ettiği bulunmuştur. Seride özellikle 9, 18 ve 23 kodlu bileşiklerin enzimi güçlü şekilde inhibe ettikleri ($IC_{50}=0.01 \mu M$) gösterilmiştir. Lipit peroksidasyonu, indirgenmiş glutatyon düzeyi, süperoksit dismutaz, katalaz, nitrit düzeyi gibi biyokimyasal parametreler ile Morris su labirenti testi gibi davranışsal testlerin sonucunda, bileşik 9'un güçlü ve etkili anti-Alzheimer ajanlarının geliştirilmesi için öncül molekül olarak değerlendirilmeye uygun olduğu bildirilmiştir (Gupta vd., 2024).

AH semptomlarını hafifletme potansiyeline sahip ilaç geliştirme stratejilerinden biri de yeni γ -sekretaz inhibitörlerinin tasarımı ve geliştirilmesidir. Bu nedenle medisinal kimya alanında bu enzim üzerine etkili olabilecek sülfonamid türevlerinin geliştirilmesi amacıyla da bazı çalışmalar yürütülmektedir.

2000 yılında Rishton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada amiloid- β peptid üretimini γ -sekretaz proteolitik yolu aracılığıyla baskılayan bazı fençilamin sülfonamid inhibitörleri elde edilmiş ve bunların AH tedavisi için potansiyel küçük moleküllu ajanlar oldukları bildirilmiştir (Rishton vd., 2000).

Parker ve arkadaşları tarafından yürütülen yüksek verimli tarama çalışmaları sonucunda, elde edilen bir öncü bileşikten yola çıkılarak bir dizi N-alkilbenzensülfonamid türevi geliştirilmiştir. Elde edilen bileşikler hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda anlamlı γ -sekretaz inhibitörü aktivite göstermiştir. 48 kodlu bileşiğin transgenik Tg2576 farelerinin beyindeki amiloid- β konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Parker vd., 2007).

AH tedavisi amacıyla güçlü ve seçici bir γ -sekretaz inhibitörü geliştirmeye yönelik araştırmalar kapsamında, karboksamid-substitüe edilmiş sülfonamid serisi üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Etkinlik, Notch/amiloid- β prekürsör proteini (APP) seçiciliği ve oral uygulama sonrası beyindeki etkinlik gibi kriterler temelinde yapılan optimizasyonlar sonucunda bileşik BMS-708163 (avagacestat) keşfedilmiştir. Bu bileşiğin γ -sekretaz üzerinde güçlü bir inhibitör aktiviteye sahip olduğu, amiloid- β 40 için IC₅₀ değerinin 0.30 nM olarak belirlendiği ve Notch proteinine karşı 193 kat seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir. Oral yolla uygulandığında ise sıçan ve köpeklerde beyin, plazma ve beyin omurilik sıvısında amiloid- β 40 düzeylerini anlamlı ve uzun süreli şekilde azalttığı bildirilmiştir (Gillman vd., 2010). Ancak avagacestat'ın prodromal AH popülasyonundaki etkisini ve güvenliğini değerlendirmek üzere yapılan bir klinik çalışmada tedavi edilen bireylerde hastalık semptomlarının ilerlemesi, beyin atrofisinin kontrol grubuna göre daha belirgin olması ve ayrıca non-melanom cilt kanseri ve renal disfonksiyon gibi yan etkileri nedeniyle klinik çalışmalar durdurulmuştur (Coric vd., 2015).

Mayee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek verimli tarama sonucu elde edilen öncü bileşikler üzerinde gerçekleştirilen yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları sonucunda Notch-1 yolunu etkilemeyen güçlü bir γ -sekretaz inhibitörü olan bileşik 9

keşfedilmiştir. Bu bileşiğin Tg2576 transgenik fare modelinde 100 mg/kg oral dozda beyin amiloid- β düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bileşik 9'daki metabolik olarak kararsız metil gruplarının triflorometil gruplarıyla değiştirilmesiyle, daha kararlı bir analog olan bileşik 10 elde edilmiştir. Yan zincir üzerinde yapılan ek modifikasyonlarla, güçlü ve Notch-1 yolunu baskılamayan γ -sekretaz inhibitörü bir ajan olan begasestat geliştirilmiş ve AH'nın tedavisi için klinik geliştirme sürecine alınmıştır (Mayer vd., 2008). Begasestat'ın insan APP'sini aşırı eksprese eden Tg2576 transgenik farelere, oral yolla uygulanmasının, beyinde, plazmada ve beyin omurilik sıvısında amiloid- β düzeylerini anlamlı biçimde azalttığı ve amiloid- β birikimiyle korele edilen bağlamsal korku koşullandırma bozukluklarını tersine çevirdiği gösterilmiştir. Sağlıklı insan gönüllülerde tek doz oral begasestat uygulamasının da plazma amiloid- β düzeylerinde doza bağlı değişiklikler oluşturduğu rapor edilmiştir (Martone vd., 2009). Ancak söz konusu umut verici sonuçlara rağmen, begasestat'ın geliştirilmesi Faz 1 klinik aşamada sonlandırılmıştır (Blicharz-Futera vd., 2025).

2014 yılında, demans tedavisinde potansiyel etkinliğe sahip 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptör antagonistleri olan bazı yeni arilsülfonamid türevleri rapor edilmiştir (Kołaczkowski vd., 2014). Aynı dönemde, bu antagonistlerin kolinesteraz inhibitörleri ile kombinasyonunu içeren yöntemler tanımlanmış ve AH'na karşı güçlü aktivite gösteren çok hedefli ilaç adaylarının geliştirilmesi amaçlanmıştır (Więckowska vd., 2016).

Bu gelişmeleri takiben, 2016 yılında Yahiaoui ve arkadaşları, RS67333 adlı bilinen bir 5-HT₄ reseptör agonisti ajanı temel alarak on yedi adet yeni bileşik sentezlenmişlerdir. Bu bileşiklerden dördü 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörlere karşı nanomolar ve submikromolar düzeyde bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Özellikle yapısında sülfonamid halkası taşıyan 7m kodlu bileşik, *in vitro* çalışmalarda gösterdiği yüksek hedef seçiciliği nedeniyle ileri *in vivo* testler için seçilmiştir. Bu bileşiğin 1 mg/kg intraperitoneal dozunun farelerde skopolamin ile indüklenen bilişsel bozulmayı tersine çevirerek anlamlı bir anti-amnezik etkinliğe neden olduğu bildirilmiştir (Yahiaoui, vd., 2016)

AH'ya karşı etkili ajan geliştirme çalışmaları kapsamında 5-HT₆ reseptörünü hedef alan bir farmakofor olan 1-(fenilsülfonil)-4-(piperazin-1-il)-1H-indol ile kolinesteraz inhibitörlerine özgü farmakoforların (takrin veya N-benzilpiperidin analogları) birleştirilmesiyle yeni çok hedefli ligandlar tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yapılan *in vitro* değerlendirmeler sonucunda, 12 kodlu takrin türevi bileşiğin hem 5-HT₆ reseptörüne

karşı güçlü antagonist etki gösterdiği; hem de AChE ve BChE enzimleri üzerinde yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin SSS'ye geçtiği ve santral kolinomimetik aktiviteye sahip olduğu doğrulanmıştır. Multifonksiyonel bir ligand olan bileşik 12'nin AH'ya yönelik etkili tedavi stratejileri geliştirilmesi için bir başlangıç noktası olabileceği rapor edilmiştir (Więckowska, vd., 2016).

Benzer çalışmalarda, takrin-tabanlı ve donepezil-benzeri yapılar üzerinden sülfonamid içerikli yeni ilaç adayları tasarlanmış; ayrıca naftalen-2-sülfonamid grubu içeren N-propargilpiperidin türevleri, AH'na karşı çok hedefli ajanlar olarak önerilmiştir (Bag vd., 2015; Ismaili vd., 2017; Koşak vd., 2017).

Wichur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kolinesterazları ve 5-HT₆ reseptörünü hedef alan 1-(fenilsülfonil)-1H-indol tabanlı multifonksiyonel ligandlar elde edilmiştir. Seride 17 ve 35 kodlu bileşiklerin bir yandan 5-HT₆ reseptörleri güçlü şekilde bloke ederken bir yandan da kolinesteraz enzimlerini inhibe ettikleri bildirilmiştir. Takrin türevi olan bileşik 17'nin AChE ve BChE enzimleri üzerinde geri dönüşümlü inhibitör olarak etkili olduğu; rivastigmin-türevi fenil N-etil-N-metilkarbamat grubu içeren bileşik 35'nin ise BChE'a karşı seçici ve psödo-irreversibl inhibitör olarak davrandığı gösterilmiştir. Her iki bileşiğin de *in vitro* ortamda amiloid β agregasyonunu anlamlı düzeyde inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, bileşik 35'in hücre içi ortamda tau agregasyonunu da %79 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir (Wichur vd., 2021).

5HT₆ reseptör blokörü aktiviteye sahip bir başka türev olan SAM-760 (PF-05212377) [(2-metil-1-(fenilsülfonil)-4-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol)] kodlu bileşiğin Alzheimer hastaları üzerindeki etkinliğine ilişkin klinik çalışmalar yapılmıştır (Fullerton vd., 2018; Sawant-Basak vd., 2018). Bu bileşik hafif/orta şiddette AH'daki etkinliğinin ve güvenliliğinin araştırıldığı Faz 2a bir klinik çalışmada “güvenli” ve “iyi tolere edilen” bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu molekülün bilişsel işlevler, nöropsikiyatrik semptomlar ya da günlük yaşam aktiviteleri açısından herhangi bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (Fullerton vd., 2018).

5HT₆ reseptör blokörü etkinliği klinik araştırmalar ile değerlendirilen diğer bir türev de SUVN-502 (masupirdine) [1-(2-bromophenyl) sulfonyl – 5 - methoxy-3- [(4 - methyl piperazin-1-yl) methyl] indole; methanesulfonic acid]'dir. SUVN-502'nin donepezil ve memantin ile eşzamanlı tedavi edilen orta evre Alzheimer hastalarında adjuvan olarak

uygulanmasının bilişsel işlevler üzerine etkisi, randomize, çift körlü, faz 2 kanıt-temelli bir çalışma ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 26 haftalık tedavi süresi sonunda istatistiksel anlamlılık elde edilmemiş olsa da, plasebo grubu ile masupirdin 50 mg tedavi grubu arasında ADAS-Cog 11 skorlarında sayısal farklılıklar gözlemlendiği; 26. haftada bilişsel gerilemenin azalması yönünde bir eğilim ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Nirogi vd., 2022a).

Aynı araştırma grubu tarafından aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada da bu bileşiğin orta evre Alzheimer hastalarındaki ajitasyon/saldırganlık ve psikoz üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmıştır (Nirogi vd., 2022b). Çalışma sonucunda ajitasyon / saldırganlık alt grubunda, masupirdin tedavisine ilişkin ADAS-Cog 11 skorlarında anlamlı bir tedavi etkisi gözlenmediği ancak; psikoz alt gruplarında masupirdin'in bilişsel gerilemeyi yavaşlatıcı etkisine dair anlamlı sonuçlar veya eğilimler olduğu bildirilmiştir. 26. haftada, psikoz alt gruplarındaki plasebo grubunda ADAS-Cog 11 skorlarında yaklaşık 5 puanlık bir düşüş görüldüğü ve bu değişimin, benzer nitelikteki çalışmalarla veya masupirdin'in genel Faz 2 çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nirogi vd., 2022b).

2.7.5 Sülfonamid türevi bileşiklerin antidepresan ve antipsikotik etkinlik potansiyellerine ilişkin çalışmalar

2011 yılında de Oliveira ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada maleimid, naftalimid ve ftalimid türevlerinin sülfonamid ve sülfonil-hidrazonlarından oluşan bir seri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antidepresan etkisi, farelerde zorunlu yüzme testi ile değerlendirilmiştir. Serideki bileşiklerden 8, 11 ve 24 kodlu olanlar dışındaki tüm moleküller antidepresan etkili bulunmuştur. Seride en yüksek aktivite gösteren bileşik, 60 mg/kg dozda yaklaşık %72.02 etkinlik sergileyen sülfonil-hidrazon türevi 10 kodlu bileşik olmuştur. Bu etkisiyle, 10 kodlu bileşiğin, ticari antidepresan imipramin'den (10 mg/kg, *i.p.*) daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, benzilnaftalimid türevleri arasında yer alan 21 ve 22 numaralı sülfonamid bileşikleri, 10 mg/kg dozda %64 antidepresan aktivite göstererek imipramin'den daha üstün etki ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanılarak, sülfonamid ve sülfonil-hidrazon yapısındaki halkalı imid türevlerinin, yeni antidepresan adaylarının geliştirilmesinde potansiyel bileşikler olduğu ileri sürülmüştür (de Oliveira vd., 2011).

2013 yılında Zajdel ve arkadaşları tarafından bir çalışmada aripiprazolün kinolin ve izokinolin sülfonamid analoglarından oluşan yeni bir bileşik serisi sentezlenmiştir. Bu çalışmada eter/amit grubunun sülfonamid grubuyla değiştirilmesi ve sülfonamid grubunun azin halkasında konumlandırılması olmak üzere iki yapısal özelliğin etkisi araştırılmıştır. Aripiprazolden farklı olarak, 33 ve 39 kodlu bileşikler 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇/D₂/D₃ çoklu reseptör profiline sahip olup, 5-HT_{1A} agonisti, D₂ kısmi agonisti ve 5-HT_{2A} ile 5-HT₇ antagonisti olarak davranmışlardır. Bu bileşikler, farelerde yapılan zorunlu yüzme testinde (FST) anlamlı düzeyde antidepresan etki göstermiştir. Diğer yandan, benzer bağlanma afinitesi ve fonksiyonel profile sahip olan 4-izokinolinil analogu 40 kodlu bileşik ise farelerde MK-801 ile indüklenen hiperaktivite modelinde belirgin düzeyde antipsikotik etki sergilemiştir (Zajdel vd., 2013).

2014 yılında, modern atipik antipsikotiklerin geliştirilmesine yönelik olarak yapılan bir başka çalışmada, uzun zincirli arilpiperazin türevli kinolin ve izokinolin sülfonamidlerin geliştirilmesi stratejik olarak ele alınmıştır. Bileşiklerin çoklu reseptör bağlanma profiline sahip olmaları ve D₂ reseptörlerine karşı parsiyel agonist özellik göstermeleri hedeflenmiştir (Zajdel vd., 2014).

Aynı yıl Chen ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada potansiyel antipsikotik etkilerini araştırmak üzere bazı amid, sülfonamid ve üre-benzizoksazol türevleri sentezlenmiştir. Seride sülfonamid yapısı taşıyan 27 numaralı bileşiğin, dopamin D₂, D₃ ile serotonin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerine karşı yüksek afiniteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bileşik; apomorfin ile indüklenen tırmanma davranışını, MK-801 ile uyarılan hiperaktiviteyi ve DOI ile tetiklenen baş sallama davranışını baskılamış; ayrıca test edilen en yüksek dozda bile katelepsiye neden olmamıştır. Diğer yandan bu bileşiğin uzun süreli tedavilerde obezite ve torsades de pointes tipi kardiyak aritmi riskleri açısından avantajlı olabileceği ileri sürülmüştür (Chen vd., 2014).

Antipsikotik etkili yeni ajanların keşfi için yapılan bir başka çalışmada, aril-piperazin/piperidin farmakoforu, merkezi alisiklik amin ve azinsülfonamid gruplarını içeren bir azinsülfonamid serisi elde edilmiştir. Seride (S)-4-((2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)etil)pirrolidin-1-il)sülfonil)izokinolin adlı bileşik öne çıkmıştır. Bu bileşiğin parsiyel 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu, 5-HT_{2A}/5-HT₇/D₂/D₃ reseptör blokajı ve serotonin geri alım inhibisyonu ile karakterize çoklu bir farmakolojik etki profili olduğu belirlenmiştir. Bu mekanizmanın psikotik bozuklukların hem "pozitif" hem de "negatif"

semptomlarının azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. *In vivo* davranış deneyleri bileşiğin bilişsel işlevleri destekleyici etkiler sergilerken katalepsiye yol açmadığını ve hiperprolaktinemi riskinin de düşük olduğunu ortaya koymuştur (Zajdel, vd., 2018).

Yapılan bir başka çalışmada 3,4-disüstitüe pirrolidon sülfonamid türevlerinin glisin taşıyıcı-1'i seçici ve güçlü şekilde inhibe ettikleri ve şizofreni ile diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisi için umut verici ilaç adayları oldukları ileri sürülmüştür (Wang vd., 2018).

2.7.6 Sülfonamid türevi bileşiklerin antidiyabetik etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

Tip 2 Diabetes mellitus tedavisinde kullanılmak üzere anti-diyabetik potansiyele sahip yeni ajanlar elde etmek üzere yapılan bir çalışmada bazı yeni hibrit yapılı sülfonamid-1,3,5-triazin-tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda, test edilen bileşikler arasında 8c kodlu türevin, 2.32 nM'lik DPP-4 inhibisyon değeriyle, referans ilaç alogliptin'den daha güçlü inhibisyon yaptığı. Bu bileşiğin deney hayvanlarına oral yolla uygulanmasının glukoz toleransını doza bağlı olarak artırdığı rapor edilmiştir (Gao vd., 2016).

Diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıklar için potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilen bir protein olan yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün güçlü ve seçici inhibitörü özellikte bazı naftalen-1-sülfonamid türevleri geliştirilmiştir (Gao vd., 2018).

Ji ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada kinoksalinon türevlerinden oluşan bir dizi asil sülfonamid sentezlenmiş ve bu moleküllerin aldoz redüktaz ile aldehit redüktaz enzimlerini çok işlevli şekilde inhibe edebildikleri gösterilmiştir. Bu gelişme, özellikle aldoz redüktaz'ın poliol yolağında hız sınırlayıcı bir enzim olması nedeniyle diyabet tedavisi için önemlidir (Ji vd., 2019).

Yapılan bir çalışmada metformin türevi sülfonamid bileşiklerinin antikoagülan ve antifibrinolitik özellikler gösterebileceği ve bu nedenle, sadece hiperglisemi ile değil aynı zamanda koagülasyon ve fibrinoliz dengesi bozukluğu ile tanımlanan Tip 2 diyabet mellitus tedavisinde potansiyel ilaç adayları olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (Markowicz-Piasecka vd., 2018).

Yapısında sülfonamid taşıyan bir ilaç olan omarigliptin Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olan bir dipeptidil peptidaz-4 inhibitörüdür (Aslam vd., 2025).

2.7.7 Sülfonamid türevi bileşiklerin antinosiseptif etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

Gerilim kontrollü sodyum kanallarının 9 izoformu bulunmaktadır ve bunlar arasında SCN9A geni tarafından kodlanan Nav1.7, ağrı ile ilişkili durumlarda hayati bir rol oynamaktadır. Literatürde bazı sülfonamid türevi bileşiklerinin yüksek seçicilikle etkin Nav1.7 inhibitörü olarak davranabildikleri rapor edilmiştir (DiMauro vd 2016; Focken vd., 2016; Weiss vd., 2017; Wu vd., 2017; Luo vd., 2019).

2017 yılında Pero ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Nav1.7'ye karşı yüksek etkinliğe ve Nav1.5'e karşı yüksek farmakolojik seçiciliğe sahip, konformasyonel olarak kısıtlanmış bazı yeni aril sülfonamidler sentezlenmiştir. Serideki 13 ve 17 kodlu bileşiklerin formalin testinde kaydadeğer düzeyde antinosiseptif etkiler gösterdikleri rapor edilmiştir (Pero vd., 2017).

Nav1.7'yi hedef alan bir dizi asil sülfonamid türevinin tasarlanıp sentezlendiği yakın tarihli bir çalışmada; serideki 36c kodlu bileşiğin, *in vitro* ortamda Nav1.7'i seçici ve güçlü şekilde inhibe ettiği ve *in vivo* sıcak-plaka ve asetik asit ile indüklenen kıvrınma testlerinde antinoseptif etkiler sergilediği bildirilmiştir (Ouyang vd., 2023).

2020 yılında Rehman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, CA inhibitörü olarak tanımlanmış sentetik bir sülfonamid türevi olan 4-fluoro-N-(4-sülfamoylbenzil) benzen sülfonamid (4-FBS)'in akut nosisseptif ve diyabetik nöropatik ağrıya karşı potansiyel etkinliği değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular 4-FBS'nin kuyruk daldırma testinde 20 ve 40 mg/kg (*p.o.*) dozlarda akut antinosiseptif etkinlik gösterdiğine ve bu etkiye serotonerjik ve opioiderjik yolların aracılık ettiğine işaret etmiştir. 4-FBS'nin aynı dozlarda, diyabete bağlı olarak gelişen hiperaljeziyi ve alodiniyi de 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda anlamlı ölçüde iyileştirdiği belirlenmiştir (Rehman vd., 2020)

de Oliveira ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bir fitokimyasal olan karvakrol'den hareketle bazı sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve bu moleküllerin antioksidan, antinosiseptif ve anti-ödem aktiviteleri araştırılmıştır. Söz konusu bileşiklerin umut vadeden antioksidan özellikler sergilediği, özellikle morfolinden

türetilen sülfonamid (S1) türevinin sedasyon ya da motor bozukluk oluşturmaksızın belirgin antinosiseptif ve a anti-ödem etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir. Karvakrol türevi sülfonamidlerin antinosiseptif etkilerinin kısmen glutamaterjik sinyalleme blokajı yoluyla gerçekleşmiş olabileceği ileri sürülmüştür (de Oliveira vd., 2021).

Abbas ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörünün pozitif allosterik modülatörü bir sülfonamid türevi olan 3a,4,5,9b-tetrahidro – 4 - (1-naftalenil)- 3H - siklopentan [c] kinolin-8-sülfonamid adlı bileşiğin, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen taktıl alodini ve termal hiperaljezi semptomlarını azalttığı ortaya koyulmuştur (Abbas vd., 2021).

Viana ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada arilsülfonamid, talidomid ve sildenafil yapılarının farmakofor alt-birimlerini içeren bir yapısal hibrit olarak tanımlanan LASSBio-596 [2-[4-(1,4-tiazinan-4-il sülfonil) fenilkarbamoyl] benzoik asit] bileşiğinin antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Antiosiseptif etki asetik asit ile indüklenen abdominal kıvrınma, glutamat ve formalin ile indüklenen nosisepsiyon ve sıcak-plaka testleriyle; anti-inflamatuvar etki ise akut peritonit ve kronik artrit modelleri oluşturularak araştırılmıştır. LASSBio-596 (50 mg/kg, *p.o.*)’nin uygulanan bütün nosisepsiyon ve inflamasyon testlerinde anlamlı ölçüde etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Viana vd., 2022)

Bazı yeni 4-amino-3-(arilselenil) benzen sülfonamid türevi bileşiklerin sentezlendiği bir başka çalışmada ise elde edilen 4-amino-3-(fenilselenil)benzen sülfonamid (3a) bileşiğinin antinosiseptif etkinliği, sıcak-plaka testi ve complete Freund’s adjuvant (CFA) ile indüklenen inflamatuvar ağrı modeli ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular 3a kodlu bileşiğin farelerde hem pençe ödemi hem de hiperaljezik davranışları azalttığını ortaya koymuştur (Sacramento vd., 2022).

Gao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi N'-benzil-3-kloro-N-((1S,3R,4R) -3- ((dimetilamino) metil) – 4 - hidroksi- 4 - (3 - metoksifenil) sikloheksil) benzen sülfonamid türevi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi analizleri yoluyla, 23p kodlu bileşik yüksek seçiciliğe sahip kappa opioid reseptör ligandı olarak tanımlanmıştır. Bu bileşiğin asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde güçlü antinoseptif etkinlik gösterdiği; bu etkinin seçici bir kappa opioid reseptör antagonisti olan nor-BNI ön-uygulaması ile de ortadan kalktığı bildirilmiştir (Gao vd., 2024).

Yapısında sülfonamid grubu taşıyan bir ajan olan Barisitinib'in farede geliştirilen bir deneysel artrit modelinde kolajen antikorları ile indüklenen eklem inflamasyonunu azalttığı ve antinosiseptif etki gösterdiği rapor edilmiştir. Barisitinib'in *in vitro* ortamda glial hücre morfolojisini ve nöronal uyarılabilirliği modüle ettiği gösterilmiştir. Antinosiseptif etkinin özellikle DRG'lerde adaptör ilişkili kinaz 1 (AAK1) sinyal yollarının inhibe edilmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Simon, vd., 2025).

LQFM275 (4-(3,5-di-tert-bütil-4-hidroksibenzilamin)benzensülfonamid) inflamatuvar hastalıkların tedavisi için çok hedefli yeni bir ajan olarak darbüfelon ve sülfanilamid temel alınarak tasarlanmış ve sentezlenmiş olan bir sülfonamid türevidir. Farelerde akut olarak 57, 114 ve 228 mg/kg dozlarda (*p.o.*) uygulanan LQFM275'nin asetik asit ile indüklenen kıvranma sayısını sırasıyla %26, %37 ve %49 oranlarında azalttığı belirlenmiştir. 114 mg/kg'lık dozun formalin testinin ikinci fazındaki nosiseptif yanıtı %57, karragenan ile indüklenen hiperaljeziyi ise %47 oranında azalttığı bildirilmiştir. LQFM275'in çift etkili bir COX-2 ve 5-LOX inhibitörü olduğu belirlenmiş ve söz konusu etkiler bileşiğin antiinflamatuvar aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Turones vd., 2025).

4-amino-3-(fenilselenil)benzensülfonamid (4-APSB) adlı sülfonamid türevinin etkileri, Swiss farelerde intermitan soğuk stres ile oluşturulan fibromiyalji modelinde üzerinde incelenmiştir. Bileşiğin 5. günden 10. güne kadar 1 mg/kg (*p.o.*) dozda uygulamasının soğuk strese maruz kalan erkek ve dişi farelerde gözlenen nosiseptif ve depresif davranışları tersine çevirerek, fibromiyaljinin karakteristik belirtilerini hafiflettiği gösterilmiştir (Martins vd., 2025).

2.7.8 Sülfonamid türevi bileşiklerin antiinflamatuvar etkinlik potansiyeline ilişkin çalışmalar

Bano ve arkadaşları tarafından uygun şalkon veya flavanon türevlerinin 4-hidrazinobenzen sülfonamid hidroklorür ile reaksiyonu sonucu sekiz yeni 2-pirazolin bileşiği (2a–h) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri değerlendirilmiştir. Serideki 2c ve 2e numaralı bileşikler, sıçanlarda karragenan ile indüklenen pençe ödemi testinde, referans ilaç olan selekoksib ile karşılaştırılabilir düzeyde antiinflamatuvar etki göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin ülser oluşturma potansiyeli açısından güvenli oldukları belirlenmiştir. *İn vitro* testlerde, 2c ve 2e

bileşiklerinin COX-1 ve COX-2 enzimlerini hafif düzeyde inhibe ettikleri gözlenmiştir (Bano vd., 2011).

2019 yılında yapılan bir başka çalışmada yapılarında sülfamoil veya karboksilat grupları içeren bazı trimellitimid türevleri (6–21) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin COX-1/2 enzim inhibitörü etkileri *in vitro*; antiinflamatuvar etkinlikleri ise *in vivo* yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Test edilen tüm bileşikler arasında, sülfonamid grubu içeren trimellitimid türevlerinin (6–11 numaralı bileşikler) COX-2 enzimi üzerinde optimal seçicilik sergilediği ve karragenan ile indüklenen pençe ödemi testinde en yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi gösterdikleri bildirilmiştir (Aziz vd., 2019).

Thach ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada bazı yeni 1,3,5-substitüe pirozolin sülfonamidler sentezlenmiş ve bu türevlerin potansiyel antiinflamatuvar etkileri *in vitro* yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Seride 1b, 2b, 4b, 16b-19b kodlu bileşiklerin murin makrofaj hücre hattı RAW 264.7 üzerinde NO üretimini standart referans bileşiğe kıyasla daha yüksek oranda inhibe ettikleri belirlenmiştir. Test maddelerinin *in vivo* etkinlik potansiyeli, etil fenilpropionat ile indüklenen fare kulak ödemi modeli ile değerlendirilmiş ve serideki 1b, 2b, 17b ve 18b kodlu bileşiklerin 15. dakikada kulak ödeminde anlamlı bir azalma sağladıkları belirlenmiştir. Tüm tedavi süresi boyunca en yüksek antiinflamatuvar etkinliği 1b ve 18b kodlu bileşiklerin gösterdiği rapor edilmiştir (Thach vd., 2021).

Yakın tarihli bir çalışmada, çift etkili mikrozomal prostaglandin E sentaz-1 (mPGES-1) / 5-LOX inhibitörü olarak tasarlanmış olan bir dihidropirimidin/sülfonamid hibrit serisi (3a–j) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler antiinflamatuvar etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Yapılan *in vitro* testlerde 3c, 3e, 3h ve 3j bileşiklerinin mPGES-1 ve 5-LOX enzim aktiviteleri üzerinde en etkili inhibitörler oldukları belirlenmiştir. *In vivo* antiinflamatuvar etkinlik çalışmalarında 3c, 3e, 3h ve 3j kodlu bileşiklerin karragenan ile indüklenen pençe ödemi testinde önemli düzeyde antiinflamatuvar aktivite sergiledikleri gözlemlenmiştir. 3e ve 3j kodlu bileşikler, uygulamanın ilk saatinde referans ilaç selekoksib ile benzer etki göstermiş; ancak üçüncü ve beşinci saatlerde selekoksib'e kıyasla daha güçlü antiinflamatuvar etkiler sergilemişlerdir. Ayrıca, bu iki bileşiğin PGE₂, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini anlamlı derecede azalttığı ve gastrointestinal güvenlik profilleri açısından da olumlu etkilere sahip oldukları rapor edilmiştir (Al-Wahaibi vd., 2024).

Yapısında sülfonamid grubu taşıyan eleksakaftor, ivakaftor ve tezakaftor kistik fibrozis; barisitinib ve iguratimod romatoid artrit; polmakoksib osteoartrit ve abrositinib ise atopik dermatit tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olan ilaçlardır (Aslam vd., 2025).

2.7.9 Diğer etkiler

Yapılarında sülfonamid grubu taşıyan ve çeşitli endikasyonlarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olan bazı ilaçlar aşağıda verilmiştir (Aslam vd., 2025).

Omidenepag	: Glokom
Ripasudil	: Glokom ve oküler hipertansiyon
Seleksipag	: Progresif pulmoner arteriyel hipertansiyon
Macitentan	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Sparsentan	: IgA nefropatisi ve fokal segmental glomerüloskleroz
Mitapivat	: Hemolitik anemi
Odeviksibat	: Progresif ailesel intrahepatik kolestaz
Tenapanor	: İrritabl bağırsak sendromu
Aprocitentan	: Hipertansiyon (Endotelin reseptör antagonisti)

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen, Balb/c cinsi, erişkin (30-35 gram) erkek fareler ile gerçekleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan hayvanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde düzenlenmiş (08:00–20:00) döngüye sahip, sıcaklığı (24 ± 1 °C) ve nem oranı kontrol altında tutulan odalarda, bireysel havalandırmalı kafeslerde üretilmiş ve barındırılmıştır. Kullanılan kafesler, farelerin yiyecek ve suya herhangi bir rekabet olmaksızın erişimini mümkün kılacak şekilde tasarlanmıştır. Tüm deneysel uygulamalar, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanan protokol çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Bu tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar aşağıda listelenmiştir:

Benzaldehit	: Merck, Almanya
Benzen-1,2-diamin	: Sigma, Almanya
Dimetilformamit	: Sigma, Almanya
DMSO	: Sigma, Almanya
Etanol	: Sigma, Almanya
Etil Asetat	: Sigma, Almanya
Metil 4-formilbenzoat	: Merck, Almanya
Petrol Eteri	: Sigma, Almanya
Sodyum hidrür	: Sigma, Almanya
Tetrahidrofuran	: Sigma, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
2-Kloroasetil klorür	: Sigma, Almanya
4-Aminobenzen-sülfonamit	: BLDPharm, Almanya
4-Nitrobenzaldehyt	: Sigma, Almanya

4-Metilbenzaldehit	: Sigma, Almanya
4-Metoksibenzaldehit	: Sigma, Almanya
5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit	: Sigma, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Sigma, Almanya
Diklofenak sodyum	: Sigma, Almanya
Morfin sülfat	: Sigma, Almanya
Asetik asit	: Sigma, Almanya
Selekoksib	: Sigma, Almanya
Formalin solüsyonu	: Sigma, Almanya
Karboksimetil seluloz	: Sigma, Almanya
Serum fizyolojik	: Osel İlaç San. Tic. A.Ş., Türkiye

3.3. Kullanılan Cihazlar

Bu tez çalışması kapsamında kullanılan cihazlar aşağıda listelenmiştir:

Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Schimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
NMR spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Aktivitemetre cihazı	: Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	: Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya
Hayvan tutucu	: Biopac Systems, Inc., CA, ABD
Hassas terazi	: Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre
Kronometre	: Geonaute, Çin Halk Cumhuriyeti
Klamp	
Çeşitli cerrahi ve cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

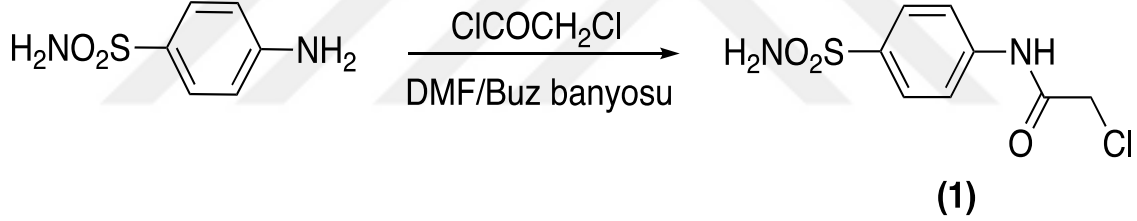
4.1.1. 2-Kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamid sentezi (Yöntem A)

2-Kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamid elde etmek için, 4-aminobenzensülfonamid (0.023 mol, 3.96 g) DMF (15 mL) içerisinde çözölmüş ve DMF (15 mL) içerisinde seyreltilmiş kloroasetiklorür (0.027 mol, 2.15 mL) damla damla buz banyosu içerisinde bu karışıma ilave edilmiştir.

Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyon içeriğı 1 saat daha karıştırılmaya devam edilmiştir. Reaksiyon bitimine İTK ile karar verildikten sonra, reaksiyon içeriğı buzlu suya dökölerek reaksiyon sonlandırılmış, çöken ürün süzölerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.1).

Şekil 4.1.

2-Kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamid (1) Sentezi



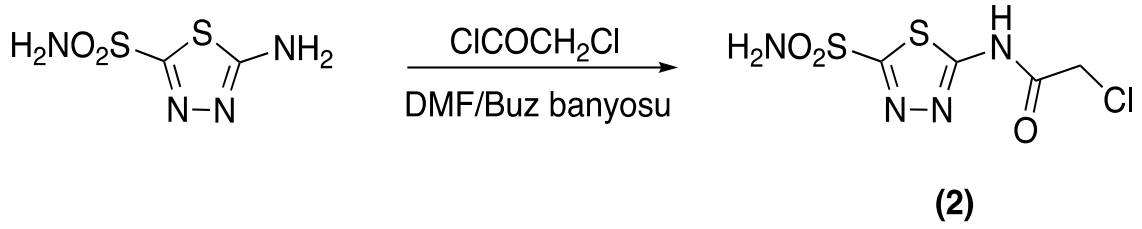
4.1.2. 2-Kloro-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid sentezi (Yöntem B)

2-Kloro-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid elde etmek için, 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide (0.023 mol, 4.14 g) DMF (15 mL) içerisinde çözölmüş ve DMF (15 mL) içerisinde seyreltilmiş kloroasetiklorür (0.027 mol, 2.15 mL) damla damla buz banyosu içerisinde bu karışıma ilave edilmiştir.

Damlatma işlemi bittikten sonra, reaksiyon içeriğı 1 saat daha karıştırılmaya devam edilmiştir. Reaksiyon bitimine İTK ile karar verildikten sonra reaksiyon içeriğı buzlu suya dökölerek reaksiyon sonlandırılmış, çöken ürün süzölerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir.

Şekil 4.2.

2-Kloro-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid (2) sentezi

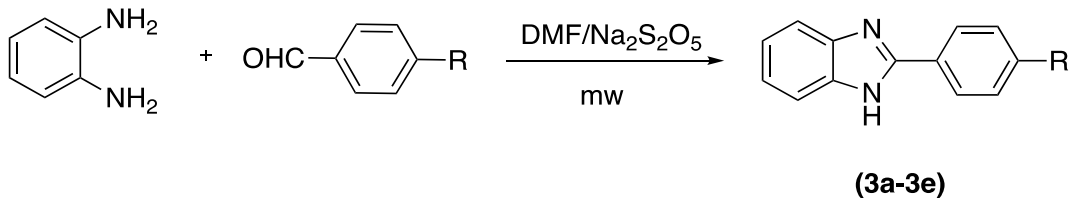


4.1.3. 2-(4-Süstitüefenil)-1*H*-benzimidazol sentezi (3a-3e) (Yöntem C)

Mikrodalga sentez reaktörü vialı (30 mL) içerisine aldehit türevi bileşik (0.03 mol), sodyum disülfid (0.03 mol, 5.7 g) ve DMF (10 mL) konulmuştur. Reaksiyon karışımı mikrodalga sentez reaktöründe 240 °C’de 10 bar basınç altında 5 dakika tutulmuştur. Bu süre sonunda karışım reaktörden çıkartılarak üzerine 1,2-fenilendiamin (0.03 mol, 3.24 g) ilave edilmiş ve aynı reaksiyon şartları altında 5 dakika daha devam ettirilmiştir. Reaksiyon bitiminde ürün buzlu suya dökülerek çöktürülmüş, süzildükten sonra bol su ile yıkanmış ve etonolden kristallendirilmiştir.

Şekil 4.3.

2-(4-Süstitüefenil)-1*H*-benzimidazol (3a-3e) sentezi

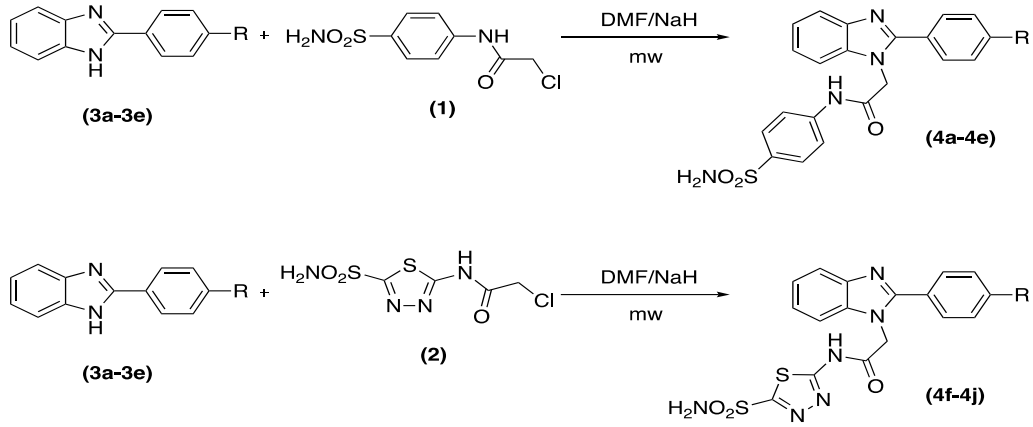


4.1.4. Hedef bileşiklerin sentezi (4a-4j) (Yöntem D)

2-(4-Süstitüefenil)-1*H*-benzimidazol (0.002 mol) DMF (15 mL) içerisinde çözündürülmüştür. Karışıma katalitik miktarda NaH ilave edilmiş ve reaksiyon ortamı 15 dakika boyunca oda ısında karıştırılmıştır. 2-Kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil) asetamid / 2-kloro-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) asetamid türevleri (0.002 mol) reaksiyon ortamına ilave edilmiş ve mikrodalga sentez reaktöründe (240 °C, 10 bar basınç) reaksiyon 5 saat boyunca devam ettirilmiştir. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülmüş, çöken ürün süzülerek alınmış, kurutulmuş ve uygun çözücünden kristallendirilmiştir.

Şekil 4.4.

Hedef bileşiklerin (4a-4j) sentezi



Tablo 4.1.

Hedef bileşikler

Bileşik	R	Bileşik	R
4a	-H	4f	-H
4b	-CH ₃	4g	-CH ₃
4c	-OCH ₃	4h	-OCH ₃
4d	-NO ₂	4i	-NO ₂
4e	-COOCH ₃	4j	-COOCH ₃

4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Tüm sentez çalışmaları boyunca, reaksiyonların ilerlemesi önceden belirlenmiş zaman aralıklarında ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımlarından ve başlangıç malzemelerinin etanol çözeltilerinden örnekler toplanmış ve uygun çözücü sistemleri ile önceden doyurulmuş silika jel 60 F254 alüminyum destekli plakalara uygulanmıştır. Örnekler bir kılcal tüp kullanılarak noktalar halinde plak üzerine uygulanmış ve seçilen hareketli fazlarda sürüklenmiştir. Kromatogramlar 254 nm ve 366 nm'de ultraviyole ışık altında görüntülenmiştir. İTK sonuçlarına göre, reaksiyonlar ya sonlandırılmış ya da daha fazla ilerlemesine izin verilmiştir. Her sentez için uygun hareketli fazlar çeşitli çözücü kombinasyonları test edilerek belirlenmiştir. Petrol eteri:etil asetat (1:1, v/v) Yöntem A ve B için; petrol eteri:etil asetat (3:1, v/v) Yöntem C için; ve petrol eteri:etil asetat:etanol (1:1:1, v/v/v) Yöntem D için uygun olarak belirlenmiştir.

4.3. ^1H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^1H NMR spektrumları DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.4. ^{13}C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.5. ADME Parametrelerinin Tahmini

SwissADME ([http-4](http://4)) programı kullanılarak bileşiklerin tahmini ADME parametreleri hesaplanmıştır.

4.6. Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışmaları

Bu tez kapsamında, sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleriyle olası etkileşim yerlerini ve bağlanma afinitelerini araştırmak için yapı tabanlı bir *in silico* moleküler yerleştirme yaklaşımı kullanılmıştır. Bu amaçla, COX-1 enziminin (PDB ID: 1EQH) (Selinsky vd., 2001) ve COX-2 enziminin (PDB ID: 6COX) (Kurumbail vd., 1999) kristal yapıları kullanılarak protein-ligand etkileşim analizleri yürütülmüştür. Kristal yapılar ilk olarak Schrödinger Suite 2020 Update 2'deki (Schrödinger, 2020a) Protein Hazırlama Sihirbazı aracı kullanılarak yerleştirme için hazırlanmıştır. Bu adımda, bağ sıraları atanmış, hidrojenler eklenmiş ve olası tautomerik ve protonasyon durumları düzeltilmiştir. Daha sonra, yapılar OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak enerji açısından en aza indirilmiş ve fizyolojik koşullar altında amino asit kalıntılarının kısmi yükleri otomatik olarak hesaplanmıştır.

Yerleştirme için amaçlanan ligandlar, ilgili iyonizasyon durumları, stereoizomerler ve 3D konformerler oluşturmak için LigPrep 3.8 (Schrödinger, 2020b) modülü kullanılarak hazırlanmıştır. Moleküler yerleştirme, her enzimin aktif bölgesi etrafında reseptör ızgaralarının oluşturulacağı Glide 7.1 (Schrödinger, 2020c) modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yerleştirme simülasyonları, sentezlenen bileşiklerin bağlanma pozisyonlarını ve etkileşim profillerini değerlendirmek için tek hassasiyetli (SP) modda gerçekleştirilmiştir.

4.7. Moleküler Dinamik Çalışmaları

Moleküler dinamik (MD) simülasyonları, ligand-reseptör komplekslerinin zamana bağlı konformasyonel kararlılığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir hesaplamalı yaklaşımdır. Mevcut çalışmada, moleküler yerleştirme ile tahmin edildiği gibi, hedef proteinin aktif bölgesindeki bağlanma pozisyonunun kararlılığını doğrulamak için en aktif bileşik için MD simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Simülasyonlar, TIP3P üç noktalı su modeliyle birlikte OPLS3e kuvvet alanını kullanan Desmond modülü (Schrödinger Suite) kullanılarak 100 ns süreyle gerçekleştirilmiştir.

Üretim çalışmaları öncesinde, sistem, Desmond tarafından sağlanan standart gevşeme protokollerini takiben, bir dizi kısıtlanmış en aza indirme ve sistemi kademeli olarak dengeye getirmek için kısa simülasyonlar içeren, aktarılabilir bir moleküller arası potansiyel kullanılarak enerji en aza indirgemesine tabi tutulmuştur. Simülasyonlar, 310,55 K sabit sıcaklık ve 1,01325 bar basınç korunarak NPT topluluk koşulları altında gerçekleştirilmiştir. RESPA entegratörü hareket entegrasyonu için kullanılacak, sıcaklık ve basınç ise sırasıyla Nosé–Hoover (NH) termostadı ve Martyna–Tobias–Klein (MTK) barostatı kullanılarak kontrol edilmiştir. Uzun menzilli elektrostatik etkileşimler parçacık ağı Ewald (PME) yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve van der Waals ve kısa menzilli elektrostatik etkileşimler için kesme mesafesi 9,0 Å olarak ayarlanmıştır.

Simülasyon tamamlandıktan sonra, dönme yarıçapı (R_g), kök ortalama kare sapması (RMSD) ve kök ortalama kare dalgalanması (RMSF) dahil olmak üzere temel dinamik parametreler, simülasyon yörüngesi boyunca ligand-protein kompleksinin yapısal kararlılığını ve esnekliğini değerlendirmek için Desmond kullanılarak analiz edilmiştir (Hoover, 1985; Humphreys vd., 1994; Martyna vd., 1994; Essmann vd., 1995; Sureshkumar vd., 2018; Tools, 2018).

4.8 *In vivo* Deneyler

4.8.1 İlaç uygulamaları

Bu tez çalışmasında, test bileşikler, deney gruplarındaki hayvanlara (n=8) %0.5 (w/v) karboksimetil selüloz (CMS) solüsyonu içerisinde çözülerek, selekoksib ile aynı doz olan 10 mg/kg dozda (Pinheiro ve Calixto, 2002; Oliveira vd., 2020) oral yolla (*p.o.*) uygulanmıştır. Kontrol gruplarına ise test maddelerinin çözücüsü olan %0.5 (w/v) CMS solüsyonu uygulanmıştır.

Referans ilaç olarak; sıcak-plaka, kuyruk sıkıştırma ve formalin testleri için morfin sülfat (10 mg/kg, *i.p.*) ve asetik asid ile indüklenen kıvrınma testleri için de selekoksib (10 mg/kg, *p.o.*) (Pinheiro ve Calixto, 2002; Kasap ve Can, 2016) kullanılmıştır. Testler morfin uygulamasından 30; test bileşikleri, selekoksib ve test maddelerinin uygulamalarından 60’ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir (Kasap ve Can, 2016).

4.8.2 Motor performans testleri

Deneyisel çalışmada hayvanların motor performansları aktivitemetre cihazı aracılığıyla analiz edilmiştir. Her bir hayvan, cihazın merkezine yerleştirilmiş ve beş dakikalık test süresi boyunca total ve ambulator hareket sayıları ile kat ettikleri mesafe parametreleri otomatik olarak kaydedilmiştir. Her testin ardından cihaz, bir önceki hayvana ait ipuçlarını gidermek amacıyla etanol ile temizlenerek bir sonraki denek için hazır hale getirilmiştir (Güzelad vd., 2021).

4.8.3 Nosisepsiyon testleri

4.8.3.1 Sıcak plaka testi

Bu çalışma kapsamında deney hayvanlarının termal nosiseptif uyarılara karşı verdikleri tepkiler sıcak plaka testi uygulanarak değerlendirilmiştir (Woolfe ve MacDonald, 1944). Bu testler için Ugo-Basile marka (model no: 35100, İtalya) soğuk/sıcak plaka cihazı kullanılmıştır. Yöntem, sıcaklığı 55 ± 1.0 °C’ye sabitlenmiş alüminyum bir plaka üzerine yerleştirilen farelerin, ayaklarını yalama ya da zıplama gibi davranışsal tepkilerinin süresinin kronometre ile ölçülmesine dayanmaktadır. Yanıt süresindeki uzama, antinosiseptif etkinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Deney hayvanları seçilirken duyarlılık taramaları yapılmış ve sıcak plaka üzerine koyulduğunda 15 s içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Doku hasarını engellemek amacıyla termal uyarının uygulanma süresi en fazla 30 saniye ile sınırlandırılmıştır (cut-off süresi) (Kaplancikli vd., 2009; Kasap ve Can, 2016).

4.8.3.2 Kuyruk sıkıştırma testi

Bu çalışma kapsamında deney hayvanlarının mekanik nosiseptif uyarılara karşı verdikleri tepkiler kuyruk sıkıştırma testi uygulanarak değerlendirilmiştir (D'amour ve Smith, 1941; Dewey vd., 1970). Yöntem, kuyruğuna klamp takılan hayvanın, dönüp klamp ısırdığı

sürenin kaydedilmesi esasına dayanır. Farelerin yanıt sürelerindeki artış antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Deney hayvanları seçilirken duyarlılık taramaları yapılmış ve klempe 10 s içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Doku hasarı oluşmasını engellemek amacıyla mekanik nosiseptif uyaran uygulama süresi en fazla 10 saniye olacak şekilde sınırlandırılmıştır (cut-off süresi) (Özkay ve Can, 2013; Kasap ve Can, 2016).

Sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinde elde edilen yanıt süreleri, aşağıdaki formül ile yüzde maksimum olası etki (%MPE) değerlerine dönüştürülmüştür:

$$\%MPE = \frac{\text{Uygulama sonrası süre} - \text{Uygulama öncesi süre}}{\text{Maksimum uygulama süresi} - \text{Uygulama öncesi süre}} * 100$$

4.8.3.3 Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi

Bu çalışma kapsamında deney hayvanlarının kimyasal nosiseptif uyarılara karşı verdikleri tepkiler asetik asit ile indüklenen kıvranma testi uygulanarak değerlendirilmiştir (Koster, 1959). Yöntem, farelere %0.6'lık asetik asid (0,1 mL/10 g vücut ağırlığı) solüsyonunun *i.p.* yolla uygulanması ve enjeksiyondan 5 dakika sonra, kıvranma davranışının (hayvanın ayaklarını uzatıp, gerilmesi ve karnını yere sürmesi) 10 dakika süre ile sayılması esasına dayanır. Farelerin kıvranma yanıtlarının sayısındaki azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Kaplancikli vd., 2009; Özkay ve Can, 2013).

4.8.3.4 Formalin testi

Bu çalışma kapsamında deney hayvanlarının kimyasal nosiseptif uyarılara karşı verdikleri tepkileri değerlendirmek için kullanılan diğer bir test ise formalin testidir. Bu yöntemde, farelerin sağ arka pençelerine subkütan (s.c.) olarak 20 µL hacminde %2.5'lik formalin solüsyonu enjekte edilmektedir. Enjeksiyonu izleyen ilk 5 dakika (erken faz) ile 15. ve 30. dakikalar arasındaki sürede (geç faz), hayvanların enjeksiyon yapılan pençeyi yalama süreleri kronometre ile kaydedilmiştir. Bu sürelerde gözlenen azalma, antinosiseptif etkinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (Riditid vd., 2008; Doğruer Akan ve Demir Özkay, 2019).

4.8 İstatiksel Analiz

Deneysel veriler her grupta bulunan 8 ayrı hayvandan elde edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerdendirmeleri ve grafiksel sunumları, GraphPad Prism yazılımının 8.4.3 sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nosisepsiyon testlerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile analiz edilmiş ve anlamlı farklılıkların belirlenmesi için Tukey'in HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır. Tüm sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata (mean $\pm$ SEM) şeklinde ifade edilmiş olup, $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.



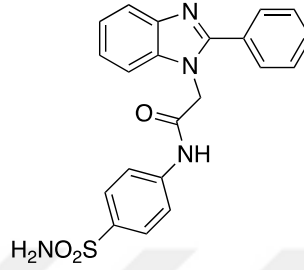
5. BULGULAR

5.1 Sentez Çalışmalarına İlişkin Bulgular

5.1.1 2-(2-Fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-sülfamoilfenil)asetamit (4a)

Görsel 5.1

Bileşik 4a'nın Kimyasal yapısı



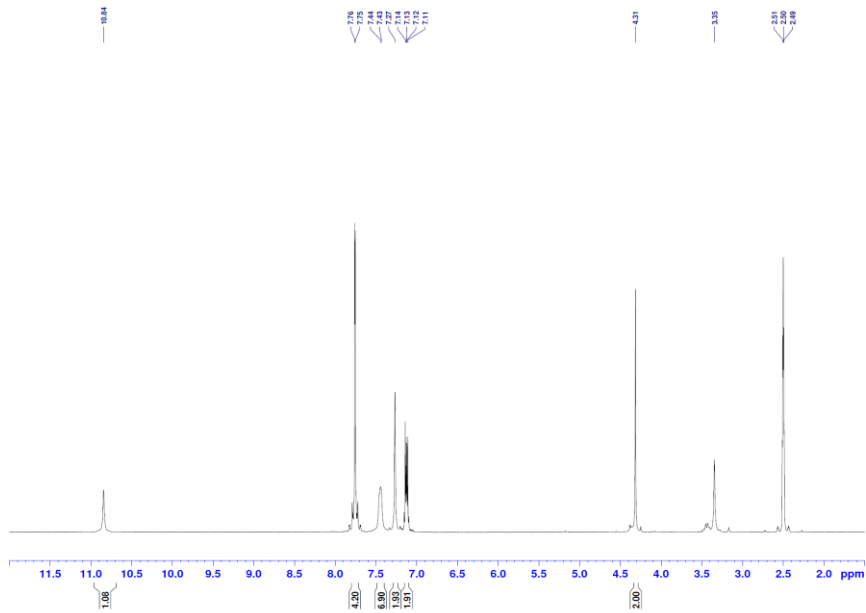
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %63

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.31 (2H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.26 (2H, y), 7.43-7.44 (7H, y), 7.75-7.76 (4H, m), 10.84 (1H, s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 36.66, 117.97, 119.09, 119.10, 120.17, 120.96, 121.97, 126.15, 126.20, 127.27, 127.28, 128.39, 139.04, 142.20, 150.17, 167.22

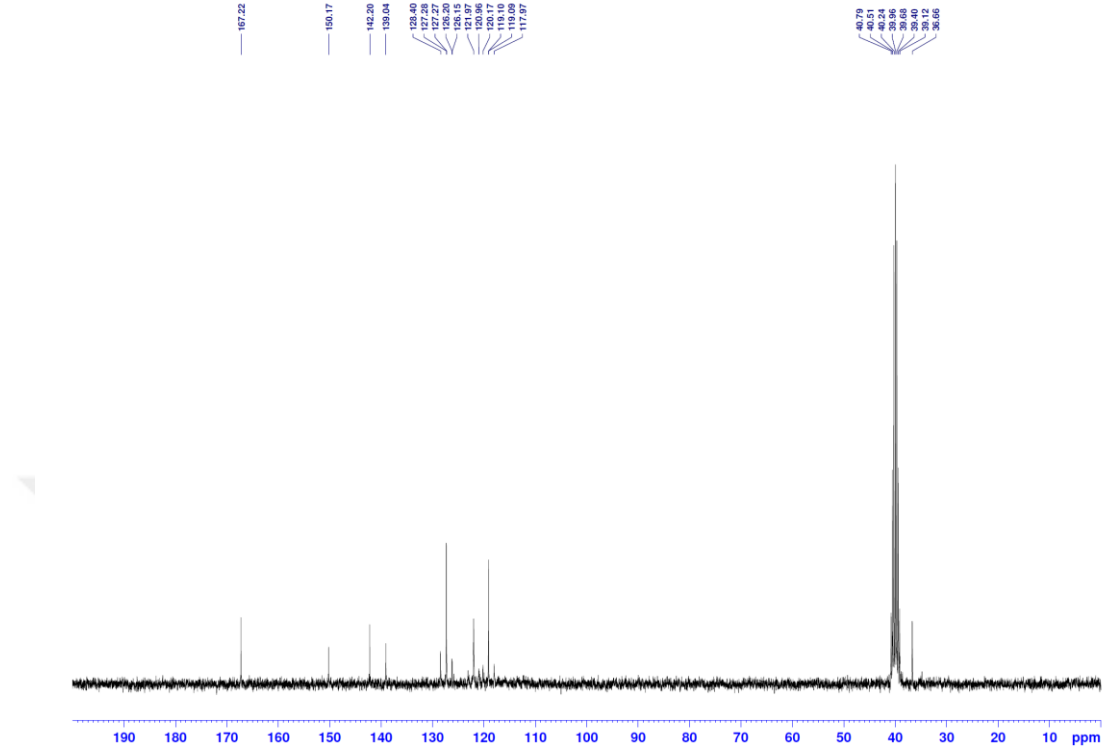
Şekil 5.1

Bileşik 4a'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.2

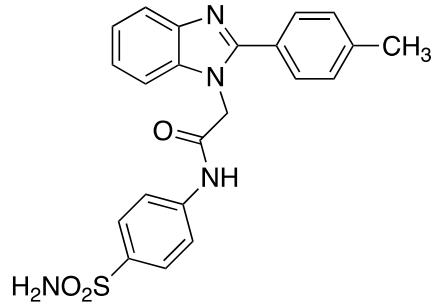
Bileşik 4a'ya Ait ¹³C-NMR Spektrumu



5.1.2 N-(4-Sülfamoilfenil)-2-(2-(p-tolil)-1H-benzimidazol-1-il)asetamit (4b)

Görsel 5.2

Bileşik 4b'nin Kimyasal Yapısı



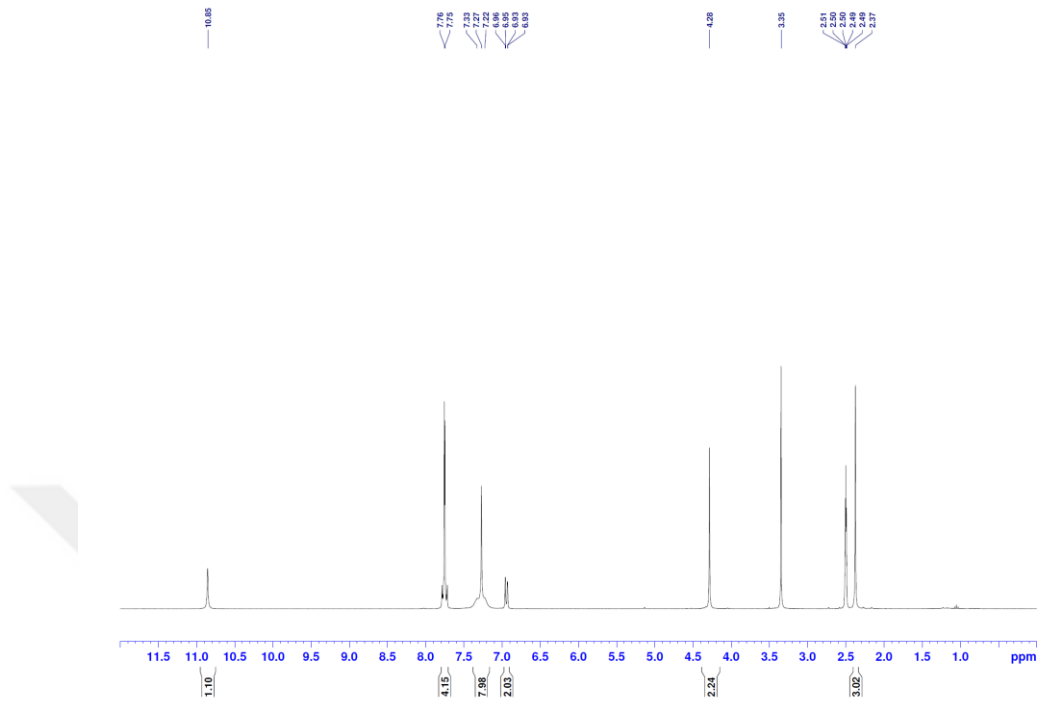
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %69

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.37 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.22-7.33 (8H, m), 7.74-7.75 (4H, m), 10.85 (1H, s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 21.67, 36.69, 119.06, 119.07, 119.18, 119.25, 123.21, 123.25, 123.28, 123.30, 123.35, 127.27, 127.28, 127.35, 139.02, 142.20, 167.27.

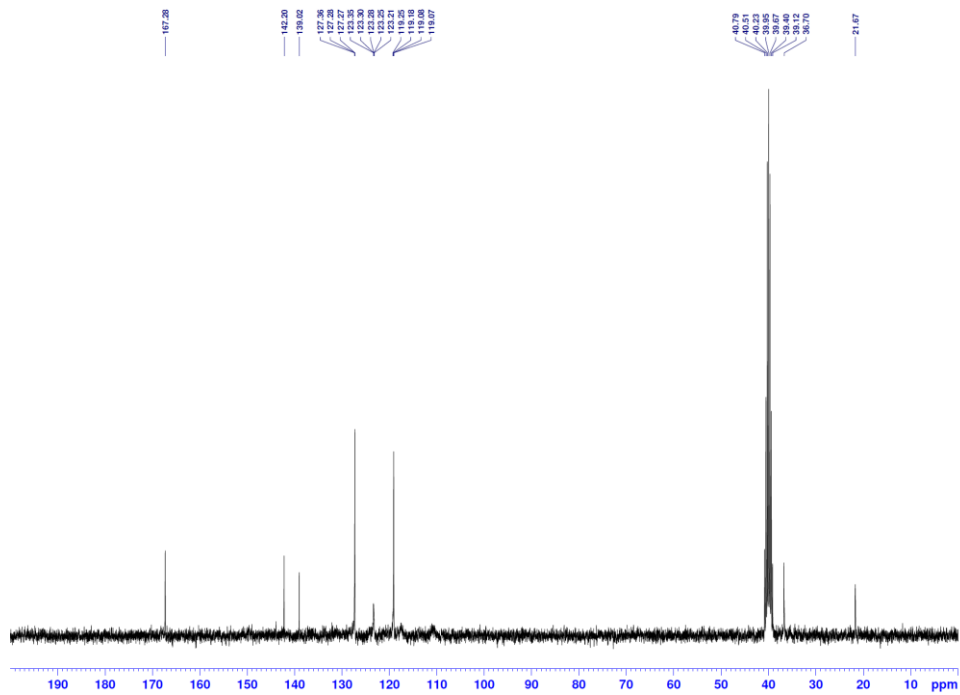
Şekil 5.3

Bileşik 4b'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.4

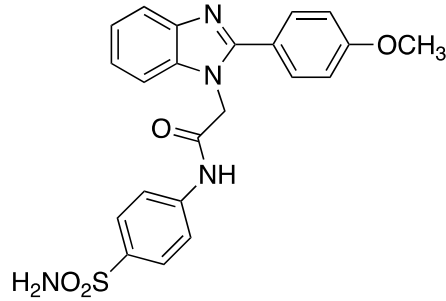
Bileşik 4b'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu



5.1.3 2-(2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-sülfamoilfenil)asetamit (4c)

Görsel 5.3

Bileşik 4c'nin Kimyasal Yapısı



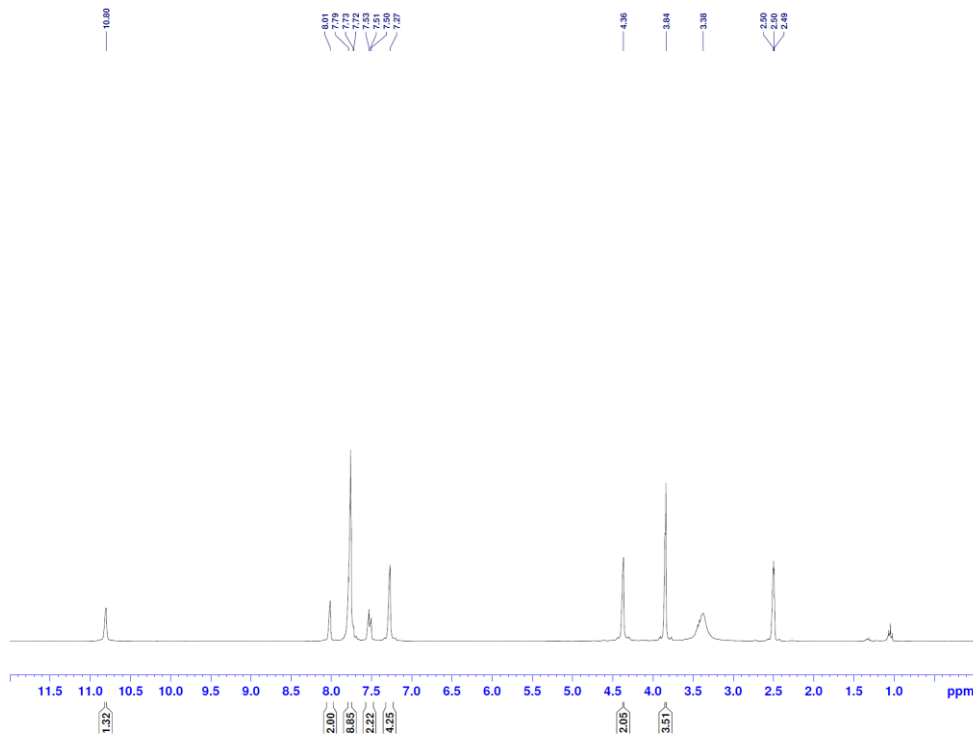
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %61

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 3.84 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.27 (4H, y), 7.50-7.53 (2H, m), 7.72-7.78 (8H, m), 8.01 (2H, y).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 36.67, 52.48, 119.13, 119.14, 123.25, 123.26, 123.35, 123.36, 127.28, 127.29, 139.06, 139.07, 142.16, 142.17, 153.71, 166.93, 167.15.

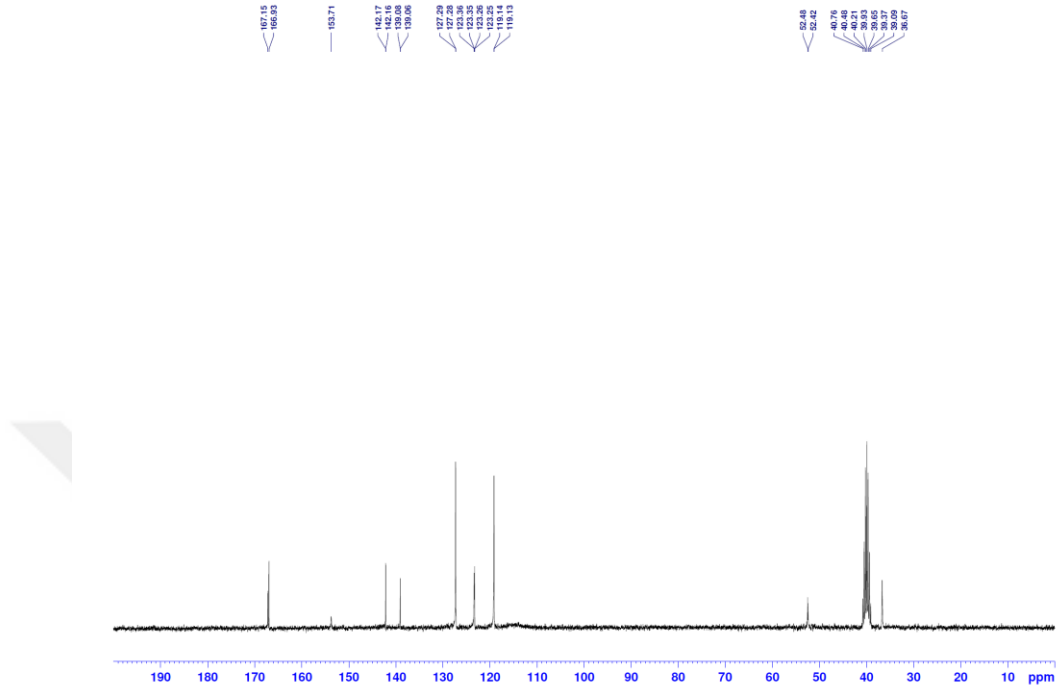
Şekil 5.5

Bileşik 4c'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.6

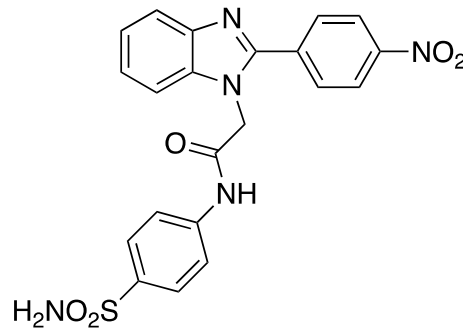
Bileşik 4c'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4 2-(2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-sülfamoilfenil)asetamit (4d)

Görsel 5.4

Bileşik 4d'nin Kimyasal Yapısı



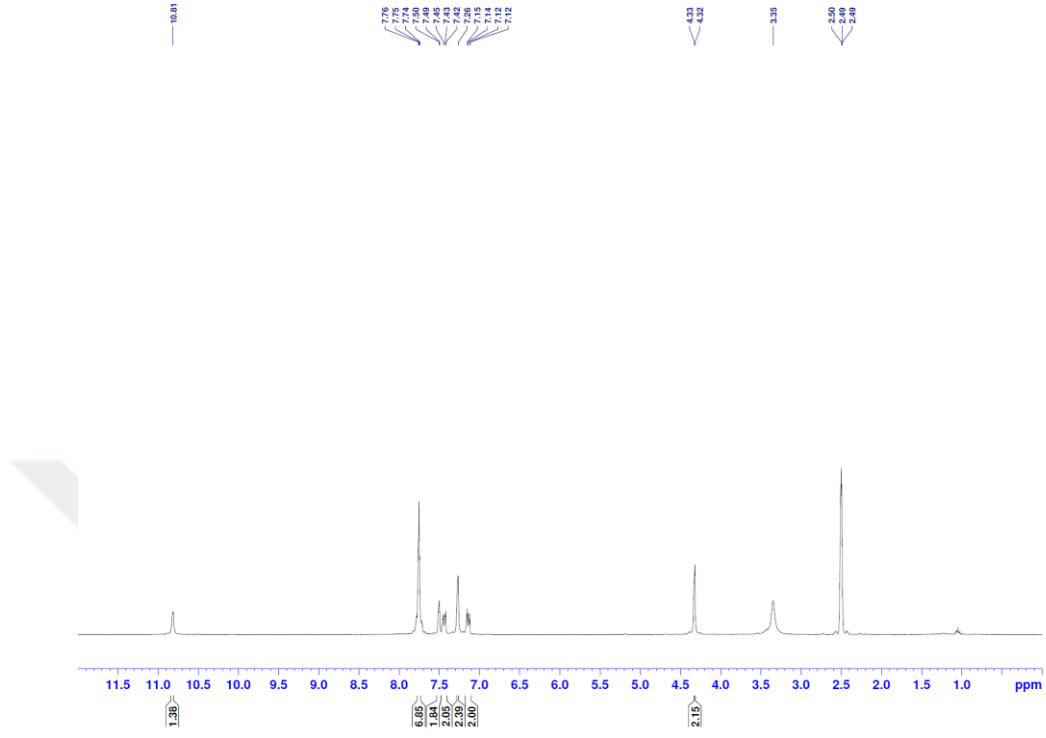
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %66

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 4.31-4.32 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.26 (2H, y), 7.41-7.44 (2H, m), 7.49-7.50 (2H, m), 7.74-7.76 (6H, m), 10.81 (1H, s).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 119.11, 119.12, 122.06, 126.32, 126.33, 127.27, 127.28, 136.21, 136.67, 139.05, 142.16, 142.17, 152.13, 152.52, 167.02.

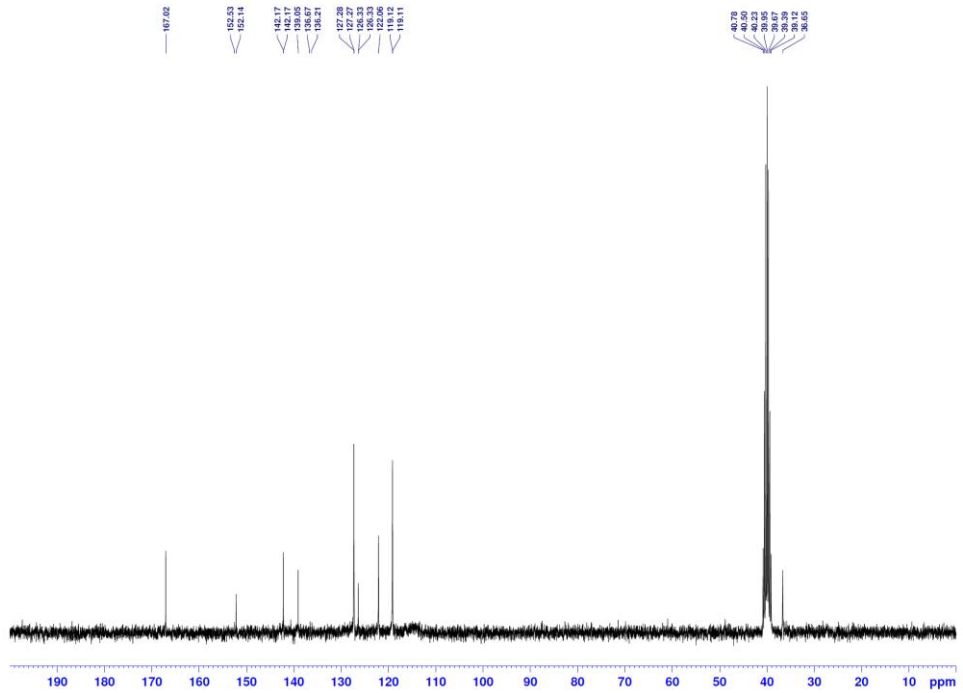
Şekil 5.7

Bileşik **4d**'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.8

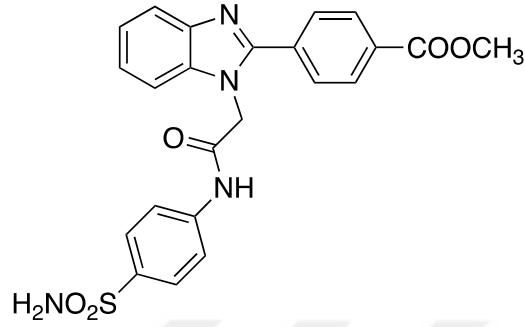
Bileşik **4d**'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.5 Metil 4-(1-(2-okso-2-((4-sülfamoilfenil) amino) etil) -1H- benzimidazol-2-il) benzoat (4e)

Görsel 5.5

Bileşik 4e'nin Kimyasal Yapısı



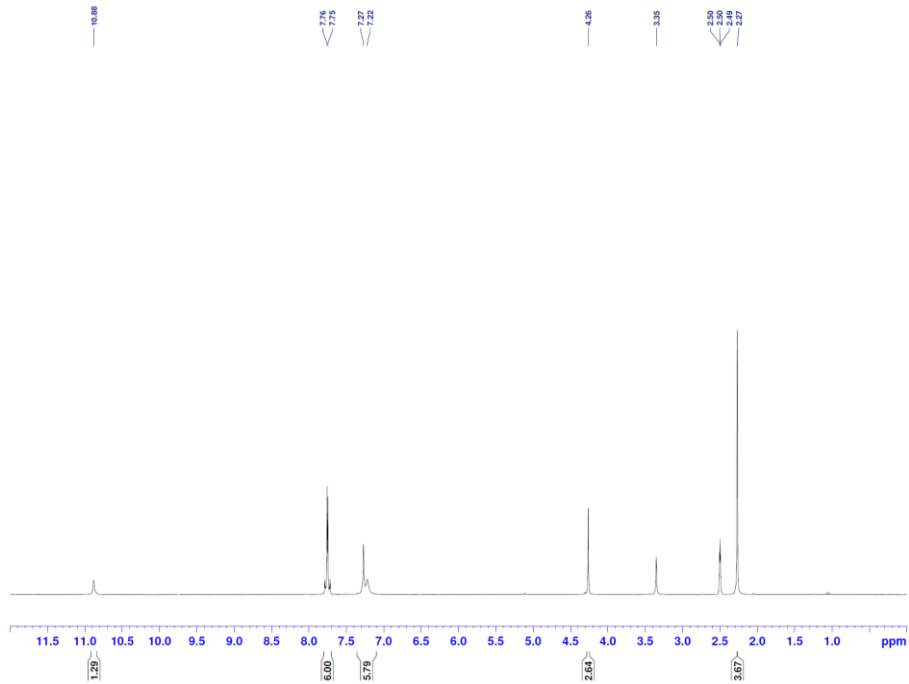
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %77

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.26 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.21-7.27 (6H, m), 7.74-7.76 (6H, m), 10.88 (1H, s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 119.06, 119.07, 127.28, 127.41, 127.47, 130.29, 130.39, 139.01, 139.02, 142.22, 142.22, 148.64, 148.65, 167.35.

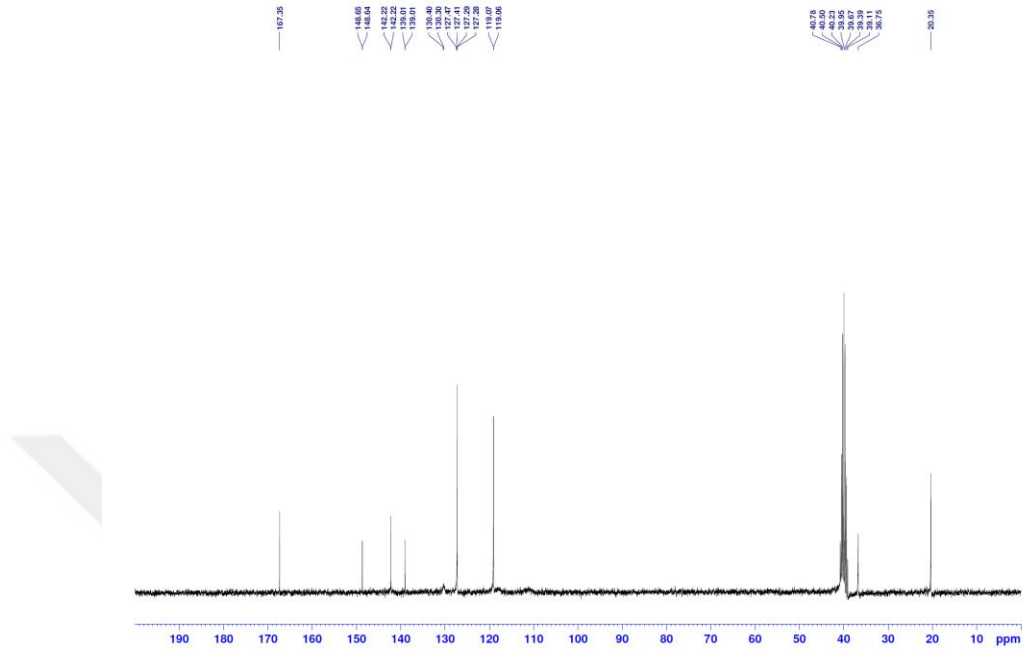
Şekil 5.9

Bileşik 4e'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.10

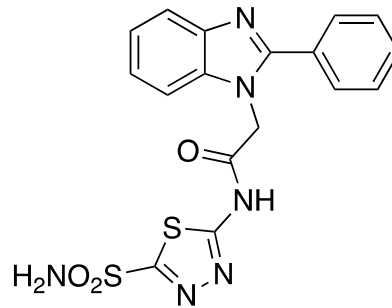
Bileşik **4e**'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.6 2-(2-Fenil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamit (4f)

Görsel 5.6

Bileşik **4f**'nin Kimyasal Yapısı



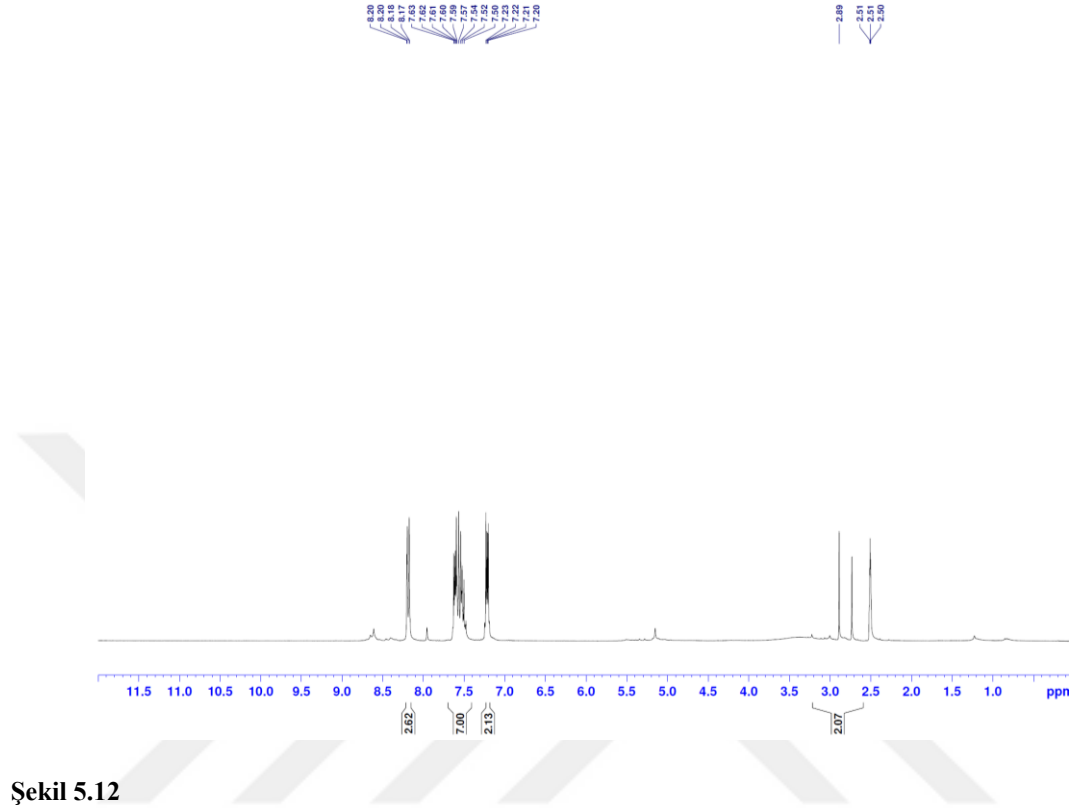
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %63

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 2.28 (2H, s), 7.20-7.23 (2H, m), 7.50-7.63 (7H, m), 8.17-8.20 (2H, m)

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 36.25, 115.48, 115.63, 115.89, 122.63, 122.64, 126.90, 126.91, 129.43, 129.44, 130.37, 130.38, 130.49, 151.61, 175.40.

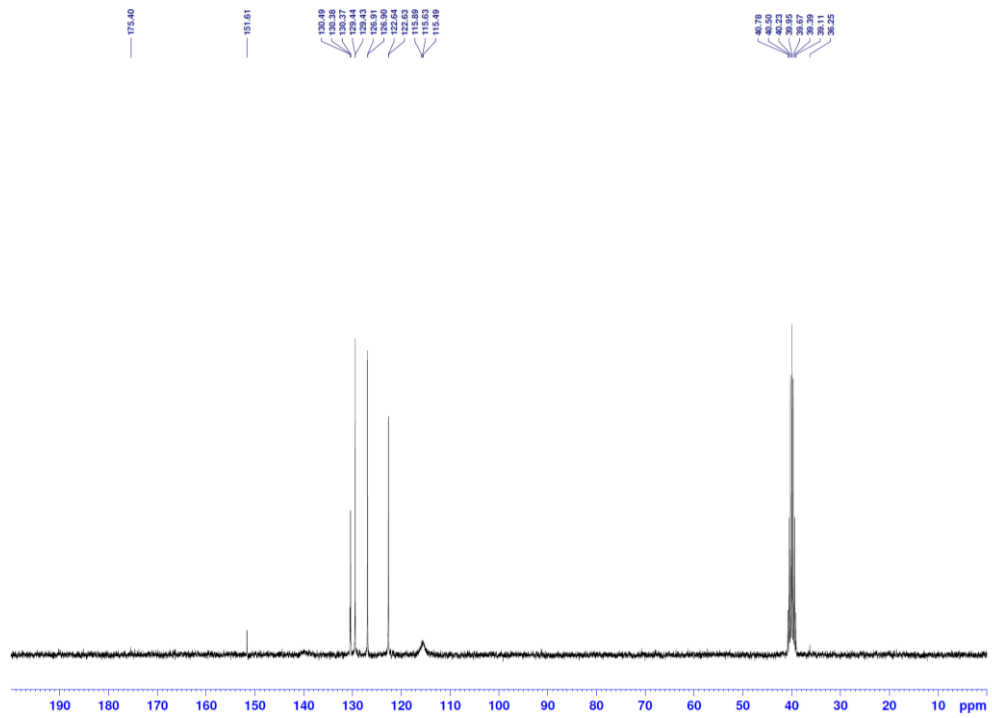
Şekil 5.11

Bileşik 4f'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.12

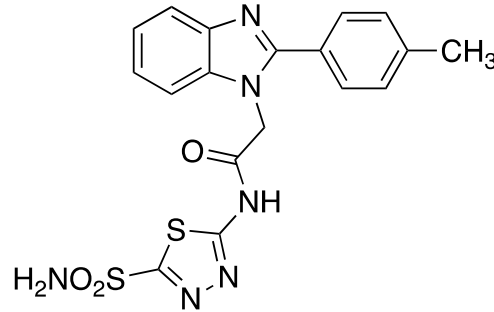
Bileşik 4f'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.7 2-((4-(4-Florofenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (4g)

Görsel 5.7

Bileşik 4g'nin Kimyasal Yapısı



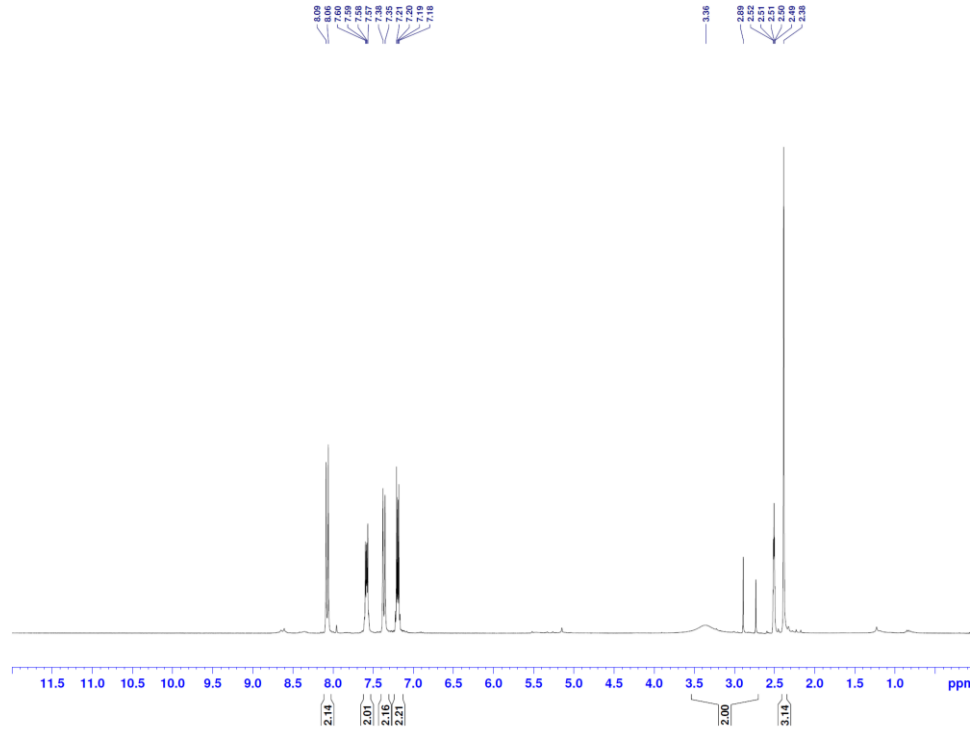
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %64

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.39 (3H, s), 2.89 (2H, s), 7.18-7.21 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 8.05-8.09 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 21.44, 39.03, 114.41, 115.53, 122.04, 122.45, 126.85, 126.86, 127.82, 129.58, 129.99, 140.07, 151.77, 175.72.

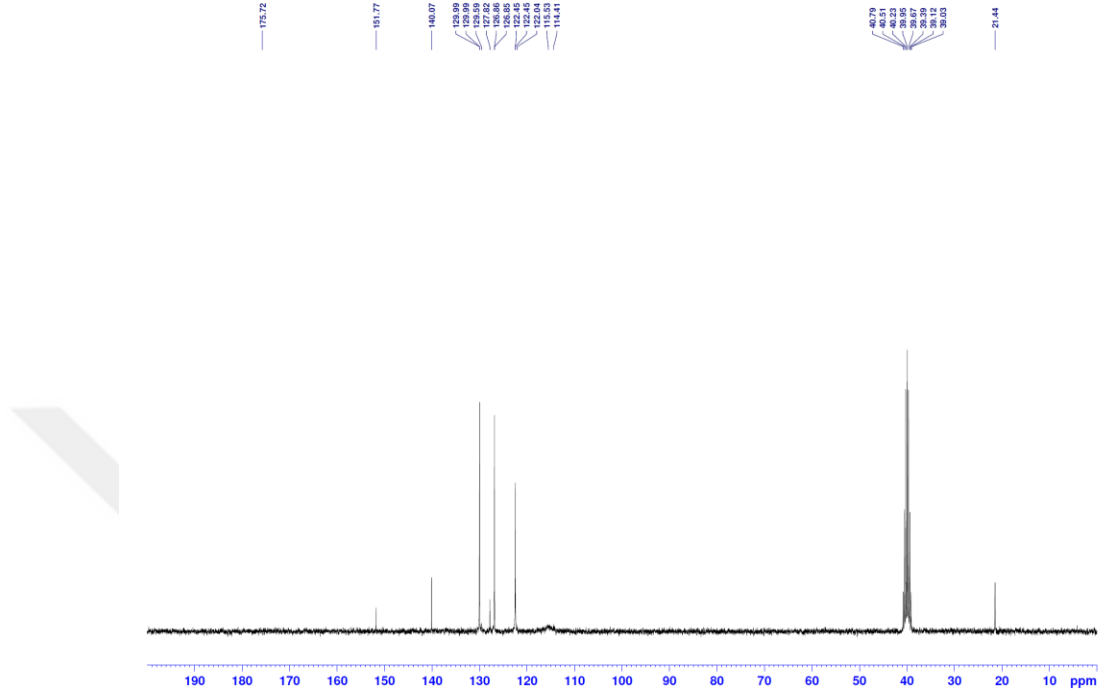
Şekil 5.13

Bileşik 4g'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.14

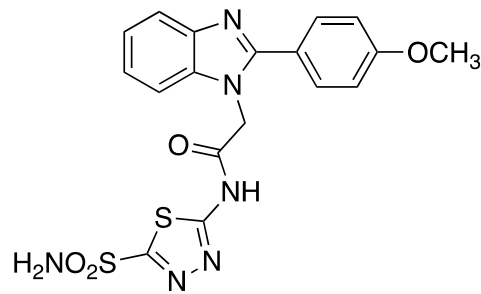
Bileşik **4g**'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.8 2-(2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamit (**4h**)

Görsel 5.8

Bileşik **4h**'nin Kimyasal Yapısı



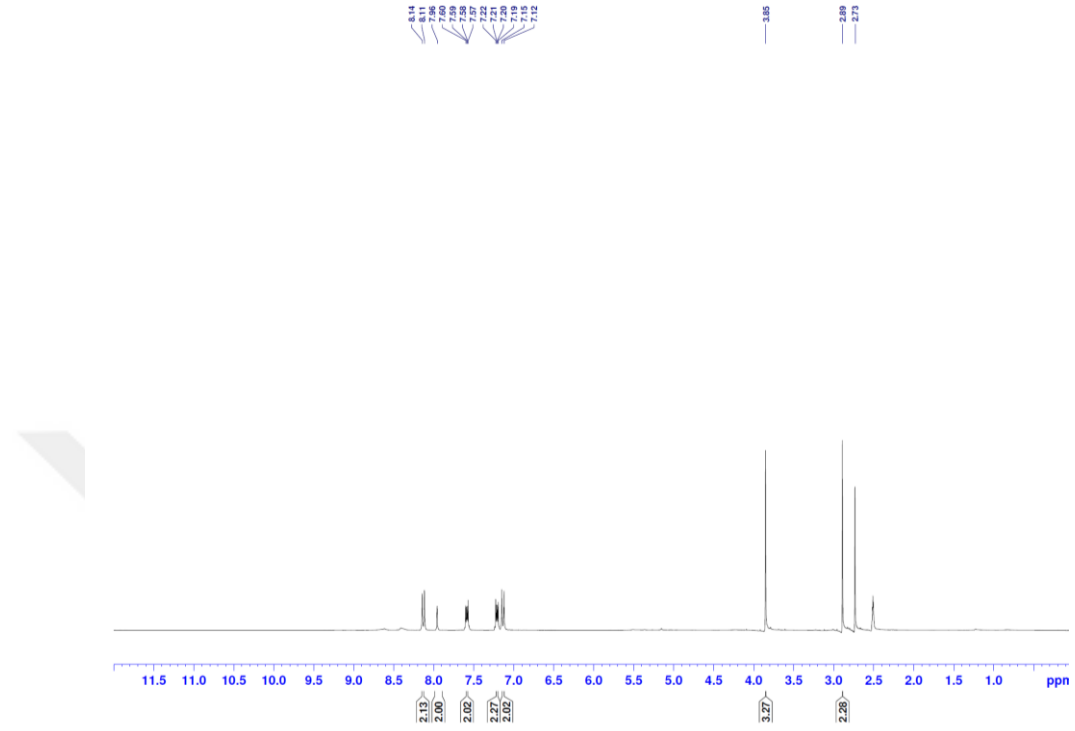
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %69

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 2.89 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.12-7.15 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.95 (2H, y), 8.11-8.14 (2H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 36.24, 55.82, 114.63, 114.90, 114.91, 115.12, 122.44, 122.58, 122.64, 128.62, 128.64, 138.94, 139.12, 139.15, 151.58, 161.29, 162.77.

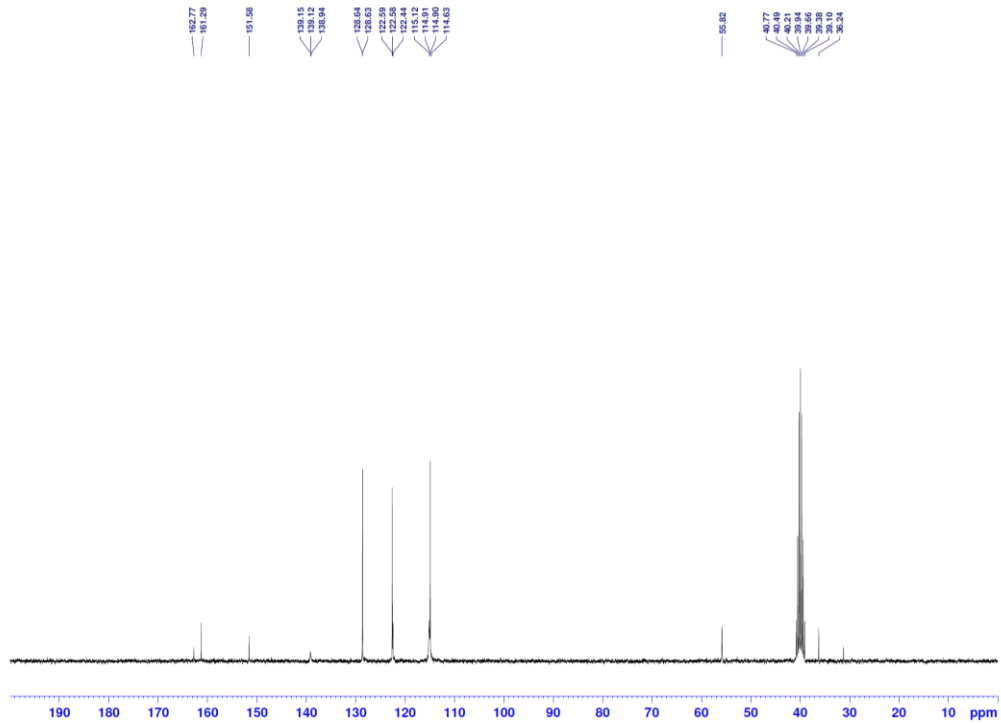
Şekil 5.15

Bileşik **4h** 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.16

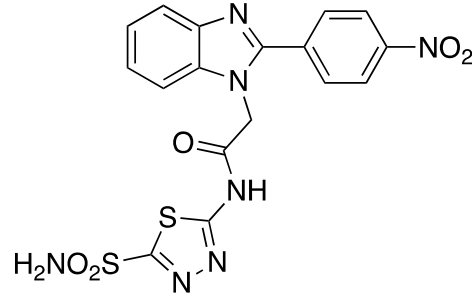
Bileşik **4h** 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.9 2-(2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol-1-il)-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamit (4i)

Görsel 5.9

Bileşik 4i'nin Kimyasal Yapısı



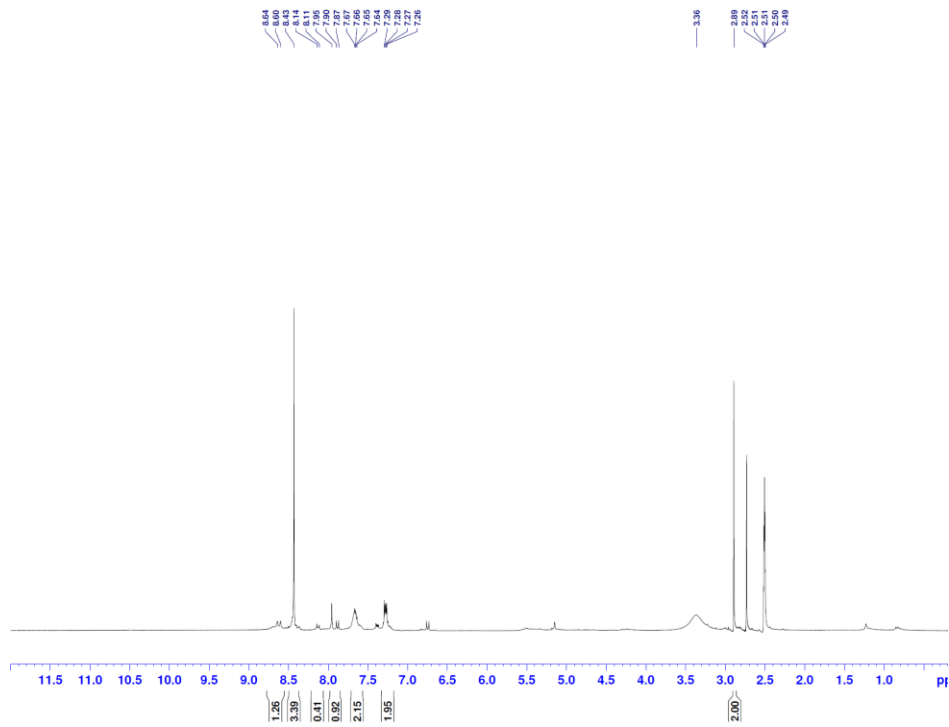
Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %60

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.89 (2H, s), 7.26-7.29 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.43 (3H, y), 8.60-8.64 (1H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 36.25, 114.04, 123.89, 124.81, 127.87, 128.07, 129.59, 132.71, 136.48, 154.96, 156.96, 165.25.

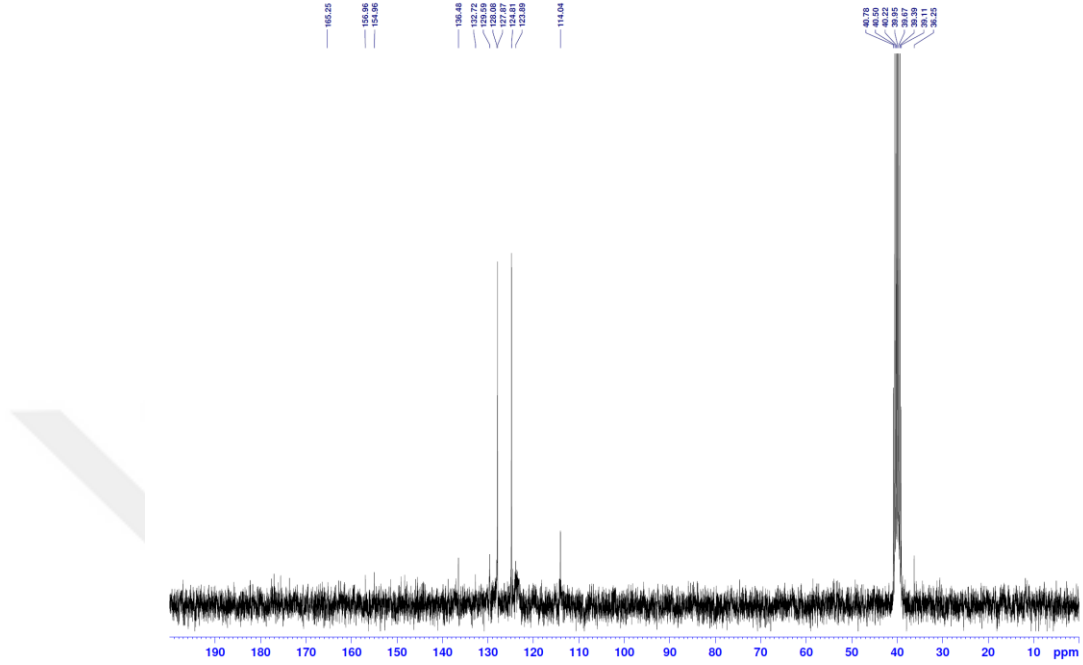
Şekil 5.17

Bileşik 4i'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5.18

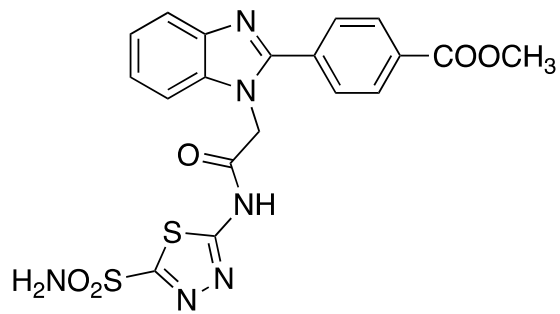
Bileşik 4i'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.10 Metil 4-(1-(2-okso-2-((5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino) etil) -1H-benzimidazol-2-il) benzoat (4j)

Görsel 5.10

Bileşik 4j'nin Kimyasal Yapısı



Bileşik yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim %61

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 3.40 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.24-7.26 (4H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 8.12-8.15 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 39.05, 52.79, 115.81, 116.03, 123.13, 123.51, 127.09, 127.41, 130.29, 130.42, 130.78, 134.68, 150.38, 150.40, 166.26, 166.92.

Bileşik 4j'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



166.62
166.26

150.40
150.39

134.68
130.78
132.42
130.29

127.41
127.09
123.51

123.13

116.03
115.81

52.80

40.77
40.49
40.21
38.94
38.66
38.38
38.10
38.05

5.2 Spektral Bulgular

Bu tez çalışması kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin (**4a-4i**) yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR ve yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Spektral veriler **Şekil (5.1-5.20)**'de sunulmuştur.

5.3 ADME Parametrelerinin Tahminine İlişkin Bulgular

Bileşiklerin ilaç benzeri özelliklerini değerlendirmek için kullanılan farmakokinetik ve kimyasal parametreler **Tablo 5.1**'de sunulmuştur. Bu parametrelerin anlamları kısaca şu şekilde özetlenebilir;

MW	: Molekül ağırlığı. Genellikle <500 dalton olması tercih edilir (Lipinski kurallarına göre).
RB	: Döner bağ sayısı. Molekülün esnekliğiyle ilgilidir.
HBA	: Hidrojen bağı kabul edebilecek atom sayısı (örneğin O ve N atomları).
HBD	: Hidrojen bağı verebilecek atom sayısı (örneğin -OH ve -NH grupları).
TPSA	: Molekülün toplam polar yüzey alanı. Düşük TPSA (<140 Å ²) genellikle daha iyi geçiş (örneğin kan beyin bariyeri) ile ilişkilidir.
cLogP	: n-oktanol/su arasında dağılım katsayısının logaritması. Lipofilikliğin ölçüsüdür. 1–5 arası değerler ideal kabul edilir.
Log S	: Suda çözünürlük. Negatif değerler çözünürlüğü gösterir, ancak çok düşük olmamalıdır.
GIA	: Gastrointestinal sistemden emilim potansiyeli.
KBB	: Kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli
L-RoF (V)	: Lipinski'nin 5 kuralından kaç tanesinin ihlal edildiğini gösterir. 0 ihlal en idealdir.
SA	: Sentetik ulaşılabilirlik skoru. 1 (kolay sentezlenebilir) ile 10 (zor sentezlenebilir) arasında değişir.

Tablo 5.1

Bileşikler (4a-4j) İçin ADME Parametreleri

	Fizikokimyasal Özellikler							Farmakokinetik		İlaç-Benzerlik	Medisinal Kimya
	MW	RB	HBA	HBD	TPSA	cLogP	Log S	GIA	KBB	L-RoF (V)	SA
3a	406.46	6	5	2	115.46	1.93	-4.18	Yüksek	Yok	Evet (0)	2.84
3b	420.48	6	5	2	115.46	1.73	-4.48	Yüksek	Yok	Evet (0)	2.95
3c	436.48	7	6	2	124.69	2.55	-4.25	Yüksek	Yok	Evet (0)	2.93
3d	451.46	7	7	2	161.28	1.57	-4.24	Yüksek	Yok	Evet (0)	3.04
3e	464.49	8	7	2	141.76	2.04	-4.25	Düşük	Yok	Evet (0)	3.07
3f	414.46	6	7	2	169.48	0.54	-3.66	Düşük	Yok	Evet (0)	3.31
3g	428.49	6	7	2	169.48	1.10	-3.69	Düşük	Yok	Evet (0)	3.42
3h	444.49	7	8	2	178.71	0.17	-3.73	Düşük	Yok	Evet (0)	3.38
3i	459.46	7	9	2	215.30	0.74	-3.72	Düşük	Yok	Evet (1) NorO>10	3.42
3j	472.50	8	9	2	195.78	0.51	-3.73	Düşük	Yok	Evet (1) NorO>10	3.51

5.4 Moleküler Yerleştirme Çalışmalarına İlişkin Bulgular

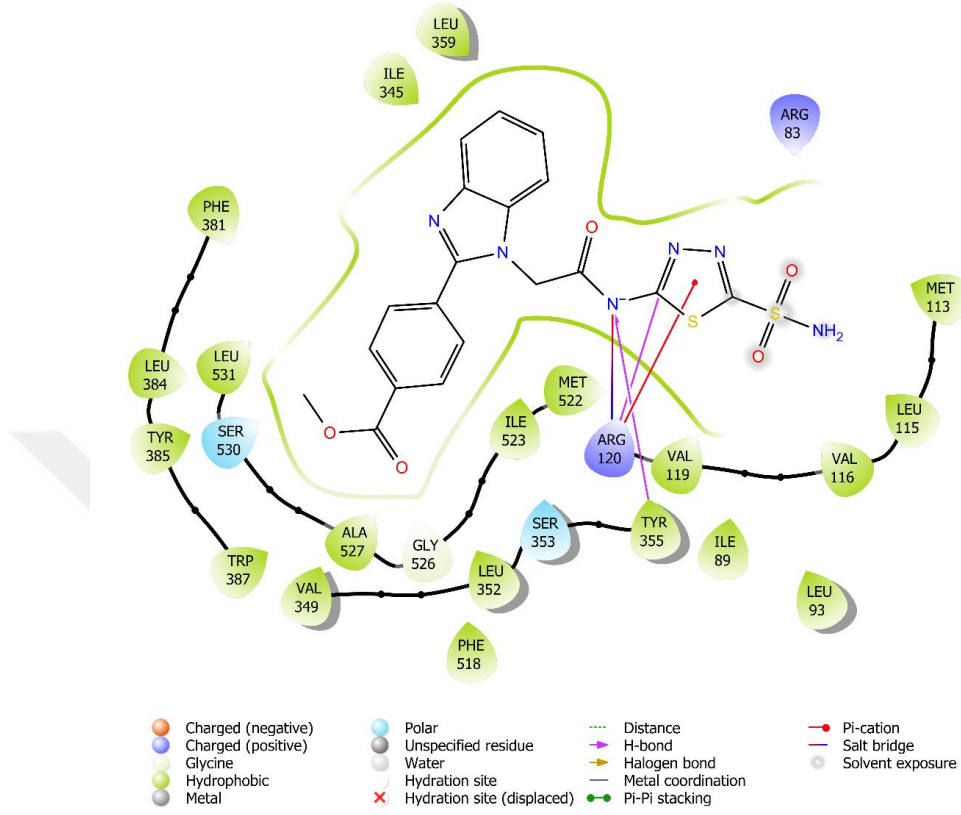
Moleküler yerleştirme çalışmaları için COX-1 (PDB ID:1EQH) ve COX-2 (PDB ID:6COX) kristalleri kullanılmıştır.

COX-1 enzimi ile sadece **4j** bileşiği arasında bir etkileşim gözlenmiştir. İlgili etkileşimin 2 boyutlu ve 3 boyutlu görselleri **Şekil 5.21** ve **5.22**'de sunulmuştur. Arg120 ile etkileşim önemli bir parametredir. Bu bileşik ile ilgili etkileşim sağlanmıştır. Arg120 ile tiyadiazol ve tiyadiazole bağlı amid grubu arasında katyon-pi ve tuz köprüsü kurulmuştur. 1,4-Disüstitüe fenil halkası ile Met522 karbonili arasında aromatik hidrojen bağı oluşmuştur. Bileşik **4j** üzerindeki ester karbonili ile Trp387 indolü arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmiştir.

Şekil 5.22'de bileşik **4j** mavi renk ile işaretlenmiştir. Açık mavi bağlar aromatik hidrojen bağlarını, sarı bağlar hidrojen bağlarını, yeşil bağlar katyon-pi etkileşimini mor bağlar ise tuz köprülerini göstermektedir.

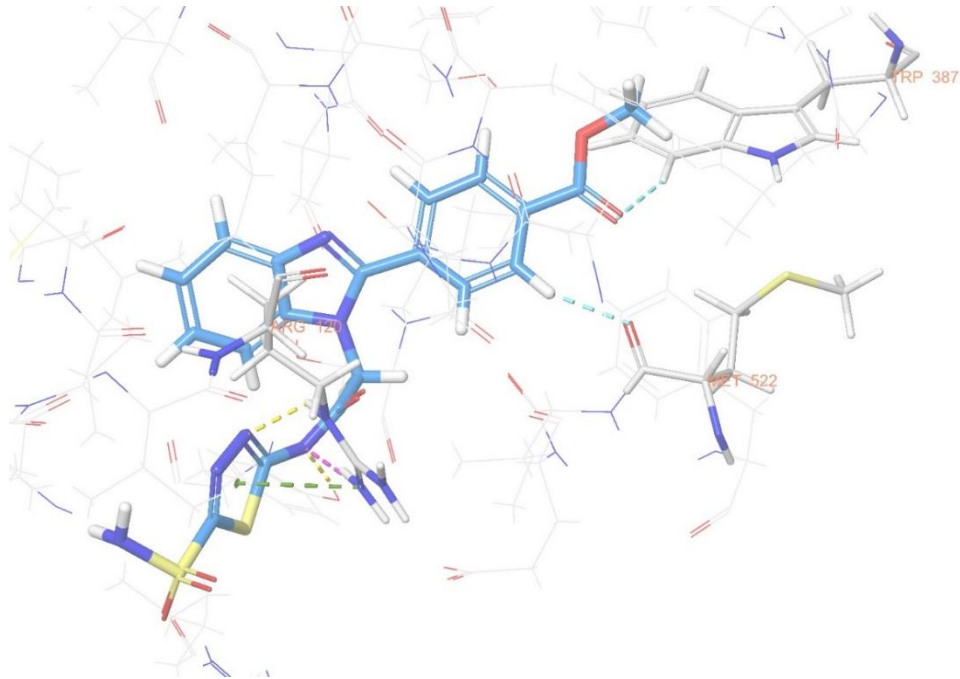
Şekil 5.21

Bileşik 4j'nin COX-1 (PDB ID:1EQH) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü



Şekil 5.22

Bileşik 4j'nin COX-1 (PDB ID:1EQH) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü

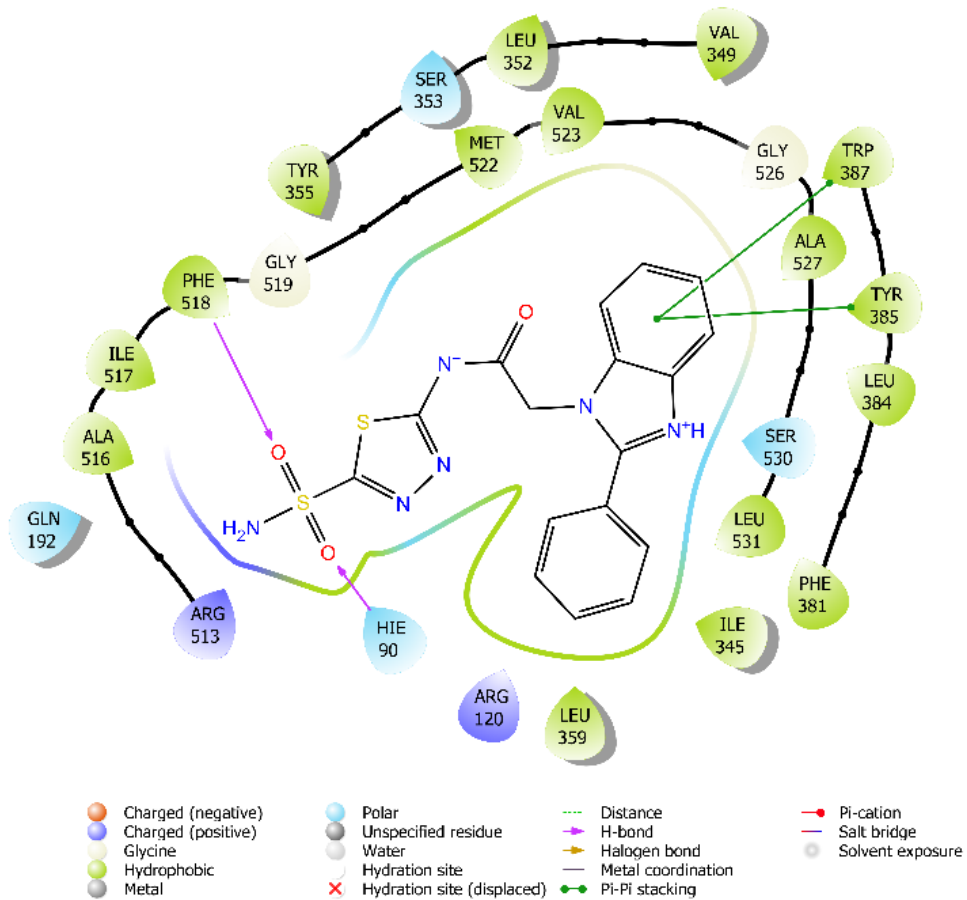


COX-2 enzimine **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşikler yerleşim göstermiştir (Şekil 5.23-5.28). Bileşik **4f** enzim aktif bölgesinde, Phe518, Hie90, Trp387, Tyr385 ve Met522 ile etkileşim göstermiştir. Bileşik **4g** ise enzim aktif bölgesinde Phe518, Hie90, Trp387 ve Met522 ile etkileşim göstermiştir.

Bileşikler içerisinde **4i** kodlu bileşik yüksek potansiyel bir bağlanma gerçekleştirmiştir. Gln192 ile sülfonamid arasında hidrojen bağı oluşmuştur. Trp387 ile benzimidazol arasında pi-pi etkileşimi görülmektedir. Nitro grubu ile Arg120 arasında tuz köprüsü görülmektedir. Arg120 COX-2 enzimi için en önemli aminoasitlerdendir. Bileşik **4i**'nin nitro grubunun bu etkileşimi sağlaması nitro grubun COX-2 inhibisyonunu arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Bileşik **4d**'nin içerdiği nitro grubunun aynı etkiyi yapmaması, sülfonamidin bağlı olduğu beşli halkanın altıya halkaya göre cebe yerleşim açısından pozitif etki sağladığını düşündürmektedir. Bu etkileşimlere ek olarak Hie90 ile aromatik hidrojen bağı kurulmuştur.

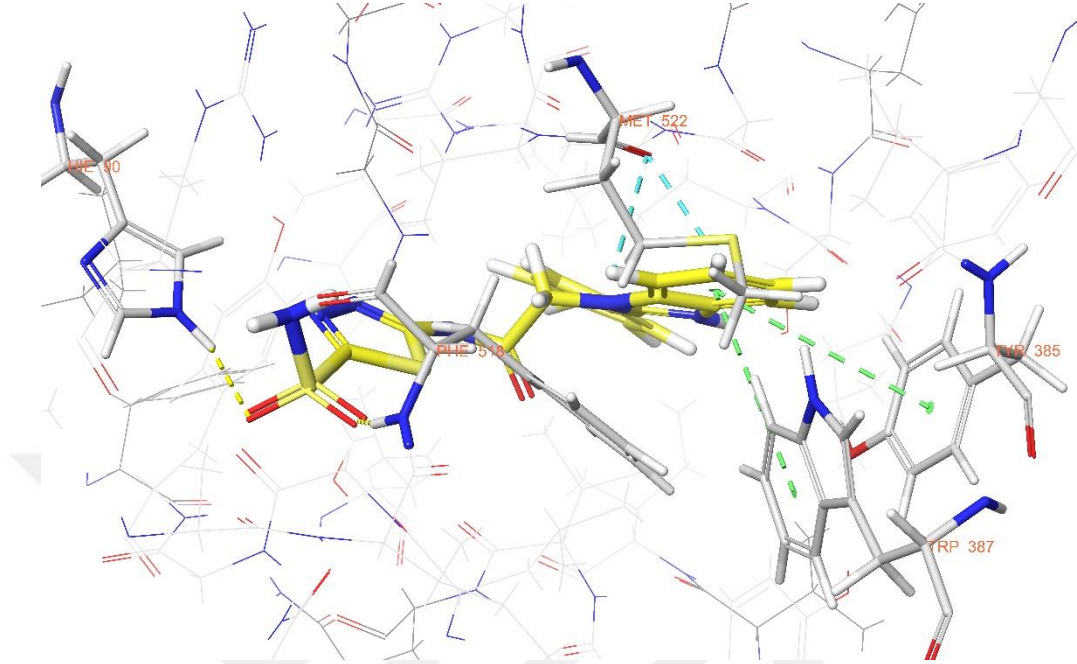
Şekil 5.23

Bileşik 4f'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görüntüsü



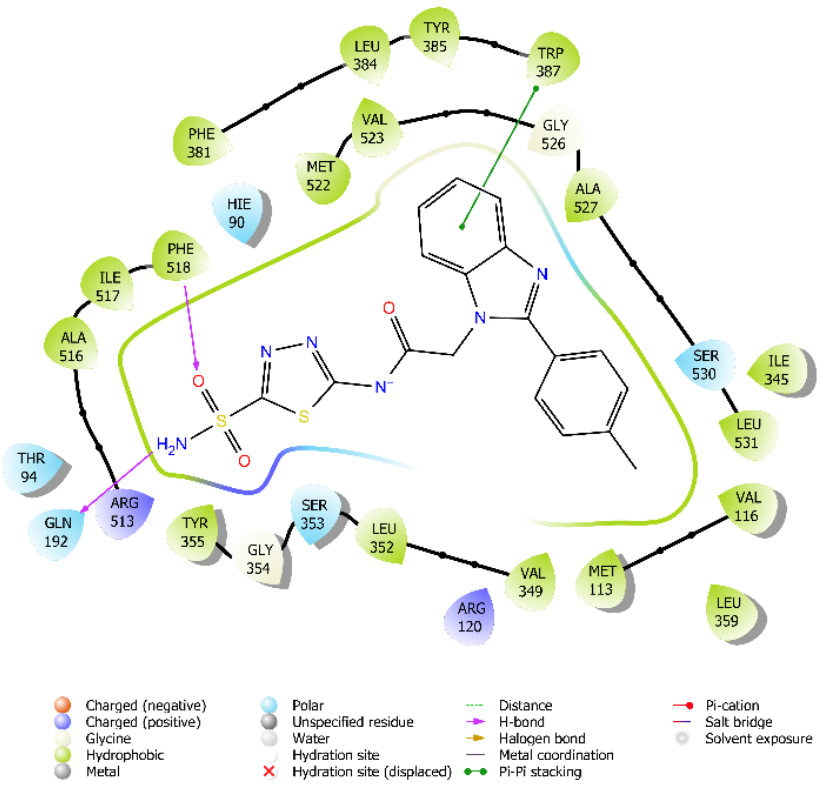
Şekil 5.24

Bileşik 4f'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü



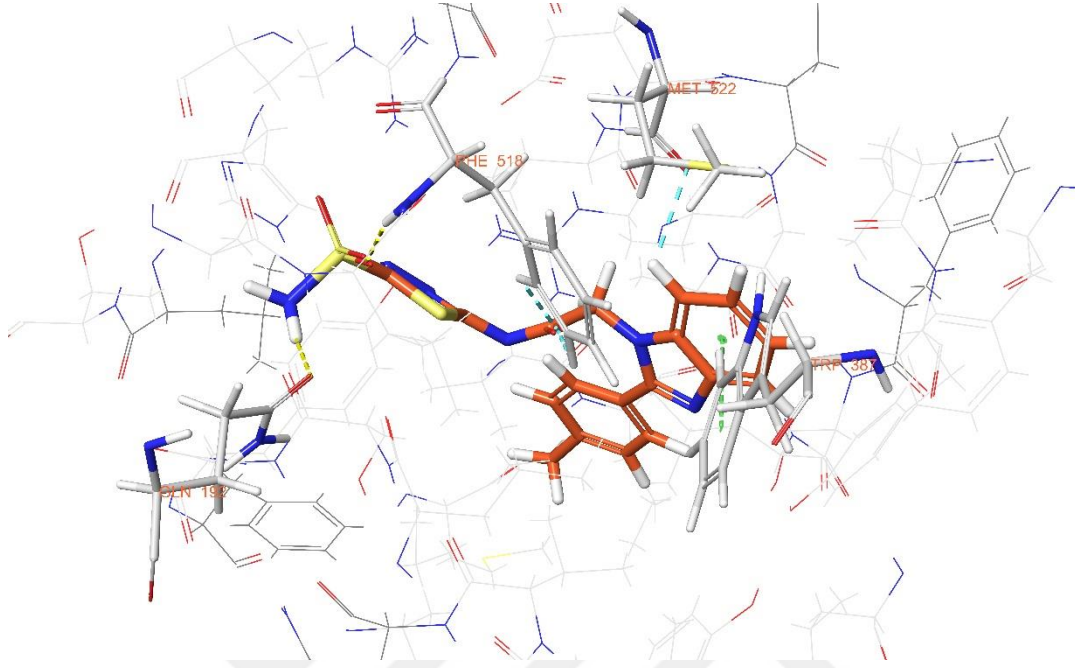
Şekil 5.25

Bileşik 4g'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Gö



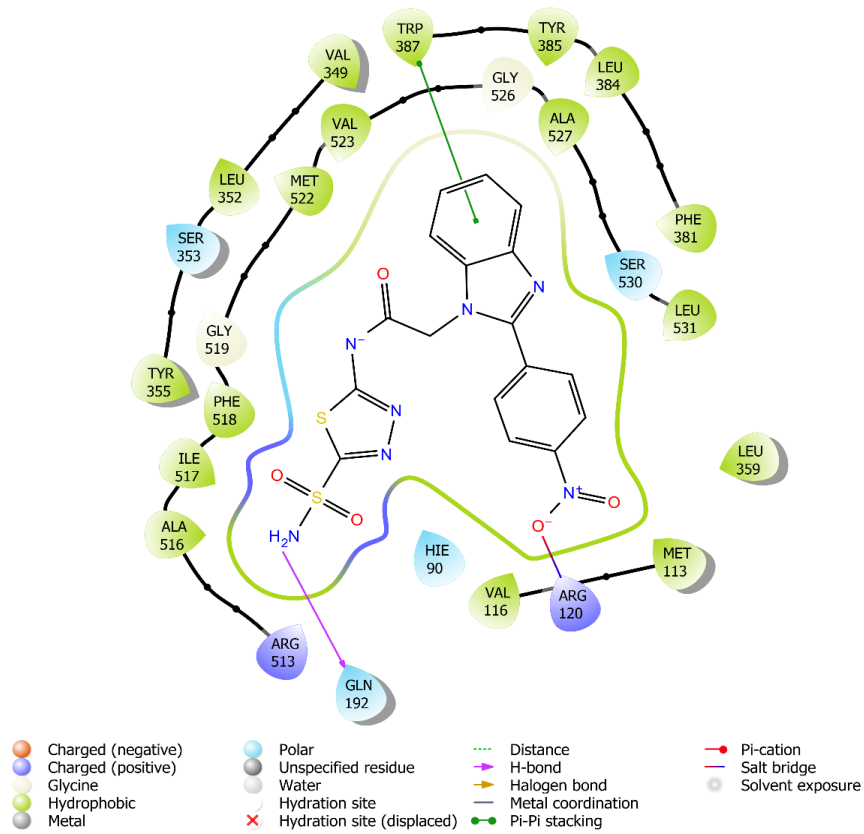
Şekil 5.26

Bileşik 4g'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü



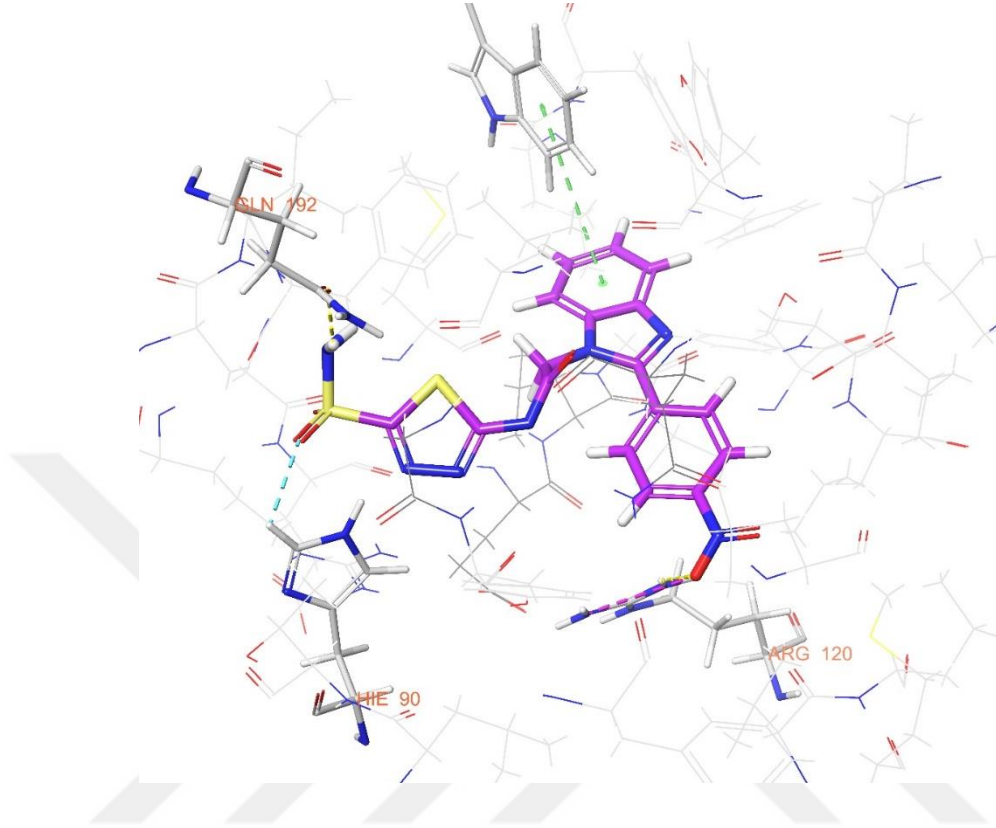
Şekil 5.27

Bileşik 4i'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin İki Boyutlu Gö



Şekil 5.28

Bileşik 4i'nin COX-2 (PDB ID:6COX) ile Etkileşiminin Üç Boyutlu Görüntüsü



5.5 Moleküler Dinamik Çalışmalarına İlişkin Bulgular

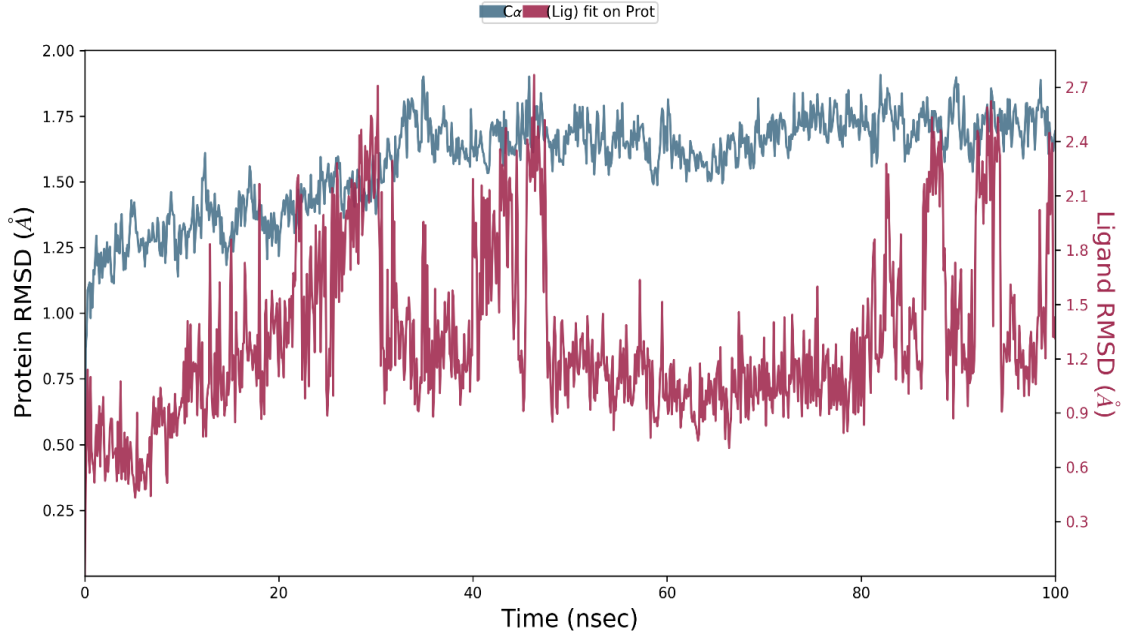
Moleküler dinamik çalışmaları etkinin devamlılığını anlamak açısından önem arz etmektedir. Moleküler yerleştirme çalışmaları anlık görüntüler sunarken dinamik çalışmaları bir süreci sunmaktadır.

Bu çalışmada en güçlü etkileşim potansiyeli olan bileşik **4i**'nin COX-2 enzimi ile oluşturduğu kompleks için 100 ns'lik bir dinamik simülasyonu gerçekleştirilmiştir. Burada stabiliteyi gösteren parametreler RMSD ve RMSF parametreleridir. RMSD değeri 3 Å ve altı olduğunda bileşiğin enzim aktif bölgesi ile oluşturduğu kompleksin stabilliği kanıtlanmış olur. **4i+6COX** kompleksi için bu değer maksimum 2 Å olmuştur (Şekil 5.29). RMSF için aminoasit etkileşim noktaları şu şekilde sıralanabilir; Val89 (1.27 Å), His90 (1.06 Å), Thr94 (0.96 Å), Val116 (0.88 Å), Arg120 (1.21 Å), Gln192 (0.55 Å), Ile345 (0.52 Å), Val349 (0.55 Å), Gln350 (0.56 Å), His351 (0.58 Å), Leu352 (0.60 Å), Ser353 (0.54 Å), Gly354 (0.71 Å), Tyr355 (0.66 Å), His356 (0.74 Å), Lys360 (0.67 Å), Thr383 (0.62 Å), Leu384 (0.59 Å), Tyr385 (0.43 Å), Trp387 (0.42 Å), Arg513 (0.70 Å), Asp515 (0.74 Å), Ala516 (0.66 Å), Ile517 (0.57 Å), Phe518 (0.65 Å), Gly519 (0.70 Å),

Glu520 (0.64 Å), Val523 (0.64 Å), Glu524 (0.70 Å), Pro528 (0.61 Å), Ser530 (0.57 Å), Leu531 (0.55 Å), Met535 (0.77 Å) (Şekil 5.30).

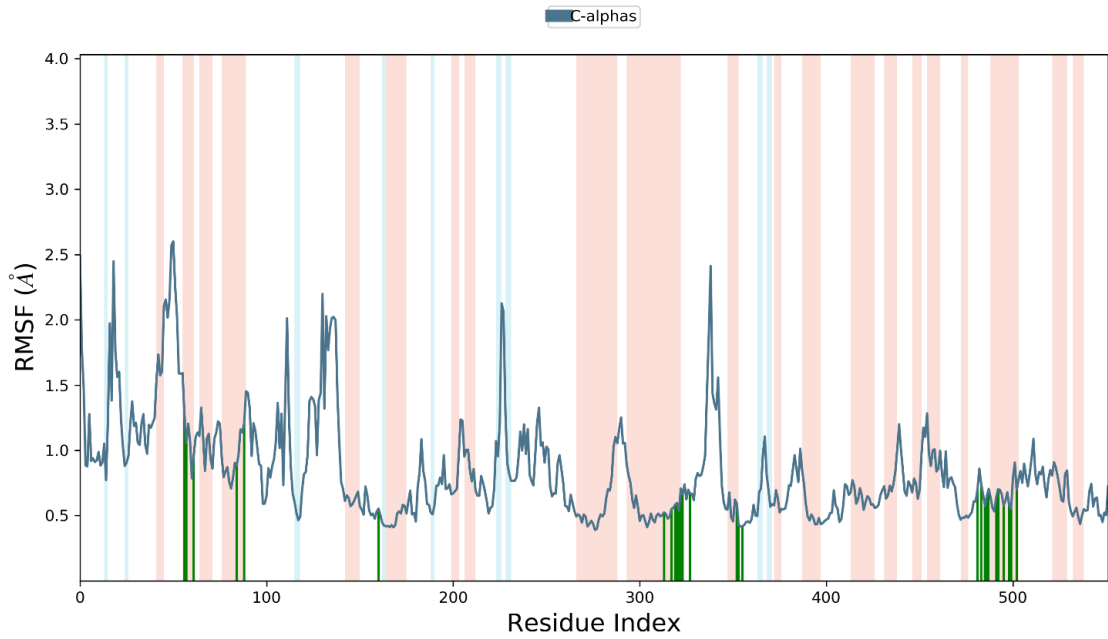
Şekil 5.29

4i+6COX Kompleksinin RMSD Grafiği



Şekil 5.30

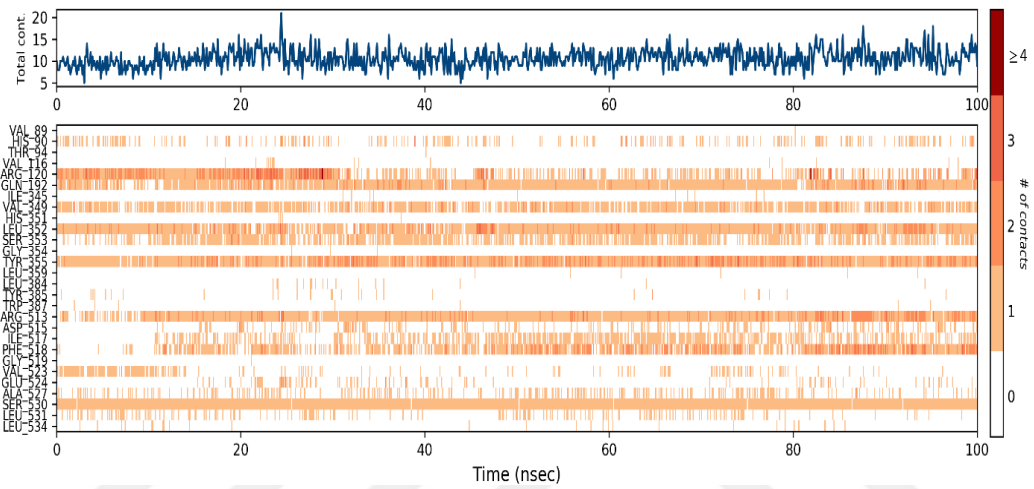
4i+6COX Kompleksinin RMSF Grafiği



Şekil 5.31’de zamana bağlı aminoasit etkileşimleri sunulmuştur. Burada Arg120 ile ilk 30 ns boyunca kesintisiz olan etkileşim 100 ns boyunca aralıklı olarak devam etmiştir. Yine Gln192, Leu352, Tyr355, Arg513 ve Ser530 ile 100 ns boyunca kesintisiz etkileşim gözlenmiştir. Moleküler dinamik boyunca bileşik **4i**’nin etkileşim yüzdeleri Şekil 5.32’de sunulmaktadır.

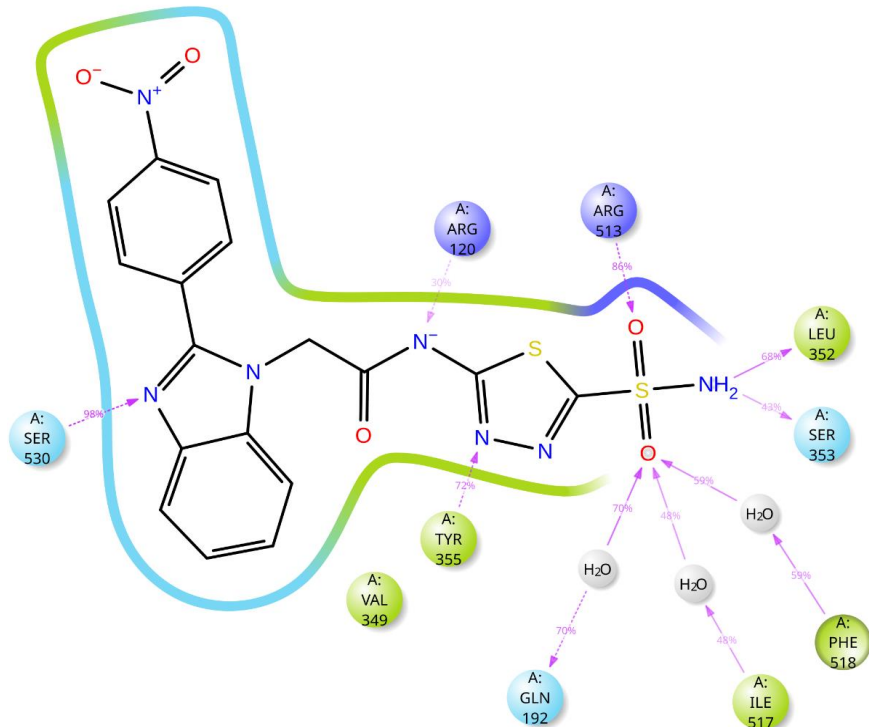
Şekil 5.31

4i+6COX Kompleksinin Zaman Bağlı Aminoasit Etkileşimleri



Şekil 5.32

4i+6COX Kompleksinin Aminoasit Etkileşim Oranları



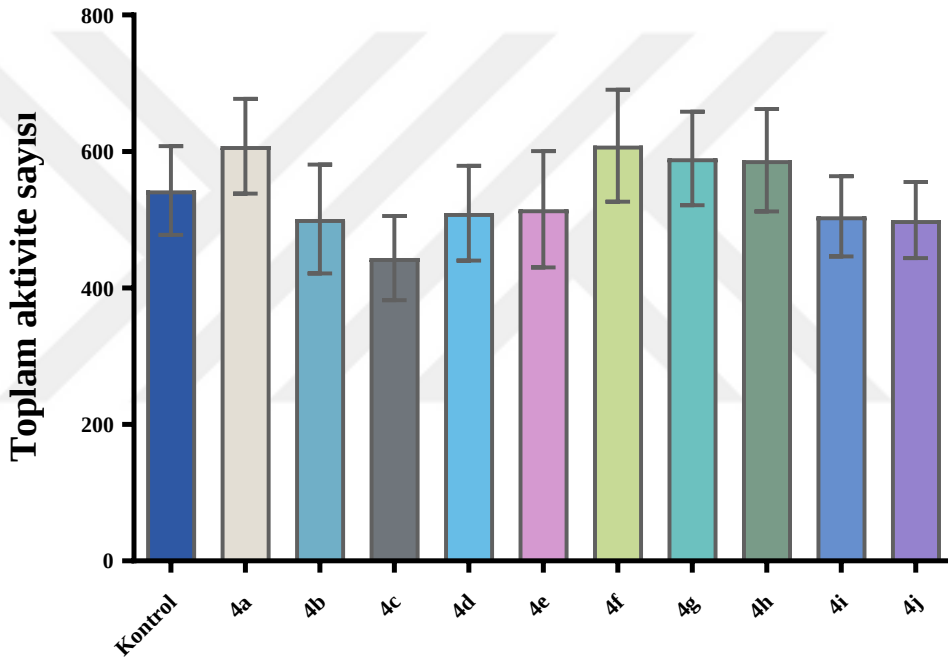
5.6 In vivo Testlere İlişkin Bulgular

5.6.1 Aktivitemetre testlerine ilişkin bulgular

CMS solüsyonunun (kontrol) ve **4a-4i** kodlu test bileşiklerinin uygulandığı farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen “toplam aktivite sayıları” **Şekil 5.33**’de gösterilmiştir [F (10, 77) = 0.58, p>0.05]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, deney grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

Şekil 5.33

Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Toplam Aktivite Sayıları”



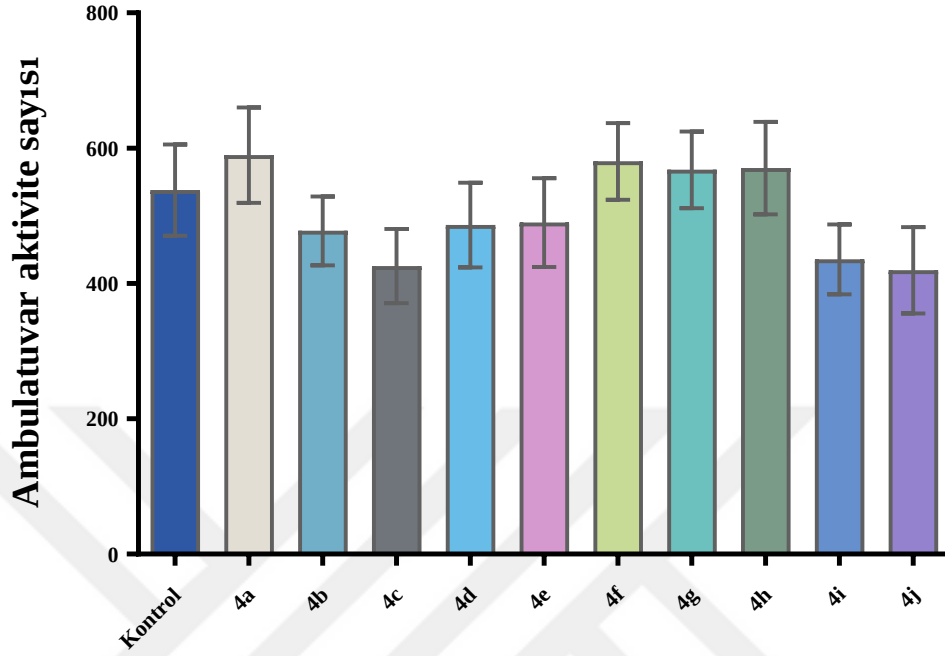
Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD testi, n=8.

CMS solüsyonunun (kontrol) ve **4a-4i** kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, p.o.) uygulandığı farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen “ambulator aktivite sayıları” **Şekil 5.34**’de gösterilmiştir [F (10, 77) = 1.12, p>0.05]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, deney grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

CMS solüsyonunun (kontrol) ve **4a-4i** kodlu test bileşiklerinin uygulandığı farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen “dolanım mesafesi değerleri” **Şekil 5.35**’de gösterilmiştir [F (10, 77) = 1.35, p>0.05]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, bu ölçümlerde de deney grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını ortaya koymuştur.

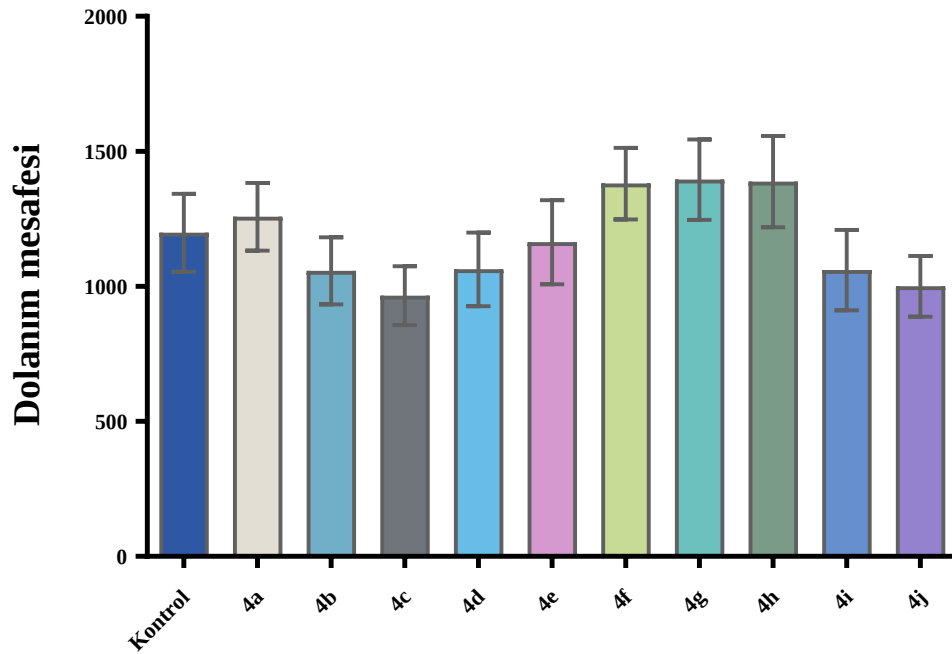
Şekil 5.34

Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Ambulatuvar Aktivite Sayıları”



Not: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD testi, n=8.*

Şekil 5.35 Kontrol Solüsyonu ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Aktivitemetre Testinde Kaydedilen “Dolanım Mesafesi Değerleri”



Not: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD testi, n=8.*

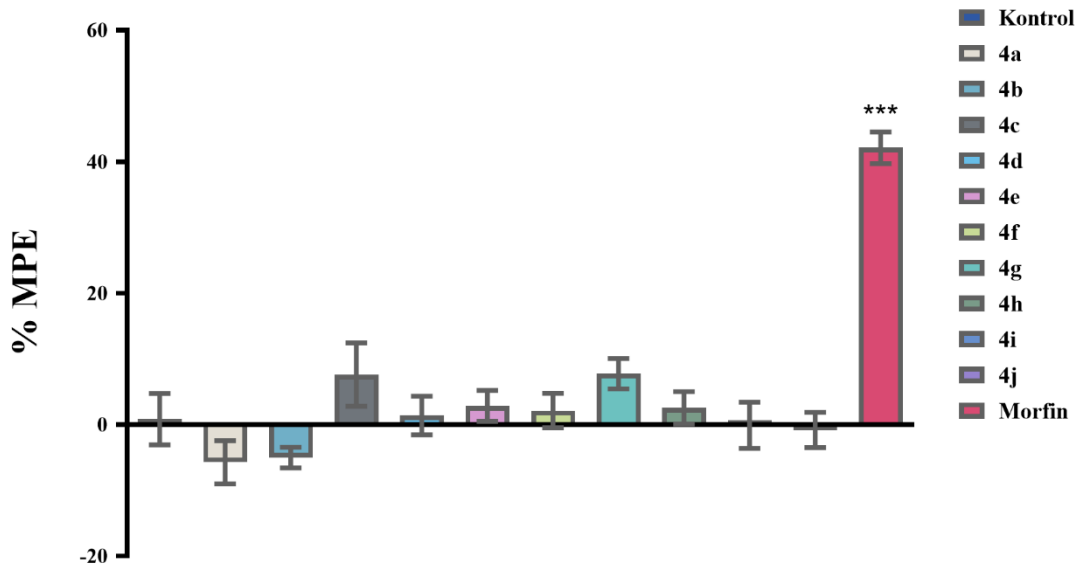
5.6.2 Ağrı testlerine ilişkin bulgular

5.6.2.1 Sıcak plaka testlerine ilişkin bulgular

CMS solüsyonu (kontrol), pozitif kontrol morfin ve **4a–4i** kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, *p.o.*) uygulandığı fareler için, sıcak plaka testinde ölçülen reaksiyon sürelerine dayanarak hesaplanan %MPE değerleri Şekil 5.36’da gösterilmiştir [F (11, 84) = 17.09, $p<0.001$]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, morfin (pozitif kontrol) uygulamasının %MPE değerini, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla anlamlı biçimde artırdığını ($p<0.001$); ancak test bileşikleri uygulanan deney gruplarının söz konusu değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmediğini ortaya koymuştur.

Şekil 5.36

Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (**4a–4i**) Uygulanan Farelerin Sıcak Plaka Testindeki “%MPE Değerleri”



. *** $p<0.001$ kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark. Tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi uygulanmıştır.

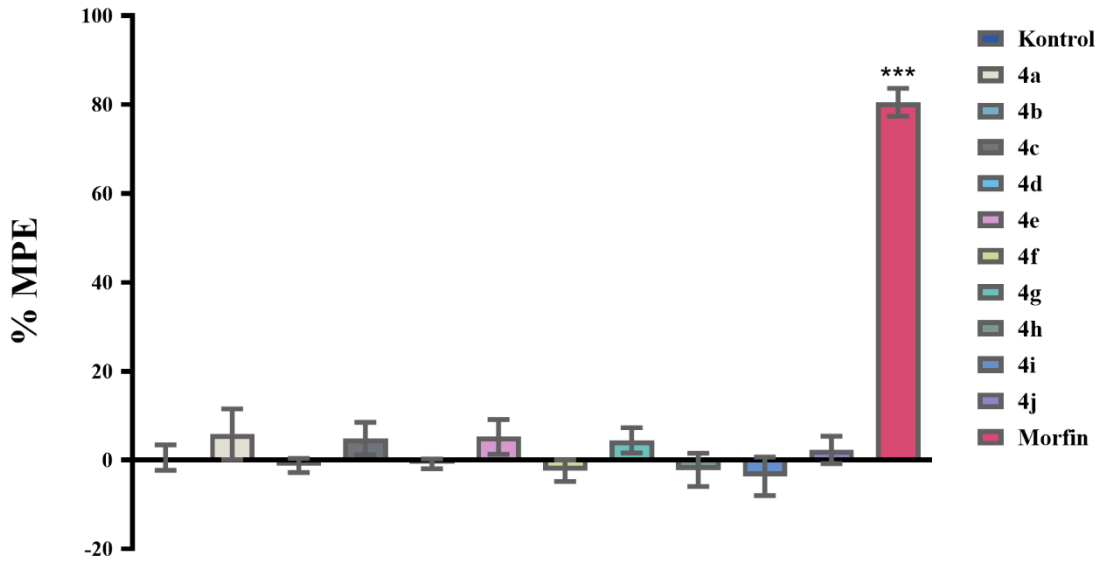
5.6.2.2 Kuyruk sıkıştırma testlerine ilişkin bulgular

CMS solüsyonu (kontrol), pozitif kontrol morfin ve **4a–4i** kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, *p.o.*) uygulandığı fareler için, kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon sürelerine dayanarak hesaplanan %MPE değerleri Şekil 5.37’de gösterilmiştir [F (11, 84) = 46.01, $p<0.001$]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, morfin (pozitif kontrol) uygulamasının %MPE değerini, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla anlamlı biçimde

($p<0.001$) artırdığını; ancak test bileşikleri uygulanan deney gruplarının söz konusu değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmediğini ortaya koymuştur.

Şekil 5.37

Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Kuyruk Sıkıştırma Testindeki “%MPE Değerleri”



. *** $p<0.001$ kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark. Tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi uygulanmıştır.

5.6.2.3 Asetik asid ile indüklenen kıvrınma testlerine ilişkin bulgular

CMS solüsyonu (kontrol), pozitif kontrol selekoksib ve 4a-4i kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, *p.o.*) uygulandığı farelerin asetik asid enjeksiyonu (*i.p.*) sonrası kaydedilen “kıvrınma sayıları” Şekil 5.38’de gösterilmiştir [$F(11, 84) = 16.19$, $p<0.001$].

Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, selekoksib (pozitif kontrol) ($p<0.001$), bileşik 4a ($p<0.001$), bileşik 4b ($p<0.001$), bileşik 4d ($p<0.001$), bileşik 4f ($p<0.001$), bileşik 4g ($p<0.001$), bileşik 4i ($p<0.001$) ve bileşik 4j ($p<0.001$)’nin, 10 mg/kg’lık uygulamalarının farelerin kıvrınma sayılarını kontrol grubundaki farelere kıyasla önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bileşik 4i’nin, kıvrınma sayısını azaltmakta selekoksib’den daha etkili olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Bileşik 4c, bileşik 4e, bileşik 4h etkisiz bulunmuştur.

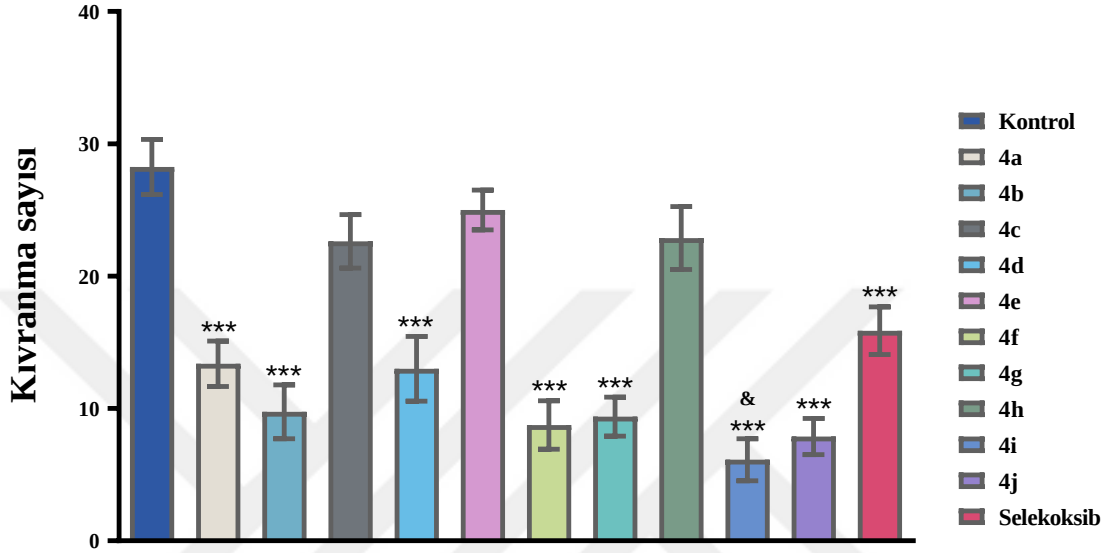
5.6.2.4 Formalin testlerine ilişkin bulgular

CMS solüsyonu (kontrol), pozitif kontrol morfin ve 4a-4i kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, *p.o.*) uygulandığı farelerin *i.pl.* formalin enjeksiyonu sonrası, erken fazda (0-5 dk)

kaydedilen “pençe yalama süreleri” **Şekil 5.39**’da gösterilmiştir [$F(11, 84) = 6.20$, $p < 0.001$].

Şekil 5.38

Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Selekoksib ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Asetik Asid ile İndüklenen Kıvranma Testindeki “Kıvranma Sayıları”



*** $p < 0.001$ kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark. & $p < 0.05$ selekoksib grubuna kıyasla anlamlı fark.

Tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi uygulanmıştır.

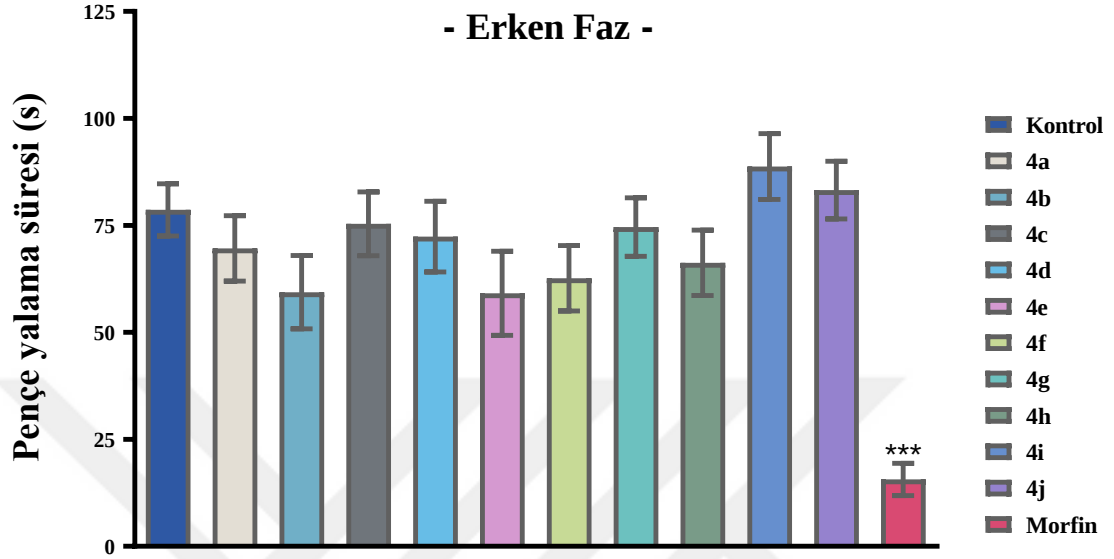
Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, morfin (pozitif kontrol) uygulamasının farelerin erken fazdaki pençe yalama sürelerini kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla anlamlı biçimde ($p < 0.001$) kısalttığını ancak test bileşikler uygulanan deney gruplarının söz konusu değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmediğini ortaya koymuştur.

CMS solüsyonu (kontrol), pozitif kontrol morfin ve **4a-4i** kodlu test bileşiklerinin (10 mg/kg, *p.o.*) uygulandığı farelerin *i.pl.* formalin enjeksiyonu sonrası, geç fazda (15-30 dk) kaydedilen “pençe yalama süreleri” **Şekil 5.40**’da gösterilmiştir [$F(11, 84) = 24.59$, $p < 0.001$].

Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, morfin (pozitif kontrol) ($p < 0.001$), bileşik **4a** ($p < 0.05$), bileşik **4b** ($p < 0.001$), bileşik **4d** ($p < 0.05$), bileşik **4f** ($p < 0.001$), bileşik **4g** ($p < 0.001$), bileşik **4i** ($p < 0.001$) ve bileşik **4j** ($p < 0.001$)’nin, 10 mg/kg’lık uygulamalarının farelerin geç fazdaki pençe yalama sürelerini kontrol grubundaki farelere kıyasla önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bileşik **4c**, bileşik **4e**, bileşik **4h** ise etkisiz bulunmuştur.

Şekil 5.39

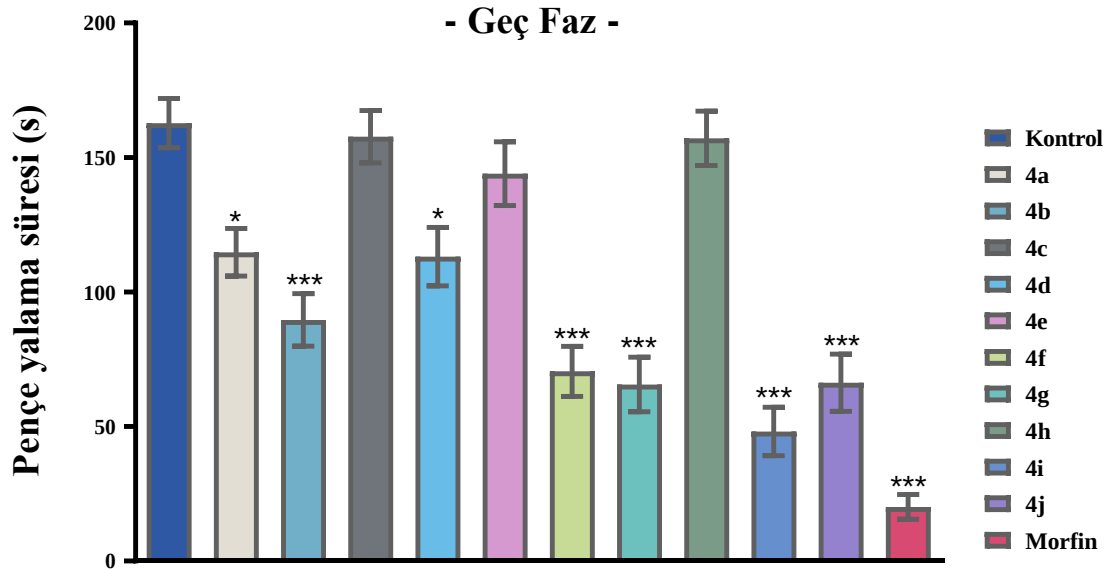
Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Formalin Testinin Erken Fazındaki “Pençe Yalama Süreleri”



*** $p < 0.001$ kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark. Tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi uygulanmıştır.

Şekil 5.40

Kontrol Solüsyonu, Pozitif Kontrol Morfin ve Test Bileşikleri (4a-4i) Uygulanan Farelerin Formalin Testinin Geç Fazındaki “Pençe Yalama Süreleri”



* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark. Tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi uygulanmıştır.

6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

6.1 Sonuç

Bu tez çalışmasında 10 adet orijinal sülfonamid türevi tasarlanmış, sentezlenmiş, yapı aydınlatma çalışmaları yapılmış ve potansiyel antinosiseptif etkileri *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgular bileşiklerin hiçbirinin uygulandığı 10 mg/kg'lık dozda, mekanik veya termal nosiseptif uyaran ile indüklenen akut ağrıya karşı santral düzeyde etkili olmadığını; ancak serideki **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin periferel inflamatuvar süreçlerle ilişkili tonik ağrı modellerinde antinosiseptif etkili olduklarını ortaya koymuştur. Bileşiklerin etki mekanizmalarına yönelik bir öngörü sağlamak üzere yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları **4j** kodlu bileşiğin COX-1; **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşiklerin ise COX-2 enzimleri ile etkileştiğini ortaya koymuştur. **4i** kodlu bileşiğin COX-2 enziminin aktif bölgesi ile oluşturduğu kompleksin stabilitesi moleküler dinamik çalışmaları ile de doğrulanmıştır.

Bu çalışmada literatüre antinosiseptif etkili orijinal sülfonamid türevleri kazandırılmıştır. Diğer yandan bu prelinik çalışmalarda etkili bulunan bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin değerlendirilebilmesi için kapsamlı farmakokinetik (biyoyararlanım, yarı ömür, doku dağılımı vb.) ve farmakodinamik (etkinlik, güvenlik vb.) çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6.2 Tartışma

COX-2 enzimini seçici olarak inhibe eden ilaçların büyük bir kısmı, birbirine bitişik atomlar aracılığıyla bağlanmış homosiklik veya heterosiklik yapılar içeren iki aromatik halkadan oluşan temel bir iskelete sahiptir. Bu aril halkalarından biri, enzim yapısındaki hidrofobik cebe özgül bağlanmayı sağlamak amacıyla, para konumunda metilsülfon ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) ya da sülfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) gibi gruplar ile süstitüe edilmiştir (Sağlık vd., 2021). Bu bilgiden ve sülfonamid türevlerinin antinosiseptif etkinlik potansiyellerinden (Pero vd., 2017; Rehman vd., 2020; Ur Rehman vd., 2020; Abbas vd., 2021; de Oliveira vd., 2021; Sacramento vd., 2022; Viana vd., 2022; Ouyang vd., 2023; Gao vd., 2024; Martins vd., 2025; Simon, vd., 2025; Turones vd., 2025) hareketle, bu çalışmada yapılarında sülfonamid içeren 10 adet orijinal bileşik (**4a-4i**) tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapılarının ^1H NMR ve ^{13}C NMR yöntemleri ile

aydınlatılmasından **Şekil (5.1-5.20)** sonra potansiyel antinosiseptif etkinlikleri *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Uygulanan test maddesine bağlı olarak deney hayvanlarının motor performanslarında gelişebilecek değişimlerin, ağrı çalışmalarında elde edilen farmakolojik bulguları etkilemesi; hatta yanlış pozitif sonuçlara yol açması mümkün olabilmektedir. Dolayısıyla bu tip çalışmalarda, spesifik bir antinosiseptif etkinliktен söz edebilmek için, test maddesi uygulanan hayvanların motor aktivitelerinin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir (Dunham ve Miya, 1957; Cartmell vd., 1991; Can vd., 2012). Bu kapsamda, bu çalışmada farelerin motor performanslarındaki olası değişimler aktivitemetre cihazı kullanılarak incelenmiştir.

Aktivitemetre testlerinden elde edilen veriler, uygulanan test maddelerinin 10 mg/kg dozda, ne toplam aktivite sayısı (**Şekil 5.29**), ne ambulatuvar aktivite sayısı (**Şekil 5.30**) ne de kat edilen mesafe (**Şekil 5.31**) bakımından kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılığa yol açmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar, test maddelerinin ağrı testlerinde gösterdikleri etkilerin, motor performans değişimine bağlı olmayan spesifik farmakolojik yanıtlar olduğunu desteklemesi bakımından dikkate değerdir.

Test edilen bileşiklerin farelerin motor aktiviteleri üzerine etkili olmadığının belirlenmesinden sonra santral aracılıklı akut antinosiseptif etkinliğin araştırıldığı testlere geçilmiştir. Bu amaçla sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testleri gerçekleştirilmiştir.

Sıcak plaka testi, sıcak/soğuk plaka cihazının 55 ± 1.0 °C'ye ısıtılmış alüminyum yüzeyi üzerine yerleştirilen farelerin pençelerini yalama, titretme ya da plaka üzerinden atlama gibi davranışsal tepkilerinin sürelerinin ölçülmesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu testte değerlendirilen “pençe yalama” ve “atlama” gibi davranışlar supraspinal düzeyde işlenen yanıtlardır (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001). Dolayısıyla bir maddenin sıcak plaka testinde deney hayvanının yanıt süresini uzatıyor olması, akut termal nosiseptif uyarana karşı supraspinal mekanizmalar aracılıklı bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu gösterir. Bu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan morfin'den başka hiçbir bileşik farelerin sıcak plaka testinde ölçülen reaksiyon sürelerini ve buna bağlı olarak hesaplanan %MPE değerlerini artırmayı başaramamıştır.

Kuyruk sıkıştırma testi, kuyruklarına bir klamp yardımı ile belirli bir mekanik baskı uygulanan farelerin, dönüp klampı ısırma davranışlarının sürelerinin ölçülmesi ile

gerçekleştirilmektedir. Bu yanıtın, özellikle medulla spinalis seviyesinde gerçekleşen nosiseptif iletim ve refleks mekanizmalar ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001). Dolayısıyla bir maddenin kuyruk sıkıştırma testinde deney hayvanının yanıt süresini uzatıyor olması, akut mekanik nosiseptif uyarana karşı spinal mekanizmalar aracılığıyla bir antinoseptif etkinliğe sahip olduğunu gösterir. Bu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan morfin'den başka hiçbir bileşik farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon sürelerini ve buna bağlı olarak hesaplanan %MPE değerlerini artırmayı başaramamıştır.

Sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinin sonuçları beraber değerlendirildiğinde, bu çalışmada test edilen sülfonamid türevlerinin 10 mg/kg'lık dozlarının akut mekanik ve termal uyanlara karşı antinoseptif etkinlik göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgunun nedeni test bileşiklerinin ya da metabolitlerinin kan beyin engelini yeterli ölçüde geçememeleri ve SSS'ye geçişlerinin az olması olabilir. Nitekim **Tablo 1**'de sunulan ADME tahmin analizleri de bileşiklerin kan-beyin bariyerini geçme potansiyellerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen diğer ağrı testleri olan asetik asid ile indüklenen kıvrınma ve formalin testleri, kimyasal iritasyonların enjeksiyonu ile tetiklenen spontan ağrı davranışlarını değerlendirmeye yönelik testlerdir. Bu testler, uyarana bağlı ağrının süresinin daha uzun olması ve kaçınılmaz nitelikte olması nedeniyle “tonik modeller” olarak adlandırılır ve bu yönleriyle yukarıda açıklanan akut ağrı modellerinden ayrılırlar. Ağrının süresinin uzunluğu ve hayvanlar tarafından kendiliğinden sergilenen davranışların gözlenebilmesi bakımından, klinik geçerliliği daha yüksek modeller olarak değerlendirilirler (Langford ve Mogil, 2008).

Asetik asid ile indüklenen kıvrınma testi, visseral ağrının değerlendirilmesinde kullanılan deneysel bir modeldir. Kıvrınma davranışı, beyin sapı refleksi tarafından kontrol edilen stereotipik bir yanıt olup, gövdenin boyuna doğru gerilmesi, sırtın iç bükey bir şekilde yay çizmesi ve arka ekstremitelerin gerilmesi ile karakterizedir. Bu test zayıf analjeziklere karşı oldukça duyarlı olması nedeniyle deneysel ağrı modelleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (Langford ve Mogil, 2008).

Bu çalışmada **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin, farelerin kıvrınma sayılarını kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (**Şekil 5.38**).

Bu bulgu söz konusu bileşiklerin kimyasal uyaran ile indüklenen visseral ağrıya karşı kaydadeğer ölçüde antinoseptif etkinlik gösterdiklerini ortaya koymuştur. Asetik asit enjeksiyonunun nöromodülatörler/nörotransmitterler, prostaglandinler, P maddesi, kininler, histamin ve asetilkolin gibi nouseptif nöronların ağrı eşiklerini düşüren çeşitli endojen maddelerin salınımına yol açtığı bilinmektedir (Coelho vd., 2005; Pinheiro vd., 2010; Pinheiro vd., 2012). Bu bilgiden hareketle sözü edilen bileşiklerin antinoseptif etkilerini örneğin periferik dokularda inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltarak, nöronların nouseptif eşik değerlerini modüle ederek ya da ağrı mediyatörlerinin reseptörlerini doğrudan bloke ederek göstermiş olması mümkün olabilir (Özkay ve Can, 2013). Nitekim moleküler yerleştirme çalışmaları **4j** kodlu bileşiğin COX-1; **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşiklerin ise COX-2 enzimi ile etkileştiklerini ortaya koymuştur. Bileşikler arasında en güçlü etkileşim potansiyeli olduğu tespit edilen (**Şekil 5.27** ve **5.28**) ve enzimin aktif bölgesi ile oluşturduğu kompleksin stabilitesi moleküler dinamik çalışmaları ile ortaya koyulmuş olan (**Şekil 5.29** ve **5.30**) **4i** kodlu bileşiğin, farelerin kıvranma sayısını azaltmakta selekoksib'den daha etkili olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Diğer yandan **4a**, **4b** ve **4d** kodlu bileşikler COX enzimleri ile etkileşmediğinden, bu bileşiklerin asetik asit ile indüklenen kıvranma testindeki etkilerinin altında yatan süreçlerin aydınlatılması için daha kapsamlı mekanistik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Formalin testi, ilk kez Dubuisson ve Dennis (1977) tarafından tanımlanmış olup, doku hasarı ile ilişkili tonik inflamatuvar ağrının modellenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Formalin uygulaması, inflamasyonun yanı sıra etkilenen arka pençenin tipik olarak yalanması ve ısırılmasıyla karakterize edilen davranışlara neden olur. Formalin testi iki fazlı bir zaman paternine sahiptir. İlk olarak “erken” ya da “nörojenik” faz olarak adlandırılan yalama/ısıрма davranışları, ardından kısa süreli bir duraklama ve sonrasında “geç” ya da “tonik” faz davranışları meydana gelir. Erken fazdaki yalama davranışlarının doğrudan formalin enjeksiyonunun nouseptörler üzerindeki etkisine bağlı olduğu, geç fazın ise santral duyarlılaşma ve bunu takiben gelişen periferik inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tjolsen ve ark., 1992). Geç fazda periferik dokulardan histamin, prostaglandinler, serotonin ve bradikinin gibi çeşitli mediyatörlerin salındığı ve omurilik dorsal boynuzunda fonksiyonel değişikliklerin meydana geldiği gözlenir. Geç faz,

genellikle klinik açıdan daha anlamlı bir model olarak ilgi görmektedir (Langford ve Mogil, 2008).

Bu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan morfin'den başka hiçbir madde, formalin testinin erken fazında farelerin pençe yalama sürelerini kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla anlamlı biçimde değiştirmemiştir (**Şekil 5.39**). Bu bulgu, test edilen bileşiklerin hiçbirinin primer nosiseptif nöronlar üzerine doğrudan etkili olmadıklarını ya da ağrı sinyalinin periferik sinir uçlarındaki iletimini inhibe etmediklerini düşündürmektedir.

Buna karşılık **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşikler formalin testinin geç fazında farelerin pençe yalama sürelerini kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla önemli ölçüde kısaltmıştır (**Şekil 5.40**). Bu bulgu, söz konusu bileşiklerin prostaglandinler, bradikinin ve serotonin gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve spinal kord seviyesinde inflamatuvar yanıtın gelişimi üzerinde inhibitör bir etkiye neden olabileceğini düşündürmektedir. **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşikler için yukarıda sözü edilen COX enzim inhibisyonu, bu testte gözlenen etkiler için de geçerli bir etki mekanizmasıdır. COX-2'nin, özellikle inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynayan prostaglandinlerin üretiminde görev alması (Biswal, 2009), bu enzim ile etkileşen **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşiklerin inflamasyonla ilişkili ağrı durumlarındaki terapötik potansiyeline işaret etmektedir. Diğer yandan COX enzimleri ile etkileşmeyen **4a**, **4b** ve **4d** kodlu bileşiklerin formalin testinin geç fazında gösterdikleri etkilerin mekanizmaları aydınlatılmayı beklemektedir.

Formalin testinin her iki fazını da baskılayan ilaçların santral antinosiseptif etki gösterdiği kabul edilirken, yalnızca ikinci fazı inhibe eden ilaçların periferik düzeyde antinosiseptif etki gösterdikleri kabul edilmektedir (Abbott vd., 1995; Mazumder vd., 2022). Bu bağlamda bu çalışmada etkinliği ortaya koyulan sülfonamid türevi bileşiklerin (**4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j**) antinosiseptif etkilerini daha ziyade periferik düzeyde gösterdikleri düşünülebilir. Test maddelerinin sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinde antinosiseptif etkinlik göstermemiş olmaları da bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

Moleküllerin farmakokinetik özelliklerini tahmin etmeye yönelik olarak yapılan ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon) analizleri, bileşiklerin ilaç benzeri özelliklerini öngörmeye önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmada ADME tahmini çalışmalarıyla elde edilen bulgular (**Tablo 5.1**), bileşiklere ait parametrelerin çoğunun

ideal sınırlar içerisinde yer aldığını ortaya koymuştur. Sadece cLogP parametresi açısından **4f**, **4h**, **4i** ve **4j** numaralı bileşiklerin önerilen değerin altında kaldığı görülse de bu değerlerin 1'e oldukça yakın olması lipofiliklik açısından kabul edilebilir düzeyde olduklarını göstermektedir. Tüm bileşiklerin Lipinski'nin beşli kuralına uyum sağlaması, bu yapıların ilaç geliştirme açısından potansiyel taşıdığını bir kez daha ortaya koymuştur.

Bileşiklerin farmakolojik etkileri ile kimyasal yapıları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, **4a** – **4e** grubunda sülfonamid grubunun benzen halkasına bağlı olduğu; **4f** – **4j** grubunda ise sülfonamid grubunun tiyadiazol halkasına bağlı olduğu görülmektedir. Tiyadiazol halkasının varlığı, bileşiklerin farmakolojik aktivitesine olumlu katkı sağlamıştır. Her iki bileşik grubu birlikte değerlendirildiğinde, metoksi sübstitüentine sahip türevler (**4c** ve **4h**) herhangi bir aktivite göstermemiştir; bu da metoksi grubunun farmakolojik aktivite üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Non-sübstitüe, metil ve nitro grupları ise her iki yapısal seride aktiviteyi artırıcı yönde etkiler göstermiştir.

Metil-karboksilat grubu içeren bileşikler arasında, **4e** bileşiği aktivite göstermemişken, tiyadiazol halkası taşıyan **4j** bileşiği belirgin düzeyde aktivite sergilemiştir. Bu sonuç, hacimsel olarak büyük ve elektronca zengin gruplar içeren yapılarda altılı halkalar yerine beşli heterosiklik halkaların tercih edilmesinin aktiviteyi artırabileceğini ortaya koymaktadır. Tüm seride en yüksek biyolojik aktivite hem nitro sübstitüenti hem de tiyadiazol halkası içeren **4i** bileşiğinde gözlenmiştir. Bu durum, nitro grubunun güçlü elektron çekici özelliği ile beşli heterosiklik halkaya etki ederek aktiviteyi maksimize ettiğini düşündürmektedir.

Özet olarak bu tez çalışmasında 10 adet sülfonamid türevi bileşiğin antinosiseptif etkinlikleri *in vivo* yöntemler ile araştırılmıştır. Ağrı testlerinden elde edilen veriler serideki bileşiklerin hiçbirinin akut mekanik ve termal nosiseptif uyaranlara karşı santral düzeyde antinosiseptif etkinlik göstermediğini düşündürmektedir. Diğer yandan **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin kimyasal iritanlar ile tetiklenen visseral ve inflamatuvar ağrıya karşı kaydadeğer düzeyde antinosiseptif etkinlik gösterdikleri belirlenmiştir. *In silico* çalışmalar **4f**, **4g** ve **4i** kodlu bileşikler ile COX-2 enzim proteinini arasında güçlü bağlar olduğunu ortaya koymuştur. **4j** kodlu bileşik ise COX-1 enzimi ile etkin biçimde bağlantılar kurmuştur. Bu bulgular, bu çalışmada **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşikler ile indüklenen antinosiseptif etkilere COX enzim inhibisyonunun aracılık etmiş

olduğunu düşündürmektedir. Seride etkili bulunan diğer bileşikler olan **4a**, **4b** ve **4d**, COX enzimlerine yerleşmediğinden, bu bileşiklerin etki mekanizmalarının çözümlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6.3 Öneriler

Bu çalışmada yeni sentezlenen bazı sülfonamid türevlerinin COX enzimleri ile etkileşim potansiyelleri ve visseral ve inflamatuvar ağrıya karşı antinosiseptif etkinlikleri ortaya koyulmuş olmakla beraber; bu bulguların, bundan sonraki basamaklarda yapılacak yeni çalışmalar ile geliştirilmesi mümkün olabilir.

Bu tezde gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmaları, test edilen bileşiklerden **4f**, **4g** ve **4i**'nin COX-2 enzimi ile anlamlı bağlanma afiniteleri sergilediğini; **4j** kodlu bileşiğin ise COX-1 enzimi ile etkileşime girdiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan bileşiklerin söz konusu *in silico* çalışmalar ile işaret edilen COX-1 ve COX-2 etkileşimlerinin varlığının *in vitro* ve/veya *in vivo* düzeydeki çalışmalar (örneğin prostaglandin E2 ölçümleri ya da protein ekspresyon düzeylerinin analizi gibi) ile doğrulanması da kritik önem taşımaktadır. Diğer yandan ağrı ve inflamasyon süreçlerinde COX'un yanı sıra lipooksijenaz (LOX) enziminin de rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, test bileşiklerinin nöroinflamasyon ve ağrı fizyolojisinde kritik rol oynayan 5-LOX enzimi ile etkileşimlerini aydınlatmaya yönelik olarak yapılacak çalışmaların; özellikle COX enzimlerine yerleşmedikleri halde antinosiseptif etkinlik gösteren **4a**, **4b** ve **4d** kodlu bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunması da mümkün olabilir.

4a, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin formalin testinin erken fazında etkisizken yalnızca geç fazında etkili olmaları, bu bileşiklerin periferik inflamatuvar mekanizmalar üzerinden etki ettiklerini düşündürmektedir. Bu bağlamda **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin antiinflamatuvar etkinlik potansiyellerinin karrageenan ile indüklenen pençe ödemi, karrageenan ile indüklenen peritonit, 2-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) ile indüklenen kulak ödemi, ksilen ile indüklenen kulak ödemi ve asetik asit ile indüklenen vasküler permeabilite gibi akut ve; Complete Freund's adjuvant (CFA) ile indüklenen artrit, kollajen ile indüklenen artrit, pamuk peleti ile indüklenen granüloma gibi kronik inflamasyon modelleriyle (Bernardette Martínez-Rizo vd., 2024) araştırılması daha kapsamlı farmakodinamik verilerin elde edilmesine katkı sağlayacaktır. Bu sayede,

bu bileşiklerin, inflamatuvar süreçlerde etkili olup olmadığını belirlemek mümkün olacaktır.

Bu çalışmada **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g**, **4i** ve **4j** kodlu bileşiklerin akut inflamatuvar ağrı modelleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bu bileşiklerin etkinliklerinin kronik ağrı durumlarını modelleyen hayvan çalışmalarında örneğin fibromiyalji ya da spinal sinir ligasyonu ya da kimyasal nörotoksin (streptozotosin, vinkristin) ile indüklenen nöropatik ağrı modelleri (Brum, vd., 2022; de la Rosa vd., 2024) gibi deneysel modeller üzerinde test edilmesi de önemlidir. Bu tür çalışmalardan elde edilecek veriler, bileşiklerin terapötik potansiyellerinin daha geniş bir spektrumda değerlendirilmesini sağlayacaktır. Bileşiklerin özellikle kronik ağrı durumlarında gelişen santral sensitizasyon, mikrogliyal aktivasyon ve sitokin üretimi gibi süreçler üzerine potansiyel etkilerinin incelenmesi etki mekanizmalarına ilişkin yeni bilgilere ulaşılmasını sağlayabilecektir.

Bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin belirlenmesi açısından farmakokinetik çalışmalar yapılması da son derece önemlidir. Bu kapsamda test maddelerinin farklı yollardan uygulanmasını takiben kan ve doku düzeylerinin belirlenmesi; biyoyararlanımın, uygun doz aralığının ve uygulama sıklığının belirlenmesi gibi konularda bilgi verici olacaktır. Yine biyotransformasyon ve metabolit belirlemeye yönelik olarak yapılacak hepatik metabolizma analizlerinin ve sitokrom P450 izoenzimleri ile olası etkileşim profillerinin araştırılmasının da bu bileşiklere ilişkin farmakolojik bilgilere katkıda bulunması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada etkin bulunan moleküllerin terapötik etkinliklerinin yanı sıra güvenlik profilleri açısından da değerlendirilmesi kritik önem taşımaktadır. Bu kapsamda bu bileşikler ile yapılacak akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları ile karaciğer, böbrek ve hematolojik parametrelerin izlenmesi, bu bileşiklerin sistemik toksisite oluşturup oluşturmadığını belirlemeye yönelik önemli bulgular sağlayacaktır.

Medisinal kimya alanında ilaç geliştirme açısından bileşiklerin farmakolojik etkileri ile kimyasal yapıları arasındaki ilişkiyi belirlemek büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada özellikle COX-2 enzimine yüksek afinite gösteren **4f**, **4g** ve **4i** bileşiklerinin yapısal modifikasyonları yapılarak gerçekleştirilecek yeni sentez çalışmaları ile daha etkili, daha spesifik ve gastrointestinal yan etkisi düşük moleküllerin sentezlenmesi mümkün olabilir.

Sunulan bu önerilere uygun araştırmaların bu moleküllerin terapötik potansiyellerinin daha ileri düzeyde ortaya koyulmasında yarar sağlayacağı düşünölmektedir.



KAYNAKÇA

- Abbas, M., Alzarea, S., Papke, R. L., & Rahman, S. (2021). Effects of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulator on BDNF, NKCC1 and KCC2 expression in the hippocampus following lipopolysaccharide-induced allodynia and hyperalgesia in a mouse model of inflammatory pain. *CNS & neurological disorders drug targets*, 20(4), 366–377.
- Abbott, F. V., Franklin, K. B. J., & Westbrook, F. R. (1995). The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain*, 60(1), 91–102.
- Abdel-Aziz, A. A., Angeli, A., El-Azab, A. S., Hammouda, M. E. A., El-Sherbeny, M. A., & Supuran, C. T. (2019). Synthesis and anti-inflammatory activity of sulfonamides and carboxylates incorporating trimellitimides: Dual cyclooxygenase/carbonic anhydrase inhibitory actions. *Bioorganic chemistry*, 84, 260–268.
- Abdelhamid, R. E., & Sluka, K. A. (2015). ASICs mediate pain and inflammation in musculoskeletal diseases. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 30(6), 449–459.
- Abdel-Maksoud, M. S., El-Gamal, M. I., Gamal El-Din, M. M., & Oh, C. H. (2019). Design, synthesis, in vitro anticancer evaluation, kinase inhibitory effects, and pharmacokinetic profile of new 1,3,4-triarylpyrazole derivatives possessing terminal sulfonamide moiety. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 97–109.
- Abdoli, M., Bozdag, M., Angeli, A., & Supuran, C. (2018). Benzamide-4-sulfonamides are effective human carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibitors. *Metabolites*, 8(2), 37.
- Aggarwal, M., Kondeti, B., & McKenna, R. (2013). Anticonvulsant/antiepileptic carbonic anhydrase inhibitors: A patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(6), 717–724.
- Ain, Q. U., Méndez-Lucio, O., Ciriano, I. C., Malliavin, T., van Westen, G. J. P., & Bender, A. (2014). Modelling ligand selectivity of serine proteases using integrative proteochemometric approaches improves model performance and

- allows the multi-target dependent interpretation of features. *Integrative Biology*, 6(10), 1023–1033.
- Alamri, A., & Pereira, E. A. C. (2022). Deep brain stimulation for chronic pain. *Neurosurgical Clinics of North America*, 33, 311–321.
- Ali, M. M. (2011). *Holy Quran*. Ahmadiyya Anjuman Ishaat Islam Lahore USA.
- Alorfi N. M. (2023a). Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *International journal of general medicine*, 16, 3247–3256.
- Alorfi, N. M. (2023b). Prescribing patterns and pharmacological knowledge of analgesics among community pharmacists in Jeddah, Saudi Arabia. *Bulletin of pharmaceutical sciences assiut university*, 46(1), 647–657.
- Alorfi, N. M. (2022). Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of Phase IV clinical trials. *Frontiers in pharmacology*, 13.
- Alshehri, F. S. (2023). Tapentadol: A review of experimental pharmacology studies, clinical trials, and recent findings. *Drug design, development and therapy*, 17, 851–861.
- Alshelh, Z., Marciszewski, K. K., Akhter, R., Di Pietro, F., Mills, E. P., Vickers, E. R., Peck, C. C., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2017). Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states. *NeuroImage clinical*, 17, 222–231.
- Al-Wahaibi, L. H., Elshamsy, A. M., Ali, T. F. S., Youssif, B. G. M., Bräse, S., Abdel-Aziz, M., & El-Koussi, N. A. (2024). Design and synthesis of new dihydropyrimidine/sulphonamide hybrids as promising anti-inflammatory agents via dual mPGES-1/5-LOX inhibition. *Frontiers in chemistry*, 12, 1387923.
- American Chronic Pain Association. (2015). *Guide to chronic pain medication & treatment*.
- Andrews, J. S., Cenzer, I. S., Yelin, E., & Covinsky, K. E. (2013). Pain as a risk factor for disability or death. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(4), 583–589.
- Andrews, P., Steultjens, M., & Riskowski, J. (2018). Chronic widespread pain prevalence

- in the general population: A systematic review. *European journal of pain*, 22(1), 5–18.
- Angel, R. J., & Cleary, P. D. (1984). The effects of social structure and culture on reported health. *Social science quarterly*, 65(3), 814–828.
- Apaydın, S., & Török, M. (2019). Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 29(16), 2042–2050.
- Arendt-Nielsen, L., Harris, S., Whiteside, G. T., Hummel, M., Knappenberger, T., O'Keefe, S., Kapil, R., & Kyle, D. (2016). A randomized, double-blind, positive-controlled, 3-way cross-over human experimental pain study of a TRPV1 antagonist (V116517) in healthy volunteers and comparison with preclinical profile. *Pain*, 157(9), 2057–2067.
- Argoff, C. E. (2007). The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: A novel treatment approach. *The clinical journal of pain*, 23(1), 15–22.
- Argoff, C. E. (2013). Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo clinic proceedings*, 88, 195–205.
- Asiedu, M. N., Mejia, G. L., Hübner, C. A., Kaila, K., & Price, T. J. (2014). Inhibition of carbonic anhydrase augments GABAA receptor-mediated analgesia via a spinal mechanism of action. *The journal of pain*, 15(4), 395–406.
- Asiedu, M., Ossipov, M. H., Kaila, K., & Price, T. J. (2010). Acetazolamide and midazolam act synergistically to inhibit neuropathic pain. *Pain*, 148(2), 302–308.
- Aslam, A. A., Ahmed, M., Mughram, M. H. A., Habib-Ur-Rahman Mahmood, M., Basheer, S., Hussain, R., Eiman, E., Sanaullah, M., Raza, H., Saeed, A., Hassan, M., & Iqbal, D. N. (2025). Sulfonamides as a Promising Scaffold in Drug Discovery: An Insightful Review on FDA-Approved Molecules, Synthesis Strategy, Medical Indication, and Their Binding Mode. *Chemistry & biodiversity*, e202403434. Advance online publication.
- Awad, S. M., Youns, M. M., & Ahmed, N. M. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of 2-thiouracil-5-sulfonamide isosteres as anticancer agents. *Pharmacophore*, 9(1), 13–24.
- Ayvat, P. U., Aydin, O. N., & Oğurlu, M. (2011). Sociodemographic properties and pain

- prevalence of patients applying to the Algology Department polyclinic of Adnan Menderes University Medical Faculty. *Agri*, 23, 28–39.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. *Antiinflammatory & antiallergy agents in medicinal chemistry*, 11, 52–64.
- Backonja, M. M. (2002). Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 59(Issue 5, Suppl. 2), S14–S17.
- Bag, S., Tulsan, R., Sood, A., Cho, H., Redjeb, H., Zhou, W., LeVine, H., 3rd, Török, B., & Török, M. (2015). Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(3), 626–630.
- Bagshaw, K. R., Hanenbaum, C. L., Carbone, E. J., Lo, K. W., Laurencin, C. T., Walker, J., & Nair, L. S. (2015). Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. *Therapeutic delivery*, 6(2), 165–176.
- Baliki, M. N., Mansour, A. R., Baria, A. T., & Apkarian, A. V. (2014). Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PloS one*, 9(9), e106133.
- Bambra, C., Smith, K. E., & Pearce, J. (2019). Scaling up: The politics of health and place. *Social science & medicine*, 232, 36–42.
- Bano, S., Javed, K., Ahmad, S., Rathish, I. G., Singh, S., & Alam, M. S. (2011). Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 46(12), 5763–5768.
- Bartley, E. J., & Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia*, 111(1), 52–58.
- Bernardette Martínez-Rizo, A., Fosado-Rodríguez, R., César Torres-Romero, J., César Lara-Riegos, J., Alberto Ramírez-Camacho, M., Ly Arroyo Herrera, A., Elizabeth Villa de la Torre, F., Ceballos Góngora, E., & Ermilo Arana-Argáez, V. (2024). Models in vivo and in vitro for the study of acute and chronic inflammatory activity: A comprehensive review. *International immunopharmacology*, 135, 112292.

- Berrino, E., Bua, S., Mori, M., Botta, M., Murthy, V. S., Vijayakumar, V., Tamboli, Y., Bartolucci, G., Mugelli, A., Cerbai, E., Supuran, C. T., & Carta, F. (2017). Novel Sulfamide-Containing Compounds as Selective Carbonic Anhydrase I Inhibitors. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(7), 1049.
- Bhattacharjee, A., Zhang, C., Watson, B. R., Djekidel, M. N., Moffitt, J. R., & Zhang, Y. (2023). Spatial transcriptomics reveals the distinct organization of mouse prefrontal cortex and neuronal subtypes regulating chronic pain. *Nature neuroscience*, 26(11), 1880–1893.
- Blake, K. J., Baral, P., Voisin, T., Lubkin, A., Pinho-Ribeiro, F. A., Adams, K. L., Roberson, D. P., Ma, Y. C., Otto, M., Woolf, C. J., Torres, V. J., & Chiu, I. M. (2018). Staphylococcus aureus produces pain through pore-forming toxins and neuronal TRPV1 that is silenced by QX-314. *Nature communications*, 9(1), 37.
- Blicharz-Futera, K., Kamiński, M., Grychowska, K., Canale, V., & Zajdel, P. (2025). Current development in sulfonamide derivatives to enable CNS-drug discovery. *Bioorganic chemistry*, 156, 108076.
- Blough, E. R., & Wu, M. (2011). Acetaminophen: Beyond pain and fever-relieving. *Frontiers in Pharmacology*, 2, 72.
- Blyth, F. M., & Schneider, C. H. (2018). Global burden of pain and global pain policy—Creating a purposeful body of evidence. *Pain*, 159(Suppl 1), S43–S48.
- Blyth, F. M., March, L. M., Brnabic, A. J., Jorm, L. R., Williamson, M., & Cousins, M. J. (2001). Chronic pain in Australia: A prevalence study. *Pain*, 89, 127–134.
- Botting, R. M. (2000). Mechanism of action of acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? *Clinical infectious diseases*, 31(Suppl. 5), S202–S210.
- Boyd, A. E. (1988). Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Diabetes*, 37, 847–850.
- Brønnum-Hansen, H. (2014). Ranking health between countries in international comparisons. *Scandinavian journal of public health*, 42(3), 242–244.
- Brown, E. S., & Chandler, P. A. (2001). Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Primary care companion to the journal of clinical psychiatry*, 3, 17.

- Brum, E. S., Becker, G., Fialho, M. F. P., & Oliveira, S. M. (2022). Animal models of fibromyalgia: What is the best choice?. *Pharmacology & therapeutics*, 230, 107959.
- Brus, B., Košak, U., Turk, S., Pišlar, A., Coquelle, N., Kos, J., Stojan, J., Colletier, J. P., & Gobec, S. (2014). Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *Journal of medicinal chemistry*, 57(19), 8167–8179.
- Camilleri, M., Lembo, A., & Katzka, D. A. (2017). Opioids in gastroenterology: Treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 15, 1338.
- Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.I., Doğruer, B., & Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice. *Archives of pharmacological research*, 35(4), 659–669.
- Cao, B., Xu, Q., Shi, Y., Zhao, R., Li, H., Zheng, J., Liu, F., Wan, Y., & Wei, B. (2024). Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 155.
- Capozza, M. A., Triarico, S., Mastrangelo, S., Attinà, G., Maurizi, P., & Ruggiero, A. (2021). Narrative review of intrathecal drug delivery (IDD): Indications, devices and potential complications. *Annals of translational medicine*, 9, 186.
- Carradori, S., Mollica, A., De Monte, C., Ganese, A., & Supuran, C. T. (2015). Nitric oxide donors and selective carbonic anhydrase inhibitors: a dual pharmacological approach for the treatment of glaucoma, cancer and osteoporosis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(4), 5667–5679.
- Carta, F., & Supuran, C. T. (2013). Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005 - 2013). *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(6), 681–691.
- Carta, F., Vullo, D., Osman, S. M., AlOthman, Z., & Supuran, C. T. (2017). Synthesis and carbonic anhydrase inhibition of a series of SLC-0111 analogs. *Bioorganic &*

medicinal chemistry, 25(9), 2569–2576.

- Cartmell, S. M., Gelgor, L., & Mitchell, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *Journal of pharmacological methods*, 26(2), 149–159.
- Casale, R., Symeonidou, Z., & Bartolo, M. (2017). Topical treatments for localized neuropathic pain. *Current pain and headache reports*, 21, 1–9.
- Caspi, Y., Mazar, M., Kushnir, Y., Mazor, Y., Katz, B., Lev, S., & Binshtok, A. M. (2023). Structural plasticity of axon initial segment in spinal cord neurons underlies inflammatory pain. *Pain*, 164(6), 1388–1401.
- Chen, L., & Michalsen, A. (2017). Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *BMJ (Clinical research ed.)*, 357, j1284.
- Chen, L., Huang, J., Benson, C., Lankford, K. L., Zhao, P., Carrara, J., Tan, A. M., Kocsis, J. D., Waxman, S. G., & Dib-Hajj, S. D. (2020). Sodium channel Nav1.6 in sensory neurons contributes to vincristine-induced allodynia. *Brain : A journal of neurology*, 143(8), 2421–2436.
- Chen, Y., Lan, Y., Cao, X., Xu, X., Zhang, J., Yu, M., Liu, X., Liu, B., & Zhang, G. (2015). Synthesis and evaluation of amide, sulfonamide and urea–benzisoxazole derivatives as potential atypical antipsychotics. *MedChemComm*, 6, 831–838.
- Christensen, J., MacPherson, N., Li, C., Yamakawa, G. R., & Mychasiuk, R. (2023). Repeat mild traumatic brain injuries (RmTBI) modify nociception and disrupt orexinergic connectivity within the descending pain pathway. *The journal of headache and pain*, 24(1), 72.
- Chu, J., Yang, J., Zhou, Y., Chen, J., Chen, K. H., Zhang, C., Cheng, H. Y., Koylass, N., Liu, J. O., Guan, Y., & Qiu, Z. (2023). ATP-releasing SWELL1 channel in spinal microglia contributes to neuropathic pain. *Science advances*, 9(13), eade9931.
- Clauw, D. J., Essex, M. N., Pitman, V., & Jones, K. D. (2019). Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgraduate medicine*, 131(3), 185–198.
- Coelho, L. P., Reis, P. A., de Castro, F. L., Gayer, C. R., da Silva Lopes, C., da Costa e Silva, M. C., de Carvalho Sabino, K. C., Todeschini, A. R., & Coelho, M. G.

- (2005). Antinociceptive properties of ethanolic extract and fractions of *Pterodon pubescens* Benth. seeds. *Journal of ethnopharmacology*, 98(1–2), 109–116.
- Cook, K. F., Dunn, W., Griffith, J. W., Morrison, M. T., Tanquary, J., Sabata, D., Victorson, D., Carey, L. M., Macdermid, J. C., Dudgeon, B. J., & Gershon, R. C. (2013). Pain assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*, 80(11 Suppl 3), S49–S53.
- Coric, V., Salloway, S., van Dyck, C. H., Dubois, B., Andreasen, N., Brody, M., Curtis, C., Soinenen, H., Thein, S., Shiovitz, T., Pilcher, G., Ferris, S., Colby, S., Kerselaers, W., Dockens, R., Soares, H., Kaplita, S., Luo, F., Pachai, C., Bracoud, L., ... Berman, R. M. (2015). Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 72(11), 1324–1333.
- Costa, A. R., Carvalho, P., Flik, G., Wilson, S. P., Reguenga, C., Martins, I., & Tavares, I. (2019). Neuropathic pain induced alterations in the opioidergic modulation of a descending pain facilitatory area of the brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 287.
- Cuthbert, S. (2023). Pain physiology and pain pathways. *South African journal of anaesthesia and analgesia*, 29(5 Suppl 1), S132–S135.
- Dakhlaoui, I., Bernard, P. J., Pietrzak, D., Simakov, A., Maj, M., Refouvelet, B., Béduneau, A., Cornu, R., Jozwiak, K., Chabchoub, F., Iriepa, I., Martin, H., Marco-Contelles, J., & Ismaili, L. (2023). Exploring the potential of sulfonamide-dihydropyridine hybrids as multitargeted ligands for Alzheimer's disease treatment. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9742.
- D'Amour, F. E., & Smith, D. L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 72(1), 74–79.
- Davies, A., Hendrich, J., Van Minh, A. T., Wratten, J., Douglas, L., & Dolphin, A. C. (2007). Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological sciences*, 28(5), 220–228.
- Dawes, J. M., Weir, G. A., Middleton, S. J., Patel, R., Chisholm, K. I., Pettingill, P., Peck, L. J., Sheridan, J., Shakir, A., Jacobson, L., Gutierrez-Mecinas, M., Galino, J., Walcher, J., Kühnemund, J., Kuehn, H., Sanna, M. D., Lang, B., Clark, A. J.,

- Themistocleous, A. C., Iwagaki, N., ... Bennett, D. L. (2018). Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability. *Neuron*, 97(4), 806–822.e10.
- de la Rosa, T., Llorca-Torrallba, M., Martínez-Cortés, A., Romero-López-Alberca, C., & Berrocoso, E. (2024). A Systematic Review and Meta-Analysis of Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in Rodent Models of Neuropathic Pain. *Biological psychiatry global open science*, 4(6), 100388.
- De Logu, F., Li Puma, S., Landini, L., Portelli, F., Innocenti, A., de Araujo, D. S. M., Janal, M. N., Patacchini, R., Bunnett, N. W., Geppetti, P., & Nassini, R. (2019). Schwann cells expressing nociceptive channel TRPA1 orchestrate ethanol-evoked neuropathic pain in mice. *The Journal of clinical investigation*, 129(12), 5424–5441.
- De Logu, F., Nassini, R., Hegron, A., Landini, L., Jensen, D. D., Latorre, R., Ding, J., Marini, M., Souza Monteiro de Araujo, D., Ramírez-Garcia, P., Whittaker, M., Retamal, J., Titiz, M., Innocenti, A., Davis, T. P., Veldhuis, N., Schmidt, B. L., Bunnett, N. W., & Geppetti, P. (2022). Schwann cell endosome CGRP signals elicit periorbital mechanical allodynia in mice. *Nature communications*, 13(1), 646.
- de Oliveira, A. S., Llanes, L. C., Nunes, R. J., Nucci-Martins, C., de Souza, A. S., Palomino-Salcedo, D. L., Dávila-Rodríguez, M. J., Ferreira, L. L. G., Santos, A. R. S., & Andricopulo, A. D. (2021). Antioxidant activity, molecular docking, quantum studies and *in vivo* antinociceptive activity of sulfonamides derived from carvacrol. *Frontiers in pharmacology*, 12, 788850.
- de Oliveira, K. N., Costa, P., Santin, J. R., Mazzambani, L., Bürger, C., Mora, C., Nunes, R. J., & de Souza, M. M. (2011). Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(14), 4295–4306.
- de Souza, J. B., Grossmann, E., Perissinotti, D. M. N., de Oliveira Junior, J. O., da Fonseca, P. R. B., & Posso, I. P. (2017). Prevalence of chronic pain, treatments, perception, and interference on life activities: Brazilian population-based survey. *Pain research and management*, 2017, 4643830

- Debbabi, K. F., Bashandy, M. S., Al-Harbi, S. A., Aljuhani, E. H., & Al-Saidi, H. M. (2017). Synthesis and molecular docking against dihydrofolate reductase of novel pyridin-N-ethyl-N-methylbenzenesulfonamides as efficient anticancer and antimicrobial agents. *Journal of molecular structure*, 1131, 124–135.
- Dedek, A., Xu, J., Kandegedara, C. M., Lorenzo, L. É., Godin, A. G., De Koninck, Y., Lombroso, P. J., Tsai, E. C., & Hildebrand, M. E. (2019). Loss of STEP61 couples disinhibition to N-methyl-D-aspartate receptor potentiation in rodent and human spinal pain processing. *Brain : A journal of neurology*, 142(6), 1535–1546.
- Deer, T. R., Serafini, M., Buchser, E., Ferrante, F. M., & Hassenbusch, S. J. (2002). Intrathecal bupivacaine for chronic pain: A review of current knowledge. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 5, 196–207.
- Deng, L., Dourado, M., Reese, R. M., Huang, K., Shields, S. D., Stark, K. L., Maksymetz, J., Lin, H., Kaminker, J. S., Jung, M., Foreman, O., Tao, J., Ngu, H., Joseph, V., Roose-Girma, M., Tam, L., Lardell, S., Orrhult, L. S., Karila, P., Allard, J., ... Hackos, D. H. (2023). Nav1.7 is essential for nociceptor action potentials in the mouse in a manner independent of endogenous opioids. *Neuron*, 111(17), 2642–2659.e13.
- Deng, M., Chen, S. R., Chen, H., & Pan, H. L. (2019). $\alpha 2\delta$ -1-Bound N-Methyl-D-aspartate receptors mediate morphine-induced hyperalgesia and analgesic tolerance by potentiating glutamatergic input in rodents. *Anesthesiology*, 130(5), 804–819.
- Deng, M., Chen, S. R., Chen, H., Luo, Y., Dong, Y., & Pan, H. L. (2019). Mitogen-activated protein kinase signaling mediates opioid-induced presynaptic NMDA receptor activation and analgesic tolerance. *Journal of neurochemistry*, 148(2), 275–290.
- Dewey, W. L., Harris, L. S., Howes, J. F., & Nuite, J. A. (1970). The effect of various neurohumoral modulators on the activity of morphine and the narcotic antagonists in the tail-flick and phenylquinone tests. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 175(2), 435–442.
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., & Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as

- analgesics: a review. *Journal of clinical pharmacology*, 52(1), 6–17.
- Díaz-González, F., & Sánchez-Madrid, F. (2015). NSAIDs: Learning new tricks from old drugs. *European journal of immunology*, 45, 679
- Dillane, D., & Finucane, B. T. (2010). Local anesthetic systemic toxicity. *Canadian journal of anesthesia*, 57, 368–380.
- DiMauro, E. F., Altmann, S., Berry, L. M., Bregman, H., Chakka, N., Chu-Moyer, M., Bojic, E. F., Foti, R. S., Fremeau, R., Gao, H., Gunaydin, H., Guzman-Perez, A., Hall, B. E., Huang, H., Jarosh, M., Kornecook, T., Lee, J., Ligutti, J., Liu, D., Moyer, B. D., ... Weiss, M. M. (2016). Application of a parallel synthetic strategy in the discovery of biaryl acyl sulfonamides as efficient and selective NaV1.7 inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 59(17), 7818–7839.
- Doğruer Akan, B. & Demir Özkay, Ü. (2019). Bazı piperazin alkanol türevlerinin antinosiseptif etkinlikleri. *Cukurova medical journal*, 44(3), 729-744.
- Doyen, P. J., Beckers, P., Brook, G. A., & Hermans, E. (2020). Regulators of G protein signalling as pharmacological targets for the treatment of neuropathic pain. *Pharmacological research*, 160, 105148.
- Duan, X., Ma, X., Chen, M., Zhang, T., Sun, X., Wei, M., & Bao, X. (2025). Design, synthesis, biological evaluation, and in silico study of aspirin-sulfonamide hybrids as potential anticancer agents. *Archiv der pharmazie*, 358(5), e70001.
- Dubuisson, D., & Dennis, S. G. (1977). The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*, 4(2), 161–174.
- Dunham, N. W., & Miya, T. S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 46(3), 208–209.
- Durkin, B., Page, C., & Glass, P. (2010). Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(16), 2751–2758
- El-Boghdadly, K., Pawa, A., & Chin, K. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: Current perspectives. *Local and regional anesthesia*, 11, 35–44.

- El-Sayed, S. M., Othman, D. I. A., Hassan, G. S., Hassan, A. H. E., El-Messery, S. M., & El-Sheakh, A. R. (2025). Tipranavir analogs as antiviral agents: Design, synthesis, in vitro, and in silico study of new SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 163, 108624. Advance online publication.
- Elzahaf, R. A., Tashani, O. A., Unsworth, B. A., & Johnson, M. I. (2012). The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a human development index less than 0.9: A systematic review without meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 28(7), 1221–1229.
- Erdine, S., Hamzaoglu, O., Özkan, Ö., Balta, E., & Domaç, M. (2001). Pain prevalence among adults in Turkey. *Agri*, 13, 22–30.
- Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M. L., Darden, T., Lee, H., & Pedersen, L. G. (1995). A smooth particle mesh Ewald method. *The journal of chemical physics*, 103(19), 8577–8593.
- Eti Aslan, F., & Çınar, F. (2023). Prevalence of pain in adult population in Türkiye. *Agri*, 35(2), 83–95.
- Farioli, A., Mattioli, S., Quagliari, A., Curti, S., Violante, F. S., & Coggon, D. (2014). Musculoskeletal pain in Europe: Role of personal, occupational and social risk factors. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 40(1), 36–46.
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ open*, 6, e010364.
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L. III. (2009). Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain*, 10(5), 447–485.
- Focken, T., Liu, S., Chahal, N., Dauphinais, M., Grimwood, M. E., Chowdhury, S., Hemeon, I., Bichler, P., Bogucki, D., Waldbrook, M., Bankar, G., Sojo, L. E., Young, C., Lin, S., Shuart, N., Kwan, R., Pang, J., Chang, J. H., Safina, B. S., Sutherlin, D. P., ... Robinette, C. L. (2016). Discovery of aryl sulfonamides as isoform-selective inhibitors of nav1.7 with efficacy in rodent pain models. *ACS medicinal chemistry letters*, 7(3), 277–282.

- Fullerton, T., Binneman, B., David, W., Delnomdedieu, M., Kupiec, J., Lockwood, P., Mancuso, J., Miceli, J., & Bell, J. (2018). A Phase 2 clinical trial of PF-05212377 (SAM-760) in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease with existing neuropsychiatric symptoms on a stable daily dose of donepezil. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1), 38.
- Gaballah, S., Amer, H., Hofinger-Horvath, A., Al-Moghazy, M., & Hemida, M. I. (2020). Synthesis, antimicrobial, and docking investigations of remarkably modified sulfathiazole derivatives. *Egyptian journal of chemistry*, 63(1), 171-184.
- Galafassi, G. Z., Simm Pires de Aguiar, P. H., Simm, R. F., Franceschini, P. R., Filho, M. P., Pagura, J. R., & Pires de Aguiar, P. H. (2021). Neuromodulation for medically refractory neuropathic pain: spinal cord stimulation, deep brain stimulation, motor cortex stimulation, and posterior insula stimulation. *World neurosurgery*, 146, 246–260.
- Galiana-Roselló, C., Bilbao-Ramos, P., Dea-Ayuela, M. A., Rolón, M., Vega, C., Bolás-Fernández, F., García-España, E., Alfonso, J., Coronel, C., & González-Rosende, M. E. (2013). In vitro and in vivo antileishmanial and trypanocidal studies of new N-benzene- and N-naphthalenesulfonamide derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 56(22), 8984–8998.
- Gandla, J., Lomada, S. K., Lu, J., Kuner, R., & Bali, K. K. (2017). miR-34c-5p functions as pronociceptive microRNA in cancer pain by targeting Cav2.3 containing calcium channels. *Pain*, 158(9), 1765–1779.
- Gao, D. D., Dou, H. X., Su, H. X., Zhang, M. M., Wang, T., Liu, Q. F., Cai, H. Y., Ding, H. P., Yang, Z., Zhu, W. L., Xu, Y. C., Wang, H. Y., & Li, Y. X. (2018). From hit to lead: Structure-based discovery of naphthalene-1-sulfonamide derivatives as potent and selective inhibitors of fatty acid binding protein 4. *European journal of medicinal chemistry*, 154, 44–59.
- Gao, H. D., Liu, P., Yang, Y., & Gao, F. (2016). Sulfonamide-1,3,5-triazine-thiazoles: Discovery of a novel class of antidiabetic agents via inhibition of DPP-4. *RSC Advances*, 6(83), 83438–83445.
- Gao, Y., Zhu, H., Lv, L., Xu, X., Li, W., & Fu, W. (2024). Discovery of N'-benzyl-3-

chloro-N-((1S,3R,4R)-3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl) benzene sulfonamide as a novel selective KOR ligand. *European journal of medicinal chemistry*, 276, 116643.

Garaj, V., Puccetti, L., Fasolis, G., Winum, J. Y., Montero, J. L., Scozzafava, A., Vullo, D., Innocenti, A., & Supuran, C. T. (2004). Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with sulfonamides incorporating 1,2,4-triazine moieties. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(21), 5427–5433.

Garaj, V., Puccetti, L., Fasolis, G., Winum, J. Y., Montero, J. L., Scozzafava, A., Vullo, D., Innocenti, A., & Supuran, C. T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors: novel sulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as inhibitors of the cytosolic and tumour-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(12), 3102–3108.

Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In *Treatment of chronic pain conditions: A comprehensive handbook* (pp. 77–79). Springer.

Ghorab, M., Alsaid, M., Al-Dosari, M., El-Gazzar, M., & Arbab, A. (2016). In-vitro anticancer evaluation of some novel thioureido-benzensulfonamide derivatives. *Molecules*, 21(3), 409.

Gillman, K. W., Starrett, J. E., Jr, Parker, M. F., Xie, K., Bronson, J. J., Marcin, L. R., McElhone, K. E., Bergstrom, C. P., Mate, R. A., Williams, R., Meredith, J. E., Jr, Burton, C. R., Barten, D. M., Toyn, J. H., Roberts, S. B., Lentz, K. A., Houston, J. G., Zaczek, R., Albright, C. F., Decicco, C. P., ... Olson, R. E. (2010). Discovery and Evaluation of BMS-708163, a Potent, Selective and Orally Bioavailable γ -Secretase Inhibitor. *ACS medicinal chemistry letters*, 1(3), 120–124.

Gitman, M., & Barrington, M. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: A review of recent case reports and registries. *Regional Anesthesia and pain Medicine*, 43, 124–130.

Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC*

public health, 11, 770.

- Green, G. A. (2001). Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2. *Clinical cornerstone*, 3, 50–59.
- Grichnik, K. P., & Ferrante, F. M. (1991). The difference between acute and chronic pain. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 58(3), 217–220.
- Gu, S.-X., Xue, P., Ju, X.-L., & Zhu, Y.-Y. (2016). Advances in rationally designed dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase and integrase. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(22), 5007–5016.
- Gugsa, N. G. (2018). History pain and pain management. *Research in medical & engineering sciences* 3(4), 247–249.
- Güngör, T., Ozleyen, A., Yılmaz, Y. B., Siyah, P., Ay, M., Durdağı, S., & Tumer, T. B. (2021). New nimesulide derivatives with amide/sulfonamide moieties: Selective COX-2 inhibition and antitumor effects. *European journal of medicinal chemistry*, 221, 113566.
- Guo, K., Yamawaki, N., Barrett, J. M., Tapies, M., & Shepherd, G. M. G. (2020). Cortico-thalamo-cortical circuits of mouse forelimb s1 are organized primarily as recurrent loops. *The journal of neuroscience*, 40(14), 2849–2858.
- Gupta, M., Pant, S., Rana, P., Kumar, A., Prasun, C., Nair, M. S., Paliwal, S., & Nain, S. (2024). Investigation, scaffold hopping of novel donepezil-based compounds as anti-Alzheimer's agents: synthesis, in-silico and pharmacological evaluations. *Scientific reports*, 14(1), 1687.
- Güzelad, Ö., Özkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Afşar, E., Ögüt, E., Yıldırım, F. B., Bülbül, M., Açar, A., & Aslan, M. (2021). Protective mechanism of syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metabolic brain disease*, 36(5), 1003–1014.
- Güzel-Akdemir, Ö., Akdemir, A., Pan, P., Vermelho, A. B., Parkkila, S., Scozzafava, A., Capasso, C., & Supuran, C. T. (2013). A class of sulfonamides with strong inhibitory action against the α -carbonic anhydrase from *Trypanosoma cruzi*. *Journal of medicinal chemistry*, 56(14), 5773–5781.
- Hadjistavropoulos, T., & Craig, K. D. (2004). Pain: Psychological perspectives. In T.

- Hadjistavropoulos & K. D. Craig (Eds.), *Pain: Psychological perspectives*. Psychology Press.
- Hangan, A. C., Borodi, G., Stan, R. L., Páll, E., Cenariu, M., Oprean, L. S., & Sevastre, B. (2018). Synthesis, crystal structure, DNA cleavage and antitumor activity of two copper(II) complexes with N-sulfonamide ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 482, 884–893.
- Havránková, E., Csöllei, J., Vullo, D., Garaj, V., Pazdera, P., & Supuran, C. T. (2018). Novel sulfonamide incorporating piperazine, aminoalcohol and 1,3,5-triazine structural motifs with carbonic anhydrase I, II and IX inhibitory action. *Bioorganic Chemistry*, 77, 25–37.
- Heber, S., Ciotu, C. I., Hartner, G., Gold-Binder, M., Ninidze, N., Gleiss, A., Kress, H. G., & Fischer, M. J. M. (2020). TRPV1 antagonist BCTC inhibits pH 6.0-induced pain in human skin. *Pain*, 161(7), 1532–1541.
- Hemington, K. S., Rogachov, A., Cheng, J. C., Bosma, R. L., Kim, J. A., Osborne, N. R., Inman, R. D., & Davis, K. D. (2018). Patients with chronic pain exhibit a complex relationship triad between pain, resilience, and within- and cross-network functional connectivity of the default mode network. *Pain*, 159(8), 1621–1630.
- Hengge, U. R., Ruzicka, T., Schwartz, R. A., & Cork, M. J. (2006). Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American academy of dermatology*, 54, 1–15
- Henschke, N., Kamper, S. J., & Maher, C. G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo clinic proceedings*, 90(1), 139–147.
- Higerd-Rusli, G. P., Tyagi, S., Baker, C. A., Liu, S., Dib-Hajj, F. B., Dib-Hajj, S. D., & Waxman, S. G. (2023). Inflammation differentially controls transport of depolarizing Nav versus hyperpolarizing Kv channels to drive rat nociceptor activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(11), e2215417120.
- Hill R. G. (2001). Molecular basis for the perception of pain. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 7(4), 282–292.
- Hoover, W. G. (1985). Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions.

Physical review A, 31(3), 1695–1697.

Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F., & Buchbinder, R. (2010). The epidemiology of low back pain. *Best practice & research: clinical rheumatology*, 24(6), 769–781.

Hsiao, F. J., Wang, S. J., Lin, Y. Y., Fuh, J. L., Ko, Y. C., Wang, P. N., & Chen, W. T. (2017). Altered insula-default mode network connectivity in fibromyalgia: a resting-state magnetoencephalographic study. *The journal of headache and pain*, 18(1), 89.

http-1: Grunenthal Pain Basics (2025, May 28). *Classification of pain*.
<https://www.grunenthal.com/en/world-free-of-pain/pain-insights/pain-basics/classification-of-pain#:~:text=Pain%20can%20be%20classified%20as,to%20the%20perception%20of%20pain>

http-2: International Association for the Study of Pain (IASP). (2025, May 28). *IASP terminology*.
<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>

http-3: Korwisi, B. (2025, May 28). *Introduction to the ICD-11 chronic pain classification*. International Association for the Study of Pain (IASP).
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/cat-webinars/unlocking-the-potential-of-icd-11-for-chronic-pain/introduction-to-the-icd-11-chronic-pain-classification.pdf?sfvrsn=559119b5_1

http-4: <http://www.swissadme.ch/index.php> (Erişim Tarihi:01.03.2025)

Hu, X., Du, L., Liu, S., Lan, Z., Zang, K., Feng, J., Zhao, Y., Yang, X., Xie, Z., Wang, P. L., Ver Heul, A. M., Chen, L., Samineni, V. K., Wang, Y. Q., Lavine, K. J., Gereau, R. W., 4th, Wu, G. F., & Hu, H. (2023). A TRPV4-dependent neuroimmune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain. *The journal of clinical investigation*, 133(5), e161507.

Huang, J., Gadotti, V. M., Chen, L., Souza, I. A., Huang, S., Wang, D., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Zhang, Z., & Zamponi, G. W. (2019). A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nature neuroscience*, 22(10), 1659–1668.

- Humphreys, D. D., Friesner, R. A., & Berne, B. J. (1994). A multiple-time-step molecular dynamics algorithm for macromolecules. *The journal of physical chemistry*, 98(27), 6885–6892.
- Hussein, E. M., Al-Rooqi, M. M., Abd El-Galil, S. M., & Ahmed, S. A. (2019). Design, synthesis, and biological evaluation of novel N^4 -substituted sulfonamides: acetamides derivatives as dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitors. *BMC chemistry*, 13(1), 91.
- Inoue K. (2021). Nociceptive signaling of P2X receptors in chronic pain states. *Purinergic signalling*, 17(1), 41–47.
- Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior, Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (Eds.). (1987). *Pain and disability: Clinical, behavioral, and public policy perspectives* (Chapter 7, The anatomy and physiology of pain). National Academies Press (US).
- Ismaili, L., Refouvelet, B., Benchekroun, M., Brogi, S., Brindisi, M., Gemma, S., Campiani, G., Filipic, S., Agbaba, D., Esteban, G., Unzeta, M., Nikolic, K., Butini, S., & Marco-Contelles, J. (2017). Multitarget compounds bearing tacrine- and donepezil-like structural and functional motifs for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, 151, 4–34.
- Jaba, E., Balan, C. B., & Robu, I.-B. (2014). The relationship between life expectancy at birth and health expenditures estimated by a cross-country and time-series analysis. *Procedia economics and finance*, 15, 108–114.
- Jackson, T., Thomas, S., Stabile, V., Shotwell, M., Han, X., & McQueen, K. (2016). A systematic review and meta-analysis of the global burden of chronic pain without clear etiology in low-and middle-income countries: Trends in heterogeneous data and a proposal for new assessment methods. *Anesthesia & analgesia*, 123(3), 739–748.
- Jensen, T. S. (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: Rationale and clinical evidence. *European Journal of Pain*, 6(Suppl. A), 61–68.
- Ji, Y., Chen, X., Chen, H., Zhang, X., Fan, Z., Xie, L., Ma, B., & Zhu, C. (2019). Designing of acyl sulphonamide based quinoxalinones as multifunctional aldose

- reductase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(8), 1658–1669.
- Jiang, Y. Y., Zhang, Y., Cui, S., Liu, F. Y., Yi, M., & Wan, Y. (2018). Cholinergic neurons in medial septum maintain anxiety-like behaviors induced by chronic inflammatory pain. *Neuroscience letters*, 671, 7–12.
- Jiao, Y., Gao, P., Dong, L., Ding, X., Meng, Y., Qian, J., Gao, T., Wang, R., Jiang, T., Zhang, Y., Kong, D., Wu, Y., Chen, S., Xu, S., Tang, D., Luo, P., Wu, M., Meng, L., Wen, D., Wu, C., ... Rong, W. (2023). Molecular identification of bulbospinal ON neurons by GPER, which drives pain and morphine tolerance. *The journal of clinical investigation*, 133(1), e154588.
- Joaquim, A. F. (2016). Initial approach to patients with acute lower back pain. *Revista da associação médica brasileira (1992)*, 62, 186–191.
- Johnson, M. I., Elzahaf, R. A., & Tashani, O. A. (2013). The prevalence of chronic pain in developing countries. *Pain management*, 3(2), 83–86.
- Johnson, M. I., Paley, C. A., Jones, G., Mulvey, M. R., & Wittkopf, P. G. (2022). Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: A systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*, 12.
- Jonely, H., Brismée, J. M., Desai, M. J., & Reoli, R. (2015). Chronic sacroiliac joint and pelvic girdle dysfunction in a 35-year-old nulliparous woman successfully managed with multimodal and multidisciplinary approach. *Journal of manual & manipulative therapy*, 23, 20–26.
- Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Can, Ö. D., & Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 44(6), 2606–2610.
- Kasap, M., & Can, Ö. D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life sciences*, 163, 55–63.
- Kennedy, J., Roll, J. M., Schraudner, T., Murphy, S., & McPherson, S. (2014). Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: New data from the 2010 National Health Interview Survey. *Journal of pain*, 15, 979–984.
- Kerrigan, S., & Goldberger, B. A. (2020). Opioids. In *Principles of Forensic Toxicology*

(5th ed., pp. 347–369). Springer.

- Khan, A., Khan, S., & Kim, Y. S. (2019). Insight into Pain Modulation: Nociceptors Sensitization and Therapeutic Targets. *Current drug targets*, 20(7), 775–788.
- Khan, M. I. A., Walsh, D., & Brito-Dellán, N. (2011). Opioid and adjuvant analgesics: Compared and contrasted. *American journal of hospice and palliative medicine*, 28, 378–383.
- Kim, J. I., & Kim, G. (2016). Relationship between the remaining years of healthy life expectancy in older age and national income level, educational attainment, and improved water quality. *International journal of aging and human development*, 83(4), 402–417.
- Kim, S., & Wang, J. (2019). Does quality of government matter in public health?: Comparing the role of quality and quantity of government at the national level. *Sustainability*, 11(11), 3229.
- Knez, D., Coquelle, N., Pišlar, A., Žakelj, S., Jukič, M., Sova, M., Mravljak, J., Nachon, F., Brazzolotto, X., Kos, J., Colletier, J. P., & Gobec, S. (2018). Multi-target-directed ligands for treating Alzheimer's disease: Butyrylcholinesterase inhibitors displaying antioxidant and neuroprotective activities. *European journal of medicinal chemistry*, 156, 598–617.
- Knotkova, H., Hamani, C., Sivanesan, E., Le Beuffe, M. F. E., Moon, J. Y., Cohen, S. P., & Huntoon, M. A. (2021). Neuromodulation for chronic pain. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2111–2124.
- Kołaczkowski, M., Marcinkowska, M., Bucki, A., Pawłowski, M., Mitka, K., Jaśkowska, J., Kowalski, P., Kazek, G., Siwek, A., Wasik, A., Wesołowska, A., Mierzejewski, P., & Bienkowski, P. (2014). Novel arylsulfonamide derivatives with 5-HT₆/5-HT₇ receptor antagonism targeting behavioral and psychological symptoms of dementia. *Journal of medicinal chemistry*, 57(11), 4543–4557.
- Košak, U., Brus, B., Knez, D., Šink, R., Žakelj, S., Trontelj, J., Pišlar, A., Šlenc, J., Gobec, M., Živin, M., Tratnjek, L., Perše, M., Sałat, K., Podkowa, A., Filipek, B., Nachon, F., Brazzolotto, X., Więckowska, A., Malawska, B., Stojan, J., ... Gobec, S. (2016). Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase

- inhibitor. *Scientific reports*, 6, 39495.
- Košak, U., Knez, D., Coquelle, N., Brus, B., Pišlar, A., Nachon, F., Brazzolotto, X., Kos, J., Colletier, J. P., & Gobec, S. (2017). N-Propargylpiperidines with naphthalene-2-carboxamide or naphthalene-2-sulfonamide moieties: Potential multifunctional anti-Alzheimer's agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 25(2), 633–645.
- Koster, R., Anderson, M., De Beer, E. (1959). Acetic acid-induced analgesic screening. *Federation Proceedings*, 18, 412–417.
- Kucyi, A., Salomons, T. V., & Davis, K. D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(46), 18692–18697.
- Kuru, T., Yeldan, I., Zengin, A., Kostanoğlu, A., Tekeoğlu, A., Akbaba, Y. A., & Tarakçı, D. (2011). Erişkinlerde ağrı ve farklı ağrı tedavilerinin prevalansı. *Agri*, 23(1), 22–27.
- Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., Gildehaus, D., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Seibert, K., Isakson, P. C., & Stallings, W. C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644–648.
- La Regina, G., Coluccia, A., Famiglini, V., Pelliccia, S., Monti, L., Vullo, D., Nuti, E., Alterio, V., De Simone, G., Monti, S. M., Pan, P., Parkkila, S., Supuran, C. T., Rossello, A., & Silvestri, R. (2015). Discovery of 1,1'-biphenyl-4-sulfonamides as a new class of potent and selective carbonic anhydrase XIV inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 58(21), 8564–8572.
- Labianca, R., Sarzi-Puttini, P., Zuccaro, S. M., Cherubino, P., Vellucci, R., & Fornasari, D. (2012). Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clinical drug investigation*, 32, 53–63.
- Langford, D. J., & Mogil, J. S. (2008). Pain testing in the laboratory mouse. In *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (2nd ed., pp. 549–560). Elsevier.
- Le Bars, D., Gozariu, M., & Cadden, S. W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological reviews*, 53, 597–652.

- Lee, J., Saloman, J. L., Weiland, G., Auh, Q. S., Chung, M. K., & Ro, J. Y. (2012). Functional interactions between NMDA receptors and TRPV1 in trigeminal sensory neurons mediate mechanical hyperalgesia in the rat masseter muscle. *Pain*, 153(7), 1514–1524.
- Leibovici, B. L. (2020). Medical prescription in the context of drug prohibition: The example of opiates. In *Living with Drugs* (pp. 295–303). Elsevier.
- Letzen, J. E., & Robinson, M. E. (2017). Negative mood influences default mode network functional connectivity in patients with chronic low back pain: implications for functional neuroimaging biomarkers. *Pain*, 158(1), 48–57.
- Liang, S. H., Zhao, W. J., Yin, J. B., Chen, Y. B., Li, J. N., Feng, B., Lu, Y. C., Wang, J., Dong, Y. L., & Li, Y. Q. (2020). A neural circuit from thalamic paraventricular nucleus to central amygdala for the facilitation of neuropathic pain. *The journal of neuroscience*, 40(41), 7837–7854.
- Lim, H., Lee, H., Noh, K., & Lee, S. J. (2017). IKK/NF- κ B-dependent satellite glia activation induces spinal cord microglia activation and neuropathic pain after nerve injury. *Pain*, 158(9), 1666–1677.
- Lin King, J. V., Emrick, J. J., Kelly, M. J. S., Herzig, V., King, G. F., Medzihradszky, K. F., & Julius, D. (2019). A cell-penetrating scorpion toxin enables mode-specific modulation of TRPA1 and pain. *Cell*, 178(6), 1362–1374.e16.
- Liu, C., Yan, X., Wang, M., Qin, P., Qi, Z., Ji, M., Liu, X., Babu, P. V., Li, X., & Cui, Z. N. (2017). Design, synthesis and fungicidal activity of novel 2-substituted aminocycloalkylsulfonamides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(2), 271–276.
- Lockwood, S., & Dickenson, A. H. (2020). What goes up must come down: insights from studies on descending controls acting on spinal pain processing. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(4), 541–549.
- Lopez-Alvarez, V. M., Puigdomenech, M., Navarro, X., & Cobianchi, S. (2018). Monoaminergic descending pathways contribute to modulation of neuropathic pain by increasing-intensity treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Experimental neurology*, 299(Pt A), 42–55.

- Lounnas, N., Rosilio, C., Nebout, M., Mary, D., Griessinger, E., Neffati, Z., Chiche, J., Spits, H., Hagenbeek, T. J., Asnafi, V., Poulsen, S. A., Supuran, C. T., Peyron, J. F., & Imbert, V. (2013). Pharmacological inhibition of carbonic anhydrase XII interferes with cell proliferation and induces cell apoptosis in T-cell lymphomas. *Cancer letters*, 333(1), 76–88.
- Luo, G., Chen, L., Easton, A., Newton, A., Bourin, C., Shields, E., Mosure, K., Soars, M. G., Knox, R. J., Matchett, M., Pieschl, R. L., Post-Munson, D. J., Wang, S., Herrington, J., Graef, J., Newberry, K., Sivarao, D. V., Senapati, A., Bristow, L. J., Meanwell, N. A., ... Dzierba, C. (2019). Discovery of indole- and indazole-acylsulfonamides as potent and selective $\text{Na}_v1.7$ inhibitors for the treatment of pain. *Journal of medicinal chemistry*, 62(2), 831–856.
- Ma, R. S. Y., Kayani, K., Whyte-Oshodi, D., Whyte-Oshodi, A., Nachiappan, N., Gnanarajah, S., & Mohammed, R. (2019). Voltage gated sodium channels as therapeutic targets for chronic pain. *Journal of pain research*, 12, 2709–2722.
- Macfarlane, G. J., Beasley, M., Smith, B. H., Jones, G. T., & Macfarlane, T. V. (2015). Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *British journal of pain*, 9, 203–212.
- Machelska, H., & Celik, M. (2018). Advances in achieving opioid analgesia without side effects. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1388.
- Mackenbach, J. P., & Looman, C. W. (2013). Life expectancy and national income in Europe, 1900–2008: An update of Preston’s analysis. *International journal of epidemiology*, 42(4), 1100–1110.
- Mansfield, K. E., Sim, J., Jordan, J. L., & Jordan, K. P. (2016). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain*, 157(1), 55–64.
- Marciniec, K., Pawełczak, B., Latocha, M., Skrzypek, L., Maciążek-Jurczyk, M., & Boryczka, S. (2017). Synthesis, anti-breast cancer activity, and molecular docking study of a new group of acetylenic quinolinesulfonamide derivatives. *Molecules*, 22(1), 30.

- Markowicz-Piasecka, M., Huttunen, K. M., Mateusiak, Ł., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2018). Sulfenamide and sulfonamide derivatives of metformin can exert anticoagulant and profibrinolytic properties. *Chemico-biological interactions*, 284, 126–136.
- Marques, S. M., Enyedy, É. A., Supuran, C. T., Krupenko, N. I., Krupenko, S. A., & Santos, M. A. (2010). Pteridine-sulfonamide conjugates as dual inhibitors of carbonic anhydrases and dihydrofolate reductase with potential antitumor activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(14), 5081–5089.
- Marquez de Prado, B., Hammond, D. L., & Russo, A. F. (2009). Genetic enhancement of calcitonin gene-related Peptide-induced central sensitization to mechanical stimuli in mice. *The journal of pain*, 10(9), 992–1000.
- Marsico, F., Paolillo, S., & Filardi, P. P. (2017). NSAIDs and cardiovascular risk. *Journal of cardiovascular medicine*, 18, e40–e43.
- Martins, C. C., Nörnberg, A. B., Lima, A. S., Alves, D., Luchese, C., Fajardo, A. R., & Wilhelm, E. A. (2025). Targeted delivery of a selenium-sulfa compound via cationic starch microparticles: Modulation of oxidative stress and pain pathways in fibromyalgia-like symptoms in mice. *International journal of biological macromolecules*, 286, 138334.
- Martone, R. L., Zhou, H., Atchison, K., Comery, T., Xu, J. Z., Huang, X., Gong, X., Jin, M., Kreft, A., Harrison, B., Mayer, S. C., Aschmies, S., Gonzales, C., Zaleska, M. M., Riddell, D. R., Wagner, E., Lu, P., Sun, S. C., Sonnenberg-Reines, J., Oganessian, A., ... Jacobsen, J. S. (2009). Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 331(2), 598–608.
- Martyna, G. J., Tobias, D. J., & Klein, M. L. (1994). Constant pressure molecular dynamics algorithms. *The journal of chemical physics*, 101(5), 4177–4189.
- Marvizón, J. C., Pérez, O. A., Song, B., Chen, W., Bunnett, N. W., Grady, E. F., & Todd, A. J. (2007). Calcitonin receptor-like receptor and receptor activity modifying protein 1 in the rat dorsal horn: localization in glutamatergic presynaptic terminals

- containing opioids and adrenergic α_2 receptors. *Neuroscience*, 148(1), 250–265.
- Mawla, I., Huang, Z., Kaplan, C. M., Ichesco, E., Waller, N., Larkin, T. E., Zöllner, H. J., Edden, R. A. E., Harte, S. E., Clauw, D. J., Mashour, G. A., Napadow, V., & Harris, R. E. (2023). Large-scale momentary brain co-activation patterns are associated with hyperalgesia and mediate focal neurochemistry and cross-network functional connectivity in fibromyalgia. *Pain*, 164(12), 2737–2748.
- Mayer, F., Gunawan, A. L., Tso, P., & Aponte, G. W. (2020). Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate release of substance P from TRPV1- and TRPA1-expressing sensory nerves. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 319(1), G23–G35
- Mayer, S. C., Kreft, A. F., Harrison, B., Abou-Gharbia, M., Antane, M., Aschmies, S., Atchison, K., Chlenov, M., Cole, D. C., Comery, T., Diamantidis, G., Ellingboe, J., Fan, K., Galante, R., Gonzales, C., Ho, D. M., Hoke, M. E., Hu, Y., Huryn, D., Jain, U., ... Jacobsen, J. S. (2008). Discovery of begacestat, a Notch-1-sparing gamma-secretase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of medicinal chemistry*, 51(23), 7348–7351.
- Mazumder, T., Hasan, T., Ahmed, K. S., Hossain, H., Debnath, T., Jahan, E., Rahman, N., Rahman Shuvo, M. S., & Daula, A. F. M. S. U. (2022). Phenolic compounds and extracts from *Crotalaria calycina* Schrank potentially alleviate pain and inflammation through inhibition of cyclooxygenase-2: An in vivo and molecular dynamics studies. *Heliyon*, 8(12), e12368.
- McWilliams, K., & Fallon, M. (2013). Fast-acting fentanyl preparations and pain management. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 106(10), 887–890.
- Meldrum, M. L. (2003). A capsule history of pain management. *JAMA*, 290(18), 2470–2475.
- Mercer Lindsay, N., Chen, C., Gilam, G., Mackey, S., & Scherrer, G. (2021). Brain circuits for pain and its treatment. *Science translational medicine*, 13(619), eabj7360.

- Merskey, H., Loeser, J. D., & Dubner, R. (2005). *The paths of pain, 1975–2005*. IASP Press.
- Metwally, N. H., & Mohamed, M. S. (2020). New imidazolone derivatives comprising a benzoate or sulfonamide moiety as anti-inflammatory and antibacterial inhibitors: Design, synthesis, selective COX-2, DHFR and molecular-modeling study. *Bioorganic chemistry*, 99, 103438.
- Micó, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E., & Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends in pharmacological sciences*, 27, 348–354.
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population based studies. *British journal of anaesthesia*, 123, e273–e283.
- Minett, M. S., Falk, S., Santana-Varela, S., Bogdanov, Y. D., Nassar, M. A., Heegaard, A. M., & Wood, J. N. (2014). Pain without nociceptors? Nav1.7-independent pain mechanisms. *Cell reports*, 6(2), 301–312.
- Mishra, C. B., Kumari, S., Angeli, A., Monti, S. M., Buonanno, M., Tiwari, M., & Supuran, C. T. (2017). Discovery of benzenesulfonamides with potent human carbonic anhydrase inhibitory and effective anticonvulsant action: design, synthesis, and pharmacological assessment. *Journal of medicinal chemistry*, 60(6), 2456–2469.
- Moeker, J., Peat, T. S., Bornaghi, L. F., Vullo, D., Supuran, C. T., & Poulsen, S. A. (2014). Cyclic secondary sulfonamides: unusually good inhibitors of cancer-related carbonic anhydrase enzymes. *Journal of medicinal chemistry*, 57(8), 3522–3531.
- Mohamed, K. O., Nissan, Y. M., El-Malah, A. A., Ahmed, W. A., Ibrahim, D. M., Sakr, T. M., & Motaleb, M. A. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of some novel sulfonamide derivatives as apoptosis inducers. *European journal of medicinal chemistry*, 135, 424–433.
- Mondal, S., & Malakar, S. (2020). Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: Recent advances. *Tetrahedron*, 76(48), 131662.
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2012). Amitriptyline

- for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD008242.
- Moran M. M. (2018). TRP channels as potential drug targets. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 58, 309–330.
- Moreno, A. M., Alemán, F., Catroli, G. F., Hunt, M., Hu, M., Dailamy, A., Pla, A., Woller, S. A., Palmer, N., Parekh, U., McDonald, D., Roberts, A. J., Goodwill, V., Dryden, I., Hevner, R. F., Delay, L., Gonçalves Dos Santos, G., Yaksh, T. L., & Mali, P. (2021). Long-lasting analgesia via targeted in situ repression of Nav1.7 in mice. *Science translational medicine*, 13(584), eaay9056.
- Morgan, M. M., & Christie, M. J. (2011). Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *British journal of pharmacology*, 164, 1322.
- Mula, M., Pini, S., & Cassano, G. B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: A critical review of the evidence. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27(3), 263–272.
- Murphy, P. (2007). Somatic pain. In R. Schmidt & W. Willis (Eds.), *Encyclopedia of pain* (pp. 2190–2191). Springer.
- Mutahir, S., Jończyk, J., Bajda, M., Khan, I. U., Khan, M. A., Ullah, N., Ashraf, M., Qurat-Ul-Ain, S., Riaz, S., & Hussain, M. Y. (2016). Novel biphenyl bis-sulfonamides as acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic chemistry*, 64, 13–20.
- Nagi, S. S., Marshall, A. G., Makdani, A., Jarocka, E., Liljencrantz, J., Ridderström, M., Shaikh, S., O'Neill, F., Saade, D., Donkervoort, S., Foley, A. R., Minde, J., Trulsson, M., Cole, J., Bönnemann, C. G., Chesler, A. T., Bushnell, M. C., McGlone, F., & Olausson, H. (2019). An ultrafast system for signaling mechanical pain in human skin. *Science advances*, 5(7), eaaw1297.
- Nirogi, R., Ieni, J., Goyal, V. K., Ravula, J., Jetta, S., Shinde, A., Jayarajan, P., Benade, V., Palacharla, V. R. C., Dogiparti, D. K., Jasti, V., Atri, A., & Cummings, J. (2022a). Effect of masupirdine (SUVN-502) on cognition in patients with moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, phase 2, proof-of-

- concept study. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 8(1), e12307.
- Nirogi, R., Jayarajan, P., Benade, V., Shinde, A., Goyal, V. K., Jetta, S., Ravula, J., Abraham, R., Grandhi, V. R., Subramanian, R., Pandey, S. K., Badange, R. K., Mohammed, A. R., Jasti, V., Ballard, C., & Cummings, J. (2022b). Potential beneficial effects of masupirdine (SUVN-502) on agitation/aggression and psychosis in patients with moderate Alzheimer's disease: Exploratory post hoc analyses. *International journal of geriatric psychiatry*, 37(10),
- Niu, X., Bai, L., Sun, Y., Wang, S., Cao, J., Sun, C., Wang, Z., Xu, H., Gan, S., Fan, G., Huang, W., Gu, C., Yin, B., Bai, G., Xu, X., & Zhang, M. (2019). Disruption of periaqueductal grey-default mode network functional connectivity predicts persistent post-traumatic headache in mild traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(3), 326–332.
- Niu, X., Bai, L., Sun, Y., Wang, Y., Bai, G., Yin, B., Wang, S., Gan, S., Jia, X., & Liu, H. (2020). Mild traumatic brain injury is associated with effect of inflammation on structural changes of default mode network in those developing chronic pain. *The journal of headache and pain*, 21(1), 135.
- Oliveira, D. H., Sousa, F. S. S., Birmann, P. T., Alves, D., Jacob, R. G., & Savegnago, L. (2020). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of 4-(arylchalcogenyl)-1H-pyrazoles containing selenium or sulfur. *Pharmacological reports*, 72(1), 36–46.
- Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., & Foster, C. S. (2016). Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert opinion on drug safety*, 15, 457–465.
- Orr, P. M., Shank, B. C., & Black, A. C. (2017). The role of pain classification systems in pain management. *Critical care nursing clinics of North America*, 29(4), 407–418.
- Osteen, J. D., Herzig, V., Gilchrist, J., Emrick, J. J., Zhang, C., Wang, X., Castro, J., Garcia-Caraballo, S., Grundy, L., Rychkov, G. Y., Weyer, A. D., Dekan, Z., Undheim, E. A., Alewood, P., Stucky, C. L., Brierley, S. M., Basbaum, A. I., Bosmans, F., King, G. F., & Julius, D. (2016). Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature*, 534(7608), 494–499.
- Ouyang, X., Su, M., Xue, D., Dong, L., Niu, H., Li, W., Liu, Y., Wang, K., & Shao, L.

- (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of acyl sulfonamide derivatives with spiro cycles as Nav1.7 inhibitors for antinociception. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 86, 117290.
- Ovung, A., & Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical reviews*, 13(2), 259–272.
- Özkay, Ü. D., & Can, Ö. D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacology biochemistry and behavior*, 109, 23–30.
- Park, J. F., & Luo, Z. D. (2010). Calcium channel functions in pain processing. *Channels*, 4, 510.
- Parker, M. F., Barten, D. M., Bergstrom, C. P., Bronson, J. J., Corsa, J. A., Deshpande, M. S., Felsenstein, K. M., Guss, V. L., Hansel, S. B., Johnson, G., Keavy, D. J., Lau, W. Y., Mock, J., Prasad, C. V., Polson, C. T., Sloan, C. P., Smith, D. W., Wallace, O. B., Wang, H. H., Williams, A., ... Zheng, M. (2007). N-(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-N-alkyl-arylsulfonamides as gamma-secretase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(16), 4432–4436.
- Parsells Kelly, J., Cook, S. F., Kaufman, D. W., Anderson, T., Rosenberg, L., & Mitchell, A. A. (2008). Prevalence and characteristics of opioid use in the US adult population. *Pain*, 138(3), 507–513.
- Patetsos, E., & Horjales-Araujo, E. (2016). Treating chronic pain with SSRIs: What do we know? *Pain research and management*, 2016, 1–17.
- Pattinson, K. T. S. (2008). Opioids and the control of respiration. *British journal of anaesthesia*, 100, 747–758.
- Paul, A. K., Smith, C. M., Rahmatullah, M., Nissapatorn, V., Wilairatana, P., Spetea, M., Gueven, N., & Dietis, N. (2021). Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1091.
- Peerzada, M. N., Khan, P., Ahmad, K., Hassan, M. I., & Azam, A. (2018). Synthesis, characterization and biological evaluation of tertiary sulfonamide derivatives of pyridyl-indole based heteroaryl chalcone as potential carbonic anhydrase IX inhibitors and anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 155,

- Pero, J. E., Rossi, M. A., Lehman, H. D. G. F., Kelly, M. J., 3rd, Mulhearn, J. J., Wolkenberg, S. E., Cato, M. J., Clements, M. K., Daley, C. J., Filzen, T., Finger, E. N., Grogan, Y., Henze, D. A., Jovanovska, A., Klein, R., Kraus, R. L., Li, Y., Liang, A., Majercak, J. M., Panigel, J., ... Layton, M. E. (2017). Benzoxazolinone aryl sulfonamides as potent, selective Na_v1.7 inhibitors with in vivo efficacy in a preclinical pain model. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(12), 2683–2688.
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Di Giovannandrea, R., Marzoli, F., Piccaro, G., Minosi, P., & Aloisi, A. M. (2016). Gender differences in pain and its relief. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 52(2), 184–189.
- Pinheiro, M. M., Bessa, S. O., Fingolo, C. E., Kuster, R. M., Matheus, M. E., Menezes, F. S., & Fernandes, P. D. (2010). Antinociceptive activity of fractions from *Couroupita guianensis* Aubl. leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 407–413.
- Pinheiro, M. M., Boylan, F., & Fernandes, P. D. (2012). Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: Evidence for the involvement of apigenin. *Life sciences*, 91(7–8), 293–300.
- Pinheiro, R. M., & Calixto, J. B. (2002). Effect of the selective COX-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib in rat acute models of inflammation. *Inflammation research*, 51(12), 603–610.
- Pitcher, M. H., Von Korff, M., Bushnell, M. C., & Porter, L. (2019). Prevalence and profile of high-impact chronic pain in the United States. *Journal of pain*, 20, 146–160.
- Potenzieri, A., Riva, B., Rigolio, R., Chiorazzi, A., Pozzi, E., Ballarini, E., Cavaletti, G., & Genazzani, A. A. (2020). Oxaliplatin-induced neuropathy occurs through impairment of haemoglobin proton buffering and is reversed by carbonic anhydrase inhibitors. *Pain*, 161(2), 405–415.
- Pountos, I., Georgouli, T., Bird, H., & Giannoudis, P. V. (2011). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prostaglandins, indications, and side effects. *International*

journal of interferon, cytokine and mediator research, 3, 19–27.

- Pratesi, D., Matassini, C., Goti, A., Angeli, A., Carta, F., Supuran, C. T., Spanevello, R., & Cardona, F. (2020). Glycomimetic based approach toward selective carbonic anhydrase inhibitors. *ACS medicinal chemistry letters*, 11(5), 727–731.
- Prescott, S. A., Ma, Q., & De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nature neuroscience*, 17(2), 183–191.
- Qi, X., Cui, K., Zhang, Y., Wang, L., Tong, J., Sun, W., Shao, S., Wang, J., Wang, C., Sun, X., Xiao, L., Xi, K., Cui, S., Liu, F., Ma, L., Zheng, J., Yi, M., & Wan, Y. (2022). A nociceptive neuronal ensemble in the dorsomedial prefrontal cortex underlies pain chronicity. *Cell reports*, 41(11), 111833.
- Queda, F., Calò, S., Gwizdala, K., Magalhães, J. D., Cardoso, S. M., Chaves, S., Piemontese, L., & Santos, M. A. (2021). Novel donepezil-arylsulfonamide hybrids as multitarget-directed ligands for potential treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(6), 1658.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen hepatotoxicity. *Seminars in liver disease*, 39, 221–234.
- Ramakrishna, K. K., Gunjan, S., Shukla, A. K., Pasam, V. R., Balaramnavar, V. M., Sharma, A., Jaiswal, S., Lal, J., Tripathi, R., Anubhooti, Ramachandran, R., & Tripathi, R. P. (2014). Identification of novel phenyl butenonyl C-glycosides with ureidyl and sulfonamidyl moieties as antimalarial agents. *ACS medicinal chemistry letters*, 5(8), 878–883.
- Raouf, M., Glogowski, A. J., Bettinger, J. J., & Fudin, J. (2017). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the influence of binding affinity (K_i) on analgesia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42, 513–517.
- Rashad, A. A., Jones, A. J., Avery, V. M., Baell, J., & Keller, P. A. (2014). Facile

- synthesis and preliminary structure-activity analysis of new sulfonamides against *Trypanosoma brucei*. *ACS medicinal chemistry letters*, 5(5), 496–500.
- Rey, R. (1995). *The history of pain* (L. E. Wallace, Trans.; J. A. Cadden & S. W. Cadden, Eds.). Harvard University Press.
- Rice, A. S., Smith, B. H., & Blyth, F. M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain*, 157(4), 791–796.
- Riditid, W., Sae-Wong, C., Reanmongkol, W. & Wongnawa, M. (2008). Antinociceptive activity of the methanolic extract of *Kaempferia galanga* Linn. in experimental animals. *Journal of ethnopharmacology*, 118(2), 225-230.
- Riegner, G., Posey, G., Oliva, V., Jung, Y., Mobley, W., & Zeidan, F. (2023). Disentangling self from pain: mindfulness meditation-induced pain relief is driven by thalamic-default mode network decoupling. *Pain*, 164(2), 280–291.
- Rishton, G. M., Retz, D. M., Tempest, P. A., Novotny, J., Kahn, S., Treanor, J. J., Lile, J. D., & Citron, M. (2000). Fenchylamine sulfonamide inhibitors of amyloid beta peptide production by the gamma-secretase proteolytic pathway: potential small-molecule therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of medicinal chemistry*, 43(12), 2297–2299.
- Risser, A., Donovan, D., Heintzman, J., & Page, T. (2009). NSAID prescribing precautions. *American family physician*, 80, 1371–1378.
- Ru, Q., Lu, Y., Saifullah, A. B., Blanco, F. A., Yao, C., Cata, J. P., Li, D. P., Tolia, K. F., & Li, L. (2022). TIAM1-mediated synaptic plasticity underlies comorbid depression-like and ketamine antidepressant-like actions in chronic pain. *The journal of clinical investigation*, 132(24), e158545
- Ruokolainen, O., Auvinen, J., Linton, S. J., Herrala, S., Eskola, P., Paananen, M., Korpelainen, R., & Karppinen, J. (2018). ÖMPSQ-Short Score and determinants of chronic pain: cross-sectional results from a middle-aged birth cohort. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 54(1), 34–40.
- Sabatowski, R., Schäfer, D., Kasper, S. M., Brunsch, H., & Radbruch, L. (2004). Pain treatment: A historical overview. *Current pharmaceutical design*, 10(7), 701–716.
- Sabt, A., Abdelhafez, O. M., El-Haggag, R. S., Madkour, H. M. F., Eldehna, W. M., El-

- Khriy, E. E. A. M., Abdel-Rahman, M. A., & Rashed, L. A. (2018). Novel coumarin-6-sulfonamides as apoptotic anti-proliferative agents: Synthesis, in vitro biological evaluation, and QSAR studies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33(1), 1095–1107.
- Sacramento, M., Reis, A. S., Martins, C. C., Luchese, C., Wilhelm, E. A., & Alves, D. (2022). Synthesis and evaluation of antioxidant, anti-edematogenic and antinociceptive properties of selenium-sulfa compounds. *ChemMedChem*, 17(4), e202100507.
- Sağlık, B. N., Osmaniye, D., Levent, S., Çevik, U. A., Çavuşoğlu, B. K., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Design, synthesis and biological assessment of new selective COX-2 inhibitors including methyl sulfonyl moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 209, 112918.
- Savas, M., Wester, V. L., Staufienbiel, S. M., Koper, J. W., van den Akker, E. L. T., Visser, J. A., van der Lely, A. J., Penninx, B. W. J. H., & van Rossum, E. F. C. (2017). Systematic evaluation of corticosteroid use in obese and non-obese individuals: A multi-cohort study. *International journal of medical sciences*, 14(7), 615–621.
- Sawant-Basak, A., Obach, R. S., Doran, A., Lockwood, P., Schildknecht, K., Gao, H., Mancuso, J., Tse, S., & Comery, T. A. (2018). Metabolism of a 5HT₆ Antagonist, 2-Methyl-1-(Phenylsulfonyl)-4-(Piperazin-1-yl)-1H-Benzo[d]imidazole (SAM-760): Impact of sulfonamide metabolism on diminution of a ketoconazole-mediated clinical drug-drug interaction. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 46(7), 934–942.
- Sawynok, J. (2005). Topical analgesics in neuropathic pain. *Current pharmaceutical design*, 11, 2995–3004.
- Scher, C., Meador, L., Van Cleave, J. H., & Reid, M. C. (2018). Moving beyond pain as the fifth vital sign and patient satisfaction scores to improve pain care in the 21st century. *Pain management nursing*, 19(2), 125–129..
- Schobert, R., Stehle, R., & Walter, H. (2008). Tipranavir analogous 3-sulfonylanilidotetronic acids: New synthesis and structure-dependent anti-HIV

- activity. *Tetrahedron*, 64(40), 9401–9407.
- Scholz, A. (2002). Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *British journal of anaesthesia*, 89(1), 52–61.
- Schrödinger, LLC. (2018). *Prime* (Schrödinger Release 2018-3). New York, NY, USA.
- Schrödinger, LLC. (2020a). *Maestro* (Version 10.6). New York, NY, USA.
- Schrödinger, LLC. (2020b). *LigPrep* (Version 3.8). New York, NY, USA.
- Schrödinger, LLC. (2020c). *Glide* (Version 7.1). New York, NY, USA.
- Schug, S. A., Garrett, W. R., & Gillespie, G. (2003). Opioid and non-opioid analgesics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 17, 91–110.
- Selinsky, B. S., Gupta, K., Sharkey, C. T., & Loll, P. J. (2001). Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry*, 40(17), 5172–5180.
- Seyfried, O., & Hester, J. (2012). Opioids and endocrine dysfunction. *British journal of pain*, 6, 17.
- Shao, S., Zheng, Y., Fu, Z., Wang, J., Zhang, Y., Wang, C., Qi, X., Gong, T., Ma, L., Lin, X., Yu, H., Yuan, S., Wan, Y., Zhang, H., & Yi, M. (2023). Ventral hippocampal CA1 modulates pain behaviors in mice with peripheral inflammation. *Cell reports*, 42(1), 112017.
- Sikandar, S., Minett, M. S., Millet, Q., Santana-Varela, S., Lau, J., Wood, J. N., & Zhao, J. (2018). Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain: A journal of neurology*, 141(4), 1028–1039.
- Simon, N., Rudjito, R., Moll, L., Sandor, K., Vazquez-Mora, J. A., Kurtović, Z., Kuliszkiewicz, A., Urbina, C. E. M., Arvidsson, S. D., Mendoza-Sánchez, E., López-Delgado, G. E., Luo, Q., Deng, Q., Martínez, A. M., Gerwien, J. G., Karila, P., Krishnan, V., Jiménez-Andrade, J. M., & Svensson, C. I. (2025). Characterisation of the antinociceptive effect of baricitinib in the collagen antibody-induced arthritis mouse model. *Annals of the rheumatic diseases*, 84(3), 421–434.

- Skolnick, P. (2022). Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology & therapeutics*, 233, 108019.
- Smith, B. H., Elliott, A. M., Chambers, W. A., Smith, W. C., Hannaford, P. C., & Penny, K. (2001). The impact of chronic pain in the community. *Family practice*, 18, 292–299.
- Sobanski, P., Krajnik, M., Shaqura, M., Bloch-Boguslawska, E., Schäfer, M., & Mousa, S. A. (2014). The presence of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors in human heart tissue. *Heart and vessels*, 29, 855–863.
- Stanos, S. P., & Galluzzi, K. E. (2013). Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgraduate medicine*, 125(Suppl. 1), 25–33.
- Stanos, S., Brodsky, M., Argoff, C., Clauw, D. J., D'Arcy, Y., Donevan, S., Gebke, K. B., Jensen, M. P., Lewis Clark, E., McCarberg, B., Park, P. W., Turk, D. C., & Watt, S. (2016). Rethinking chronic pain in a primary care setting. *Postgraduate medicine*, 128(5), 502–515.
- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 27(12), 507–511.
- Steeds, C. E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 34(2), 55–59.
- Supuran C. T. (2016). Carbonic anhydrase inhibition and the management of neuropathic pain. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(8), 961–968.
- Supuran, C. T. (2016). Carbonic anhydrase inhibition and the management of neuropathic pain. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(8), 961–968.
- Supuran, C. T., Casini, A., & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal research reviews*, 23(5), 535–558.
- Supuran, C. T., Casini, A., & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal research reviews*, 23(5), 535–558.
- Sureshkumar, B., Mary, Y. S., Resmi, K. S., Suma, S., Armaković, S., Armaković, S. J., Van Alsenoy, C., Narayana, B., & Sobhana, D. (2018). Spectroscopic characterization of hydroxyquinoline derivatives with bromine and iodine atoms

- and theoretical investigation by DFT calculations, MD simulations and molecular docking studies. *Journal of molecular structure*, 1167, 95–106.
- Suzuki, R., Morcuende, S., Webber, M., Hunt, S. P., & Dickenson, A. H. (2002). Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nature neuroscience*, 5(12), 1319–1326.
- Swift, R. (2011). The relationship between health and GDP in OECD countries in the very long run. *Health economics*, 20(3), 306–322.
- Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C., & Katz, J. (2002). Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*, 288(7), 857–861.
- Tanioku, T., Nishibata, M., Tokinaga, Y., Konno, K., Watanabe, M., Hemmi, H., Fukuda-Ohta, Y., Kaisho, T., Furue, H., & Kawamata, T. (2022). Tmem45b is essential for inflammation- and tissue injury-induced mechanical pain hypersensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(45), e2121989119.
- Taslimi, P., Işık, M., Türkan, F., Durgun, M., Türkeş, C., Gülçin, İ., & Beydemir, Ş. (2021). Benzenesulfonamide derivatives as potent acetylcholinesterase, α -glycosidase, and glutathione S-transferase inhibitors: biological evaluation and molecular docking studies. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 39(15), 5449–5460.
- Tassini, S., Sun, L., Lanko, K., Crespan, E., Langron, E., Falchi, F., Kissova, M., Armijos-Rivera, J. I., Delang, L., Mirabelli, C., Neyts, J., Pieroni, M., Cavalli, A., Costantino, G., Maga, G., Vergani, P., Leyssen, P., & Radi, M. (2017). Discovery of multitarget agents active as broad-spectrum antivirals and correctors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator for associated pulmonary diseases. *Journal of medicinal chemistry*, 60(4), 1400–1416.
- Tavares-Ferreira, D., Shiers, S., Ray, P. R., Wangzhou, A., Jeevakumar, V., Sankaranarayanan, I., Cervantes, A. M., Reese, J. C., Chameessian, A., Copits, B. A., Dougherty, P. M., Gereau, R. W., 4th, Burton, M. D., Dussor, G., & Price, T. J. (2022). Spatial transcriptomics of dorsal root ganglia identifies molecular

- signatures of human nociceptors. *Science translational medicine*, 14(632), eabj8186.
- Taylor, A., & McLeod, G. (2020). Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education*, 20(2), 34–41.
- Thach, T. D., Nguyen, T. M. T., Nguyen, T. A. T., Dang, C. H., Luong, T. B., Dang, V. S., Banh, K. S., Luc, V. S., & Nguyen, T. D. (2021). Synthesis and antimicrobial, antiproliferative and anti-inflammatory activities of novel 1,3,5-substituted pyrazoline sulphonamides. *Arabian journal of chemistry*, 14(11), 103408.
- Tillu, D. V., Gebhart, G. F., & Sluka, K. A. (2008). Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult. *Pain*, 136(3), 331–339.
- Tjolsen, A., Berge, O.-G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., & Hole, K. (1992). The formalin test: An evaluation of the method. *Pain*, 51(1), 5–17.
- Tobaldini, G., Sardi, N. F., Guilhen, V. A., & Fischer, L. (2019). Pain inhibits pain: An ascending-descending pain modulation pathway linking mesolimbic and classical descending mechanisms. *Molecular neurobiology*, 56(2), 1000–1013.
- Touska, F., Turnquist, B., Vlachova, V., Reeh, P. W., Leffler, A., & Zimmermann, K. (2018). Heat-resistant action potentials require TTX-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9. *The Journal of general physiology*, 150(8), 1125–1144.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27.
- Tu, Y., Fu, Z., Mao, C., Falahpour, M., Gollub, R. L., Park, J., Wilson, G., Napadow, V., Gerber, J., Chan, S. T., Edwards, R. R., Kaptchuk, T. J., Liu, T., Calhoun, V., Rosen, B., & Kong, J. (2020). Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nature communications*, 11(1), 3948.

- Turones, L. C., da Silva, D. P. B., Florentino, I. F., Martins, A. N., Almeida, D. S., Moreira, L. K. D. S., Silva, M. M. O., Machado, L. S., Oliveira, G. A. R., Lião, L. M., Dos Santos, F. C. A., Pavicic, M. F., Ehrenfeld, P., Menegatti, R., Costa, E. A., & Fajemiroye, J. O. (2025). Anti-inflammatory and antinociceptive effects of LQFM275 - A new multi-target drug. *International immunopharmacology*, 146, 113901.
- Ur Rehman, N., Al-Rashida, M., Tokhi, A., Ahmed, Z., Subhan, F., Abbas, M., Arshid, M. A., & Rauf, K. (2020). Analgesic and antiallodynic effects of 4-fluoro-n-(4-sulfamoylbenzyl) benzene sulfonamide in a murine model of pain. *Drug design, development and therapy*, 14, 4511–4518.
- Ur Rehman, N., Al-Rashida, M., Tokhi, A., Ahmed, Z., Subhan, F., Abbas, M., Arshid, M. A., & Rauf, K. (2020). Analgesic and antiallodynic effects of 4-fluoro-N-(4-sulfamoylbenzyl) benzene sulfonamide in a murine model of pain. *Drug design, development and therapy*, 14, 4511–4518.
- Verhamme, K. M. C., Sturkenboom, M. C. J. M., Stricker, B. H. C., & Bosch, R. (2008). Drug-induced urinary retention: Incidence, management and prevention. *Drug safety*, 31, 373–388.
- Verkhatsky, A., Butt, A., Li, B., Illes, P., Zorec, R., Semyanov, A., Tang, Y., & Sofroniew, M. V. (2023). Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 396.
- Viana, M. D. M., de Lima, A. A., da Silva Neto, G. J., da Silva, S. M. A., Leite, A. B., Dos Santos, E. C., Bassi, Ê. J., Campesatto, E. A., de Queiroz, A. C., Barreiro, E. J., Lima, L. M., & Alexandre-Moreira, M. S. (2022). LASSBio-596: a new pre-clinical candidate for rheumatoid arthritis? *Inflammation*, 45(2), 528–543.
- Von Korff, M., Scher, A. I., Helmick, C., Carter-Pokras, O., Dodick, D. W., Goulet, J., Hamill-Ruth, R., LeResche, L., Porter, L., Tait, R., Terman, G., Veasley, C., & Mackey, S. (2016). United States national pain strategy for population research: concepts, definitions, and pilot data. *The journal of pain*, 17(10), 1068–1080.
- Vrooman, B. M., & Youngren, K. M. (2022). Chronic pain management. In J. F. Butterworth IV, D. C. Mackey, & J. D. Wasnick (Eds.), *Morgan and Mikhail's*

- clinical anesthesiology* (7th ed., pp. 1071–1082). McGraw Hill.
- Vyvey M. (2010). Steroids as pain relief adjuvants. *Canadian family physician*, 56(12), 1295–e415.
- Wagstaff, A., & Van Doorslaer, E. (2000). Income inequality and health: What does the literature tell us? *Annual review of public health*, 21, 543–567.
- Wang, W., Zhang, L., Morlock, L., Williams, N. S., Shay, J. W., & De Brabander, J. K. (2019). Design and synthesis of tasin analogues specifically targeting colorectal cancer cell lines with mutant adenomatous polyposis coli (APC). *Journal of medicinal chemistry*, 62(10), 5217–5241.
- Wang, Y., Zhao, H., Brewer, J. T., Li, H., Lao, Y., Amberg, W., Behl, B., Akritopoulou-Zanze, I., Dietrich, J., Lange, U. E. W., Pohlki, F., Hoft, C., Hornberger, W., Djuric, S. W., Sydor, J., Mezler, M., Relo, A. L., & Vasudevan, A. (2018). De novo design, synthesis, and biological evaluation of 3,4-disubstituted pyrrolidine sulfonamides as potent and selective glycine transporter 1 competitive inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 61(17), 7486–7502.
- Waxman S. G. (2013). Painful Na-channelopathies: an expanding universe. *Trends in molecular medicine*, 19(7), 406–409.
- Webb, C. M., & Steeds, C. E. (2022). The anatomy and physiology of pain. *Clinics in integrated care*, 14, 100115.
- Weiss, M. M., Dineen, T. A., Marx, I. E., Altmann, S., Boezio, A., Bregman, H., Chu-Moyer, M., DiMauro, E. F., Feric Bojic, E., Foti, R. S., Gao, H., Graceffa, R., Gunaydin, H., Guzman-Perez, A., Huang, H., Huang, L., Jarosh, M., Kornecook, T., Kreiman, C. R., Ligutti, J., ... Fremeau, R. T., Jr (2017). Sulfonamides as selective Nav1.7 inhibitors: Optimizing potency and pharmacokinetics while mitigating metabolic liabilities. *Journal of medicinal chemistry*, 60(14), 5969–5989.
- Wharton, S., Raiber, L., Serodio, K. J., Lee, J., & Christensen, R. A. G. (2018). Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: A narrative review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and therapy*, 11, 427–438.

- Wichur, T., Pasieka, A., Godyń, J., Panek, D., Góral, I., Latacz, G., Honkisz-Orzechowska, E., Bucki, A., Siwek, A., Głuch-Lutwin, M., Knez, D., Brazzolotto, X., Gobec, S., Kołaczkowski, M., Sabate, R., Malawska, B., & Więckowska, A. (2021). Discovery of 1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-based multifunctional ligands targeting cholinesterases and 5-HT₆ receptor with anti-aggregation properties against amyloid-beta and tau. *European journal of medicinal chemistry*, 225, 113783.
- Więckowska, A., Kołaczkowski, M., Bucki, A., Godyń, J., Marcinkowska, M., Więckowski, K., Zaręba, P., Siwek, A., Kazek, G., Głuch-Lutwin, M., Mierzejewski, P., Bienkowski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Knez, D., Wichur, T., Gobec, S., & Malawska, B. (2016). Novel multi-target-directed ligands for Alzheimer's disease: Combining cholinesterase inhibitors and 5-HT₆ receptor antagonists. Design, synthesis and biological evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 63–81.
- Wong, C. H., Dey, P., Yarmush, J., Wu, W. H., & Zbuzek, V. K. (1994). Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesthesia and analgesia*, 79, 303–306.
- Wong, T. S., Li, G., Li, S., Gao, W., Chen, G., Gan, S., Zhang, M., Li, H., Wu, S., & Du, Y. (2023). G protein-coupled receptors in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 177.
- Wood, E., Solomon, E. D., & Hadland, S. E. (2023). Universal precautions for people at risk of opioid overdose in North America. *JAMA internal medicine*, 183(5), 401.
- Woolfe, G., & MacDonald, A. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 80(3), 300–307.
- Wu, Y. J., Guernon, J., Shi, J., Ditta, J., Robbins, K. J., Rajamani, R., Easton, A., Newton, A., Bourin, C., Mosure, K., Soars, M. G., Knox, R. J., Matchett, M., Pieschl, R. L., Post-Munson, D. J., Wang, S., Herrington, J., Graef, J., Newberry, K., Bristow, L. J., ... Dzierba, C. (2017). Development of new benzenesulfonamides as potent and selective Na_v1.7 inhibitors for the treatment of pain. *Journal of medicinal chemistry*, 60(6), 2513–2525.

- Xia, S. H., Hu, S. W., Ge, D. G., Liu, D., Wang, D., Zhang, S., Zhang, Q., Yuan, L., Li, Y. Q., Yang, J. X., Wu, P., Zhang, H., Han, M. H., Ding, H. L., & Cao, J. L. (2020). Chronic pain impairs memory formation via disruption of neurogenesis mediated by mesohippocampal brain-derived neurotrophic factor signaling. *Biological psychiatry*, 88(8), 597–610.
- Xie, R. G., Chu, W. G., Liu, D. L., Wang, X., Ma, S. B., Wang, F., Wang, F. D., Lin, Z., Wu, W. B., Lu, N., Liu, Y. Y., Han, W. J., Zhang, H., Bai, Z. T., Hu, S. J., Tao, H. R., Kuner, T., Zhang, X., Kuner, R., Wu, S. X., ... Luo, C. (2022). Presynaptic NMDARs on spinal nociceptor terminals state-dependently modulate synaptic transmission and pain. *Nature communications*, 13(1), 728.
- Yahiaoui, S., Hamidouche, K., Ballandonne, C., Davis, A., de Oliveira Santos, J. S., Freret, T., Boulouard, M., Rochais, C., & Dallemagne, P. (2016). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of multitarget-directed ligands with both serotonergic subtype 4 receptor (5-HT₄R) partial agonist and 5-HT₆R antagonist activities, as potential treatment of Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, 121, 283–293.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2164.
- Yanagidate, F., & Strichartz, G. R. (2007). Local anesthetics. In *Handbook of Experimental Pharmacology*, 177, 95–127.
- Yang, H., de Jong, J. W., Cerniauskas, I., Peck, J. R., Lim, B. K., Gong, H., Fields, H. L., & Lammel, S. (2021). Pain modulates dopamine neurons via a spinal-parabrachial-mesencephalic circuit. *Nature neuroscience*, 24(10), 1402–1413.
- Yang, S., Yang, F., Zhang, B., Lee, B. H., Li, B., Luo, L., Zheng, J., & Lai, R. (2017). A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain. *Science advances*, 3(8), e1700810.
- Yin, C., Liu, B., Li, Y., Li, X., Wang, J., Chen, R., Tai, Y., Shou, Q., Wang, P., Shao, X., Liang, Y., Zhou, H., Mi, W., Fang, J., & Liu, B. (2020). IL-33/ST2 induces

- neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain. *Theranostics*, 10(26), 12189–12203.
- Yin, J. B., Liang, S. H., Li, F., Zhao, W. J., Bai, Y., Sun, Y., Wu, Z. Y., Ding, T., Sun, Y., Liu, H. X., Lu, Y. C., Zhang, T., Huang, J., Chen, T., Li, H., Chen, Z. F., Cao, J., Ren, R., Peng, Y. N., Yang, J., ... Li, Y. Q. (2020). dmPFC-vlPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors. *The journal of clinical investigation*, 130(12), 6555–6570.
- Yorulmaz, N., Oltulu, O., & Eroğlu, E. (2018). Development of selective QSAR models and molecular docking study for inhibitory activity of sulfonamide derivatives against carbonic anhydrase isoforms II and IX. *Journal of molecular structure*, 1163, 270–279.
- Yu, K., Niu, X., & He, B. (2020). Neuromodulation management of chronic neuropathic pain in the central nervous system. *Advanced functional materials*, 30(37), 1908999.
- Yue, L., Ma, L. Y., Cui, S., Liu, F. Y., Yi, M., & Wan, Y. (2017). Brain-derived neurotrophic factor in the infralimbic cortex alleviates inflammatory pain. *Neuroscience letters*, 655, 7–13.
- Zafar, W., Sumrra, S. H., Ul Hassan, A., & Chohan, Z. H. (2023). A review on ‘sulfonamides’: Their chemistry and pharmacological potentials for designing therapeutic drugs in medical science. *Journal of coordination chemistry*, 76(5–6), 546–580.
- Zajdel, P., Kos, T., Marciniak, K., Satała, G., Canale, V., Kamiński, K., Hołuj, M., Lenda, T., Koralewski, R., Bednarski, M., Nowiński, L., Wójcikowski, J., Daniel, W. A., Nikiforuk, A., Nalepa, I., Chmielarz, P., Kuśmierczyk, J., Bojarski, A. J., & Popik, P. (2018). Novel multi-target azinesulfonamides of cyclic amine derivatives as potential antipsychotics with pro-social and pro-cognitive effects. *European journal of medicinal chemistry*, 145, 790–804.
- Zajdel, P., Marciniak, K., Maślankiewicz, A., Grychowska, K., Satała, G., Duszyńska, B., Lenda, T., Siwek, A., Nowak, G., Partyka, A., Wróbel, D., Jastrzębska-Więsek, M., Bojarski, A. J., Wesołowska, A., & Pawłowski, M. (2013). Antidepressant

- and antipsychotic activity of new quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole targeting serotonin 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇ and dopamine D₂/D₃ receptors. *European journal of medicinal chemistry*, 60, 42–50.
- Zajdel, P., Partyka, A., Marciniak, K., Bojarski, A. J., Pawlowski, M., & Wesolowska, A. (2014). Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole: novel antipsychotic agents?. *Future medicinal chemistry*, 6(1), 57–75.
- Zhang, H. Z., He, S. C., Peng, Y. J., Zhang, H. J., Gopala, L., Tangadanchu, V. K. R., Gan, L. L., & Zhou, C. H. (2017). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole-incorporated sulfonamide analogues. *European journal of medicinal chemistry*, 136, 165–183.
- Zhang, J., Chen, S. R., Zhou, M. H., Jin, D., Chen, H., Wang, L., DePinho, R. A., & Pan, H. L. (2022). HDAC2 in Primary Sensory Neurons Constitutively Restrains Chronic Pain by Repressing $\alpha 2\delta$ -1 Expression and Associated NMDA Receptor Activity. *The journal of neuroscience*, 42(48), 8918–8935.
- Zhang, M., Liu, J., Zhou, M. M., Wu, H., Hou, Y., Li, Y. F., Yin, Y., Zheng, L., Cai, J., Liao, F. F., Liu, F. Y., Yi, M., & Wan, Y. (2017). Anxiolytic effects of hippocampal neurosteroids in normal and neuropathic rats with spared nerve injury. *Journal of neurochemistry*, 141(1), 137–150.
- Zhang, Y., Qian, Z., Jiang, D., Sun, Y., Gao, S., Jiang, X., Wang, H., & Tao, J. (2021). Neuromedin B receptor stimulation of Cav3.2 T-type Ca²⁺ channels in primary sensory neurons mediates peripheral pain hypersensitivity. *Theranostics*, 11(19), 9342–9357.
- Zhang, Y., Wei, Y., Zheng, T., Tao, Y., Sun, Y., Jiang, D., & Tao, J. (2023). Adiponectin receptor 1-mediated stimulation of Cav3.2 channels in trigeminal ganglion neurons induces nociceptive behaviors in mice. *The journal of headache and pain*, 24(1), 117.
- Zheng, J., Jiang, Y. Y., Xu, L. C., Ma, L. Y., Liu, F. Y., Cui, S., Cai, J., Liao, F. F., Wan, Y., & Yi, M. (2017). Adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis contributes differentially to environmental enrichment combined with voluntary exercise in alleviating chronic inflammatory pain in mice. *The journal of*

neuroscience, 37(15), 4145–4157.

- Zhou, Y., Wang, C., Lan, X., Li, H., Chao, Z., & Ning, Y. (2021). Plasma inflammatory cytokines and treatment-resistant depression with comorbid pain: improvement by ketamine. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 200.
- Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., D'Andrea, F., Molinari, A. M., & Giugliano, D. (2002). Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804–809.
- Ziegler, K., Folkard, R., Gonzalez, A. J., Burghardt, J., Antharvedi-Goda, S., Martin-Cortecero, J., Isaías-Camacho, E., Kaushalya, S., Tan, L. L., Kuner, T., Acuna, C., Kuner, R., Mease, R. A., & Groh, A. (2023). Primary somatosensory cortex bidirectionally modulates sensory gain and nociceptive behavior in a layer-specific manner. *Nature communications*, 14(1), 2999.
- Zieglgänsberger, W. (2018). Substance P and pain chronicity. *Cell and tissue research*, 375, 227–241.
- Zimmer, Z., Fraser, K., Grol-Prokopczyk, H., & Zajacova, A. (2022). A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*, 163(9), 1740–1750.
- Zimmer, Z., Zajacova, A., & Grol-Prokopczyk, H. (2020). Trends in pain prevalence among adults aged 50 and older across Europe, 2004 to 2015. *Journal of aging and health*, 32, 1419–1432.

EKLER

EK 1. DENEY HAYVANI KULLANIM SERTİFİKASI

		Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU		
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI		
Sayın SAYED MANSOUR AHRARI		
04/04/2023 - 13/04/2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi HADYEK tarafından Eskişehir İlinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.		
Prof. Dr. Kubilay Uzuner HADYEK BAŞKANI	Prof. Dr. Kamil ÇOLAK Rektör	
		

EK 2. ETİK KURUL BELGESİ



T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 5 Dosya Kayıt No:23-24 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Yapılarında sülfonamid içeren bazı yeni bileşiklerin sentezi ve analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Ö.Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr.Öğr.Üy.Derya OSMANİYE,Sayed Mansur AHRARI
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c/[(Erkek/-216)S.Dawley/Erkek/96

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ö.Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 23-24 dosya kayıt no'lu ve "Yapılarında sülfonamid içeren bazı yeni bileşiklerin sentezi ve analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı etik kurul proje başvurusu Deney Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.
KARAR NO: 2023-24	KARAR TARİHİ: 14.06.2023

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	Birimi	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy.Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
		☐ Katıldı ☐ Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel:+90 222 335 05 80-3798 Faks:+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Sayed Mansour AHRARI

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu ve Mesleki Geçmişi:

- Lise : Lise Sertifikası, Mohammad Siddiq Shahid Lisesi, Mazar e Sharif (2012)
- Lisans : Belh Üniversitesi Eczacılık Lisansı (2017)
- Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enst. Farmakoloji A. D. (2022: devam ediyor)

Mesleki Deneyimi:

- 2014-2017: Belh Üniversitesi; 1 Ocak -2018'den Günümüze (1,1 yıl) Yer: Belh Üniversitesi Eczacılık Bölümü Belh Öğretmeni
- 2014- : Belh ilindeki Kadri Ali İbn Sana hastanesinde Alman ve Fransız profesörlerle dezenfektan inşaatı projesine katılım.(üç hafta)
- İş Unvanı: Jahan nema Eczanesi'nde eczacı olarak Süre: 1-Aralık-2018'den 2019'a kadar (1 yıl) Yer: Belh

Sertifikaları:

- İngilizce Dil Sertifikası,Lincoln merkezi Mazar e Sharif
- MS Office, Temel Ağ Oluşturma, Photoshop, Web Tasarımı sertifikası
- Hızlı Yazma İngilizce, Dari ve Küçük Peştuca
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi