



**YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN
OLASI ANTİNOŞİSEPTİF
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

İlker RAHAT

Eskişehir 2024

**YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN OLASI ANTİNOSESİPTİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İlker RAHAT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2024

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlker Rahat'ın “Yeni pirazolin türevlerinin olası antinosiseptif etkilerinin araştırılması” başlıklı tezi 30/07/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL	
Üye :	Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	

Prof. Dr. Saime ÖNCE
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN OLASI ANTİNOSESİPTİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İlker RAHAT

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2024

Danışman: Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL

Pirazolin, birbirine komşu iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Bu tez çalışmasında 12 adet orijinal pirazolin türevi bileşik (**3a-3l**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin olası antinosiseptif etkileri araştırılmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak kimyasal yapı aydınlatılması sağlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin farelerin motor aktiviteleri üzerine etkileri aktivitemetre testi ile incelenmiş; termal, mekanik ve kimyasal ağırlı uyarana karşı potansiyel antinosiseptif etkileri ise sıcak plaka, kuyruk daldırma, kuyruk sıkıştırma ve asetik asit kıvranma testleri ile değerlendirilmiştir.

Çalışmada seride yer alan moleküllerin hiçbirisi farelerin motor performansları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. 100 mg/kg dozda uygulanan **3i-3l** kodlu test bileşikler sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinde termal ve mekanik ağırlı uyarana karşı farelerin reaksiyon sürelerini artırmıştır. Bu durum maddelerin söz konusu etkilerini sırasıyla supraspinal ve spinal yollar aracılığıyla gerçekleştirdiklerine işaret etmiştir. **3h, 3j, 3l** kodlu bileşikler ise termal ağırlı uyarının uygulandığı kuyruk daldırma testinde spinal mekanizmalar aracılıklı antinoseptif etkinlik göstermiştir. Periferik analjezinin değerlendirildiği asetik asit testinde ise tüm bileşiklerin (**3a-3l**) deney hayvanlarının kıvranma sayılarını azalttığı görülmüştür. Elde edilen bu bulgular, pirazolin türevi test bileşiklerinin antinosiseptif etkinlik potansiyeline işaret eden önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemiştir. Ancak, ilaç adayı haline gelmesi için söz konusu pirazolin bileşiklerinin santral ve periferik aracılıklı etkilerinin mekanizmasının çeşitli *in vivo* ve *in siliko* yöntemler ile araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Pirazolin, Antinosiseptif, Sıcak plaka testi, Kuyruk daldırma testi, Kuyruk-sıkıştırma testi, Asetik asit kıvranma testi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF NEW PIRAZOLINE DERIVATIVES

İlker RAHAT

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School, July 2024

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL

Pyrazoline is a five-membered heterocyclic ring containing two adjacent nitrogen atoms. In this thesis study, 12 original pyrazoline derivatives (**3a-3l**) were synthesized and the possible antinociceptive effects of these compounds were investigated. The chemical structure was elucidated using ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopy methods. The effects of the synthesized compounds on the motor activities of mice were examined using the activity meter test; and the potential antinociceptive effects against thermal, mechanical and chemical painful stimuli were evaluated using hot plate, tail immersion, tail clip, and acetic acid writhing tests.

None of the molecules in the series in the study caused a significant change in the motor performance of mice. The test compounds coded **3i-3l**, administered at a dose of 100 mg/kg, increased the reaction times of the mice to thermal and mechanical painful stimuli in the hot plate and tail clip tests. This indicated that the substances exerted their effects via the supraspinal and spinal pathways, respectively. The compounds coded **3h**, **3j**, **3l** showed antinociceptive activity mediated by spinal mechanisms in the tail immersion test, in which thermal painful stimulus was applied. In the acetic acid test where peripheral analgesia was evaluated, it was observed that all compounds (**3a-3l**) reduced the number of writhings in the experimental animals. These findings supported the results of previous studies indicating the antinociceptive activity potential of pyrazoline derivative test compounds. However, in order to become drug candidates, the mechanism of centrally and peripherally mediated effects of these pyrazoline compounds should be investigated with various *in vivo* and *in silico* methods.

Keywords: Pyrazoline, Antinociceptive, Hot plate test, Tail immersion test, Tail clip test, Acetic acid induced writhing test

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans eğitim-öğretim hayatım sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak akademik ve mesleki bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan, araştırmacı, insancıl ve anlayışlı karakterine hayranlık duyduğum, çalışmalarım boyunca bana her zaman yol gösteren çok sevdiğim saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e,

Tez çalışmam esnasında her türlü sıkıntıda bana yol gösteren, bilgi, beceri ve tecrübeleriyle her daim yanımda olan, çok sevdiğim ve saygı duyduğum hocalarım, Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ile Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Tez çalışmam için gerekli olan test bileşiklerimi sentezleyen ve analizini yapan Doç. Dr. Derya OSMANİYE'ye,

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Öğr. Gör. Dr. Ümmühan KANDEMİR'e,

Çalışmalarında tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Cevşen YAZICI ile Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK'a,

Maddi ve manevi olarak her koşulda beni destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme,

Tez çalışmam süresince beni motive eden, her türlü sabrı ve fedakârlığı gösteren sevgili eşim Dilan EKER RAHAT'a ve bir gülüşüyle beni mutlu eden canım oğlum Karan RAHAT'a,

Sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

30/07/2024

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.

Ecz. İlker RAHAT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ağrının Tanımı	4
2.2. Ağrının Epidemiyolojisi.....	5
2.3. Ağrının Sınıflandırılması	5
2.3.1. Başlangıç süresine göre sınıflandırma.....	6
2.3.1.1. Akut ağrı.....	6
2.3.1.2. Kronik ağrı	7
2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma.....	7
2.3.2.1. Nosiseptif ağrı.....	7
2.3.2.2. Nöropatik ağrı.....	7
2.3.2.3. Deafferantasyon ağrısı.....	8
2.3.2.4. Reaktif ağrı.....	8
2.3.2.5. Psikojenik ağrı.....	9
2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma.....	9
2.3.3.1. Somatik ağrı.....	9
2.3.3.2. Visseral ağrı.....	9

İÇİNDEKİLER (DEVAM)

	<u>Sayfa</u>
2.3.3.3. <i>Sempatik ağrı</i>	9
2.3.3.4. <i>Periferal ağrı</i>	10
2.4. Ağrı Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi.....	10
2.4.1. Nosisepsiyonun periferik mekanizmaları.....	11
2.4.2. Omurilik seviyesinde nosisepsiyon mekanizmaları.....	13
2.4.3. Spinokortikal nosiseptif yollar.....	14
2.4.3.1. <i>Spinotalamik yolak</i>	15
2.4.3.2. <i>Spinoretiküler yolak</i>	15
2.4.3.3. <i>Spinomezensefalik yolak</i>	16
2.4.3.4. <i>Dorsal kolon yolağı</i>	16
2.4.3.5. <i>Spinohipotalamik yolak</i>	16
2.4.4. Nosiseptif Bilginin Kortikal Algılanması.....	17
2.5. Antinosiseptif İnici Yollar.....	17
2.6. Ağrının Farmakolojik Tedavisi.....	19
2.6.1. Opioid olmayan analjezikler.....	19
2.6.2. Opioid analjezikler.....	21
2.6.3. Analjezik adjuvan ilaçlar.....	22
2.6.3.1. <i>Antidepresan İlaçlar</i>	23
2.6.3.2. <i>Antikonvülsan İlaçlar</i>	23
2.6.3.3. <i>Lokal Anestezikler</i>	23
2.6.3.4. <i>Kortikosteroidler</i>	24
2.6.4. Yeni Gelişen Tedaviler.....	25
2.7. Pirazolin Türevi Bileşikler.....	25
2.7.1. Pirazolin türevi yeni antinosiseptif ajan geliştirme çalışmaları.....	29
3. GEREÇLER.....	32
3.1. Deney Hayvanları.....	32
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	32

İÇİNDEKİLER (DEVAM)

	<u>Sayfa</u>
3.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	33
4. YÖNTEMLER.....	34
4.1. Sentez Çalışmaları.....	34
4.1.1. N-(4-(3-(4-(süstitüe)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenil)asetamit sentezi (Yöntem A).....	34
4.1.2. N-(4-(1-Karbamotiyoil-5-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)asetamit sentezi (Yöntem B).....	34
4.1.3. Hedef bileşiklerin sentezi (Yöntem C).....	35
4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	35
4.3. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	35
4.4. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	36
4.5. Farmakolojik Çalışmalar.....	36
4.5.1. Kimyasal maddelerin uygulanması.....	36
4.5.2. Motor aktivite testleri.....	36
4.5.2.1. Aktivitemetre deneyleri.....	36
4.5.3. Antinosiseptif etki testleri.....	36
4.5.3.1. Sıcak plaka testi.....	36
4.5.3.2. Kuyruk daldırma testi.....	37
4.5.3.3. Kuyruk sıkıştırma testi.....	37
4.5.3.4. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi.....	38
4.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	38
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	39
5.1. Sentez Çalışmaları.....	39
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	40
5.3. Farmakolojik Çalışmalar.....	43
5.3.1. Motor aktivite testlerine ilişkin bulgular.....	43
5.3.1.1. Aktivitemetre deneyleri.....	43

İÇİNDEKİLER (DEVAM)

	<u>Sayfa</u>
5.3.2. Nosisepsiyon testlerine ilişkin bulgular.....	45
5.3.2.1. Sıcak plaka testi bulguları.....	45
5.3.2.2. Kuyruk daldırma testi bulguları.....	46
5.3.2.3. Kuyruk sıkıştırma testi bulguları.....	47
5.3.2.4. Kıvrınma testi bulguları.....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA	53
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	20
Tablo 2.2. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların siklooksijenaz selektivitelerine göre sınıflandırılması	20
Tablo 2.3. Opioidlerin etkinliklerine göre sınıflandırılması.....	22
Tablo 2.4. Pirazolin bazlı klinik olarak onaylanmış ve araştırma aşamasındaki yeni ilaçlar.....	27
Tablo 3.1. Araştırma kapsamında kullanılan cihaz ve malzemeler	32
Tablo 3.2. Araştırma kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ajanlar	33
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (3a-3l) listesi.....	40
Tablo 5.2. Bileşikler 3a-3l için analiz sonuçları.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Raj'a göre ağrı sınıflaması.....	6
Şekil 2.2. Akut ağrı mekanizması.....	11
Şekil 2.3. Ağrı duyusunun beyne iletimi	14
Şekil 2.4. Pirazolin halka sistemi.....	25
Şekil 4.1. N-(4-(3-(4-(süstitüe)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenil)asetamit bileşiğinin eldesi için reaksiyon denklemi.....	34
Şekil 4.2. 1H-pirazol türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi.....	34
Şekil 4.3. Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi.....	35
Şekil 5.1. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) uygulamalarının farelerin total aktivite sayıları üzerine etkisi.....	43
Şekil 5.2. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu ve test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) uygulamalarının farelerin total yürüme mesafeleri üzerine etkisi.....	44
Şekil 5.3. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi.....	45
Şekil 5.4. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi.....	46
Şekil 5.5. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi.....	47
Şekil 5.6. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin kıvranma sayıları üzerine etkisi.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
ANOVA	: Varyans analizi
COX	: Siklooksijenaz
GABA	: γ -Aminobutirik asit
IASP	: International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)
IL	: İnterlökin
MAO	: Monoamin oksidaz
MPE	: Maximum Possible Effect (Maksimum Olası Etki)
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NSAİİ	: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
PAG	: Periaquaduktal gri madde
SSS	: Santral sinir sistemi
TMS	: Tetrametilsilan
VEGFR	: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, birçok hastalıkta ortaya çıkan ve en sık görülen semptomlardan biri olmakla birlikte; vücudun zararlı uyarılara yanıt vermesini sağlayan koruyucu bir mekanizmadır. Tanımına bakıldığında, ağrının subjektif, duyuşsal ve emosyonel bir deneyim olduğu görülmektedir (Swieboda vd., 2013).

Ağrı süreci karmaşık bir olaydır ve yaşanan deneyim, uyarının şiddeti gibi uyararla ilişkili faktörlerin yanı sıra bireysel farklılıklara da bağlıdır. Vücudun çeşitli yerlerinde bulunan ağrı reseptörleri; mekanik, termal veya kimyasal uyarılara duyarlıdır. Noksiyöz bir stimulus tarafından bu nosiseptörler uyarıldığında, elektriksel bir sinyal oluşur. Bu impuls sinir lifleri tarafından omuriliğe ve ardından beyne iletilir ve ağrı algılanır (Garland, 2012; Swieboda vd., 2013).

Ağrının farmakolojik tedavisinde çok sayıda ilaç sınıfı yer almaktadır; bunlardan en sık kullanılanları, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), anti-inflamatuvar etkinliği düşük nonsteroidal yapıda bir ilaç olan asetaminofen ve opioidlerdir (Nalamachu, 2013). Bu ilaçların her biri farklı yan etkilere sahiptir ve değişen derecelerde etkinlik gösterir (Taneja vd., 2017). Genel olarak opioid analjezikler daha yüksek analjezik etki gücüne sahipken; asetaminofen daha hafif ağrılarda tercih edilebilmektedir. Asetaminofen kullanımı akut karaciğer yetmezliğine; çoğu NSAİİ gastrointestinal, kardiyovasküler ve üriner sistemi etkileyen ciddi komplikasyonlara; opioidler ise bilişsel ve motor bozukluklara ek olarak solunum depresyonuna neden olabilir. Opiodler ayrıca belirli hasta gruplarında önemli bir bağımlılık riskine de sahiptirler (Nalamachu, 2013).

Ağrı tedavisinde kullanılan yukarıda sözü edilen çeşitli analjezik ilaçların varlığına rağmen, ortaya çıkan istenmeyen etkiler bu ilaçların kullanımlarını kısıtlayabilmekte ve tedavinin başarısını düşürmektedir. Bu nedenle hem etkili hem de hem etki gücü yüksek hem de yan etkileri daha az analjezik moleküllerin keşfi için araştırmalar gerçekleştirilmekte ve bileşikler sentezlenmektedir.

Pirazolin halkası, birbirine komşu iki azot atomu bulunduran beş üyeli heterosiklik yapıdır. Heterosiklik isimlendirmeye göre, azot atomlarına 1 ve 2 şeklinde numara verilmektedir. Pirazolinlerin, endosiklik çift bağın yerine bağlı olarak tanımlanan üç tane tautomerik yapısı mevcuttur. Bu bileşikler; 4,5-dihidro-3H-pirazol, 4,5-dihidro-1H-pirazol ve 2,3-dihidro-1H-pirazol (sırasıyla 1-pirazolin, 2-pirazolin ve

3-pirazolin)'dür. En kararlı aynı zamanda yaygın izomer 2-pirazolin'dir (Shaaban vd., 2012; Matiadis ve Sagnou, 2020).

İlaç keşfinde pirazolin türevi bileşikler önemli bir yere sahiptir. Pirazolin halkası içeren bileşikler çeşitli biyolojik profil spektrumuna sahip yeni bileşiklerin geliştirilmesi ve ilaç tasarımı alanındaki vazgeçilmez rollerinden dolayı ilgi çekici bir heterosiklik bileşik sınıfını oluşturmaktadır (Nehra vd., 2020).

Pirazolin halka sistemi, günümüzde birçok farklı hastalıkta kullanılan müstahzarların yapısında yaygın olarak yer almaktadır (Kumar vd., 2009; Bhutani vd., 2015). Anti-inflamatuvar ilaçlar olarak kullanılan antipirin/fenazon, fenilbutazon, oksifenbutazon, ramifenazon ve famprofazon pirazolin halkası içeren ilaçlardandır (Kumar vd., 2016; Chavan ve Hosamani, 2018). Aminofenazon ve metamizol, antipiretik ve analjezik etki sağlamak için kullanılmaktadır (Rahman ve Sidhiqui, 2010; Ramadan vd., 2018). Diğer yandan edaravon, amyotrofik lateral skleroz (ALS) olarak adlandırılan motor nöron hastalığının tedavisinde klinik olarak kullanılan etkili bir ilaçtır (Kamogawa ve Sueishi, 2014). İbipinabant, klinikte seçici bir kannabinoid CB₁ reseptörü invers agonisti olarak kullanılan bir pirazolin türevidir (Chorvat vd., 2012). Aksitinib ise, metastatik renal hücreli karsinomun tedavisi için implante edilen pirazolin içeren seçici ikinci nesil vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) inhibitörüdür (Chen vd., 2013).

Literatürde kimyasal yapısında pirazolin halkası taşıyan bileşiklerin antikanser (Wang vd., 2013; Yang vd., 2013; Rathore vd., 2014), antikonvülzan (Özdemir vd., 2007b; Özdemir vd., 2008; Bhandari vd., 2013), anti-inflamatuvar (Aggarwal vd., 2013; Kharbanda vd., 2014), antidepresan (Rajendra Prasad vd., 2005; Kaplancıklı vd., 2010), antibakteriyel (Özdemir vd., 2007a; Sivakumar vd., 2010; Monga vd., 2014), antimalaryal (Acharya vd., 2010; Wanare vd., 2010), antifungal (Özdemir vd., 2010; Hassan, 2013), antiamibik (Bhat vd., 2009) aktivitelere sahip olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Diğer yandan pirazolin türevlerinin kolinesteraz (Altıntop vd., 2013; Mishra ve Sasmal, 2013), monoamin oksidaz (MAO) (Gökhan-Kelekçi vd., 2009; Karuppasamy vd., 2010; Sahoo vd., 2010), karbonik anhidraz (Khloya vd., 2015), aldoz redüktaz (Ovais vd., 2014), EGFR tirozin kinaz (Lv vd., 2011) enzimlerini inhibe ettikleri ve kannabinoid CB₁ ve CB₂ (Lange ve Kruse 2004; Lange vd., 2010) reseptörlerini bloke ettikleri gösterilmiştir.

Literatürde pirazolin halkası taşıyan bileşiklerin antinosiseptif etki gösterdiğine dair pek çok çalışmaya rastlamak mümkündür. Fareler üzerinde kuyruk daldırma testi ile yürütülen bir çalışmada sentezlenen pirazolin türevlerinin opioid mekanizmalar aracılığıyla antinosiseptif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Tabarelli vd., 2004). Godoy ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirazolin türevlerinin hem spinal serotonin reseptörleri hem de α_2 -adrenoseptörler aracılığıyla antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Godoy vd., 2004). 2009 yılında yapılan bir başka bir araştırmada ise, 1-[(benzoksazol/benzimidazol-2-il)tiyoasetil]pirazolin türevlerinin hem sıcak plaka hem asetik asit ile indüklenmiş kıvranma testinde önemli ölçüde analjezik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Kaplancıklı vd., 2009).

Söz konusu etkinliğe ilişkin yapılan bu çalışmalar ışığında, bu tez çalışmasında 12 yeni pirazolin türevi bileşiğin sentezlenmesi ve olası antinosiseptif etkinliklerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı sözcüğü; anlam olarak “ceza, işkence, intikam” kavramlarını içermektedir. Latince’deki adlandırması ise “poena” (pain) şeklindedir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP)’ne göre nosisepsiyon, “zararlı uyaranları kodlayan ve işleyen nöral mekanizmalar” olarak tanımlanırken ağrı, “gerçek doku hasarıyla bağlantılı istenmeyen duyuşal ve emosyonel deneyim” olarak tanımlanır. Ağrı, vücudu gerçek hasardan korumak için refleks ve bilinçli önleyici tepki üreten bir sinyaldir (Afridi vd., 2021).

IASP’nin güncel ağrı tanımı 1979 yılında, Taksonomi Alt Komitesi tarafından "Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasarla tanımlanan hoş olmayan duyuşal ve emosyonel deneyim" olarak tanımlanmıştır.

Yukarıdaki tanım, ağrı alanında çalışan profesyoneller tarafından büyük ölçüde kabul görmekte ve pek çok kuruluş tarafından benimsenmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda bu alanda çalışan bazı kişiler, ağrı alanındaki gelişmelerin, tanımın tekrar değerlendirilmesini gerektirdiğini öne sürerek değişiklikler önermişlerdir. Mevcut tanımı değerlendirmek ve bunların korunması veya değiştirilmesi gerekip gerekmediğine dair öneride bulunmak üzere 2018 yılında IASP tarafından kurulan ağrı alanında uzmanlığa sahip çok uluslu bir araştırma grubu, ağrı tanımının yeniden düzenlenmesini tavsiye etmiştir. Sonuçta ağrı tanımının "Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzeyen hoş olmayan duyuşal ve duygusal deneyim" olarak revize edilmesinin yanında aşağıdaki notların güncellenmesi önerilmiş ve öneri oy birliğiyle kabul edilmiştir.

- Ağrı biyolojik, sosyal ve psikolojik etkenlerden değişen seviyelerde etkilenen öznel bir tecrübedir.
- Nosisepsiyon ve ağrı kavramları farklı olgulardır. Ağrı, sadece duyuşal nöronlardaki aktivite ile tanımlanamaz.
- Kişiler, ağrı kavramını deneyimleyerek öğrenirler.
- Bir bireyin bir deneyimi ağrı şeklinde ifade etmesi saygıyla karşılanmalıdır.
- Ağrı, temel olarak adaptif bir görev üstlenmekle birlikte; işlevsellik ve ek olarak sosyal ve psikolojik iyilik hali üzerinde negatif etkiler yaratabilmektedir.

- Sözlü ifade, ağrının ifade edilmesi için yararlanılan çeşitli araçlardan sadece bir tanesi olup; iletişim kurulamaması, bir canlının ağrı çekme ihtimalini yok etmemektedir (Raja vd., 2020).

2.2. Ağrının Epidemiyolojisi

Sağlık kuruluşlarına en sık başvurulma nedeni olan akut ve kronik ağrı; toplum için klinik yönden ve maddi ve sosyal açıdan büyük bir yük teşkil etmektedir. Ağrının aylık prevalansının %1 ile %60 arasında olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ağrı diğer sağlık sorunlarına kıyasla yaşam kalitesi üzerinde en büyük olumsuz etkiye sahiptir. Ağrının yıllık maliyeti kalp hastalığı veya kanser maliyetinden daha fazla olmakla birlikte; ağrının toplam maliyetinin gayrisafi yurt içi hasılayı %3 arttırdığı tahmin edilmektedir (Henschke vd., 2015). Üstelik opioidlerin aşırı ve yanlış kullanımı, bağımlılık, depresyon, zayıf sosyal ilişkiler ve finansal zorluk gibi ağrı ile ilişkili ek durumlar hastaların ve ailelerin yükünü artırmaktadır (Dinakar ve Stillman, 2016).

İleri yaş, çoklu morbidite ve kronik ağrı arasında karmaşık bir karşılıklı ilişki bulunmaktadır. Artan yaşla birlikte çoklu morbidite de artmaktadır; bir hastanın yaşı ne kadar ilerlemişse, kronik ağrıyı tetikleyebilecek zararlı uyaranlara veya yaralanmalara maruz kalma olasılığı da o kadar artmaktadır (Mills vd., 2019). Diğer yandan, pediatrik ağrı insidansı ve prevalansı da gün geçtikçe artmaktadır. Baş, bel ve karın ağrısı çocuklarda en sık görülen ağrı şikayetleridir. Çocuklarda 1 yılda ortalama görülme sıklığı %22,4 iken; 1 ayda ortalama görülme sıklığı ise %22,9'dur (Fearon ve Hotopf, 2001; Gieteling vd., 2008; Henschke vd., 2015).

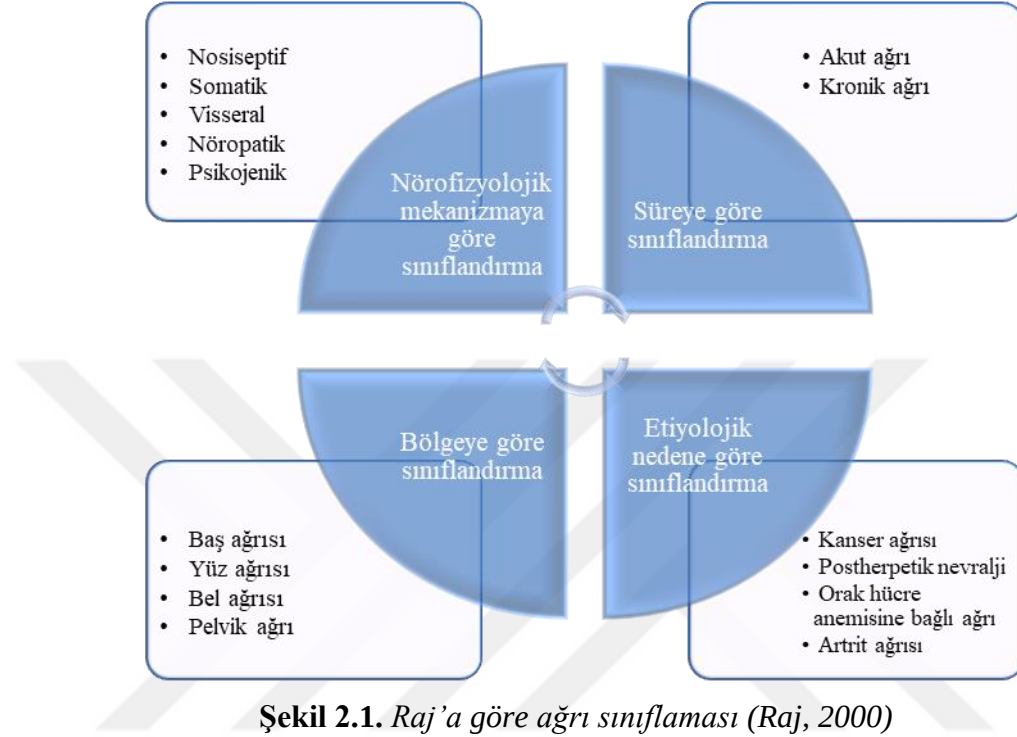
Kronik ağrı prevalansı, hem ABD'de (Dahlhamer vd., 2018) hem de Avrupa'da (Breivik vd., 2006) %20, Çin'de ise yaklaşık %30'dur (Yongjun vd., 2020). Bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerdeki prevalansa benzerdir (Jackson vd., 2015). Kronik ağrı, etkili, spesifik ve güvenli tedavilerin henüz geliştirilememiş olması nedeniyle dünya genelinde sorun teşkil etmeye devam etmektedir (Disease vd., 2018). Günlük aktiviteleri sıklıkla sınırlandıran kronik ağrının nüfusun %8'inde görüldüğü bilinmektedir (De Ridder vd., 2021).

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, birçok farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. En eskisi IASP tarafından eksen temelli gerçekleştirilendir. Bu sınıflandırmadaki beş eksenin oluşturulmasında;

hissedilen yer, etkilenen sistemler, oluşum süresi, şiddet, etiyoloji gibi faktörler rol oynamaktadır (Öngel, 2017).

Raj'a göre ise ağrı dört başlık altında incelenir (Şekil 2.1) (Raj, 2000).



Ağrıyı başlama süresine, altındaki nörofizyolojik mekanizmalara ve köken aldığı bölgeye göre de sınıflandırmak mümkündür (Türkoğlu, 1993).

2.3.1. Başlangıç süresine göre sınıflandırma

Ağrı, akut ve kronik ağrı olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.3.1.1. Akut ağrı

Akut ağrı, birkaç günden 12 haftaya kadar sürebilen bir ağrıdır. Ani bir doku hasarı ve hasarlanan bölgedeki nosiseptörlerin aktif olmasıyla tetiklenir. Bu ağrı tipi ile, uyarının yol açtığı doku hasarı arasında yer, zaman ve şiddet yönünden yakın ilişki mevcuttur (Loeser ve Melzack, 1999; Amaechi vd., 2021).

Akut ağrı, travma veya yaralanmaya verilen fizyolojik bir yanıttır. Ağrı, cerrahi müdahale sonrası sekonder gelişebileceği gibi; enfeksiyöz veya patolojik bir sürecin parçası da olabilir. Akut ağrı uyarımı, periferik ve merkezi eksitator yanıtlar olmak üzere iki ana mekanizma ile gerçekleşebilir (Moussa ve Ogle, 2022).

Akut ağrı nosiseptif özellik taşımakta ve uyaran ortadan kalktığında birkaç gün ya da hafta içerisinde sona ermektedir. Ancak tedavi edilemediği durumda ve üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde bu ağrının kronik ağrıya dönüşebildiği görülmektedir (Aydın, 2002).

2.3.1.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı, genellikle spesifik olmayan bel ağrısından fibromiyaljiye kadar çok çeşitli ağrılı durumlar için bir genel terim olarak kullanılır. Akut ağrı adaptif bir rol oynayabilirken, kronik ağrının büyük ölçüde klinik olarak uyumsuz olduğu, "iyileşmeyi ve onarımı ne koruduğu ne de desteklediği" kabul edilmektedir (Rahman vd., 2023).

Kronik ağrı, üç aydan daha uzun süre görülen veya tekrar eden ağrı olarak tanımlanır. Kronik ağrı sendromlarında ağrı tek veya en önemli şikâyet olabildiğinden özel tedavi ve bakım gerektirir (Treede vd., 2019). Dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklar en yaygın nedenleri arasındadır; ancak psikojenik faktörlerin kronik ağrı da önemli yeri vardır (Erdine, 1999).

2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma

Altında yatan nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı beş başlık içinde incelenebilir.

2.3.2.1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptif ağrı, keskin, ağrılı veya zonklayıcı olabilen ve vücut dokularının yaralanmasından kaynaklanan bir çeşit savunma mekanizmasıdır. Sinir sistemi dışı organlardaki özel ağrı reseptörlerinin algıladığı uyarılar, santral sinir sistemi (SSS)' ne iletilir ve hissedilir (Öngel, 2017; Kataria vd., 2024).

Nosiseptif ağrı, somatik nosiseptif ağrı ve visseral nosiseptif ağrı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Somatik nosiseptif ağrı, kas ve kemik dokulardan köken alır; ağrı ve zonklama hissi ile karakterizedir. Visseral nosiseptif ağrı ise kramp ve sıkışma hissi mevcuttur (Afridi vd., 2021).

2.3.2.2. Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı, periferik veya santral bir sinir ya da sinir grubunda hasar meydana geldiğinde oluşan ağrı tipidir. Nöropatik ağrı sıklıkla kanser kemoterapisi ve *diabetes mellitus* ile ilişkilidir (Hwang vd., 2003; Hebbes, 2016). Nöropatik ağrı; postherpetik nevralji, travmatik sinir hasarı, felç, omurilik hasarı ve multipl skleroz dahil çok çeşitli

etiyojileri kapsayan; doğrudan bir lezyon veya somatosensoriyel sistem bozukluğundan kaynaklanır (Attal, 2019).

Klinik olarak nöropatik ağrı semptom ve bulguları, pozitif ve negatif fenomenlerin kombinasyonu ile karakterize edilir. Pozitif fenomenler çeşitli ağrılı semptomları ve/veya karıncalanma, uyuşma gibi anormal ağrısız duyuları ifade etmektedir. Negatif fenomenler ise genellikle, lezyonun yerine bağlı olarak motor, kognitif gibi bozukluklarla birlikte ağrılı bölgedeki nörolojik duyu bozukluklarını içermektedir (Bouhassira, 2019).

Nöropatik ağrı, periferik nöropatik ve merkezi nöropatik ağrı olarak kategorize edilebilir. Periferik nöropatik ağrı; postherpetik nevralji, diyabetik nöropati ve kozalji gibi periferik sinir sisteminde ağrıya neden olan fonksiyon bozukluğu veya lezyon ile ilişkilidir. Merkezi nöropatik ağrı ise; talamik ağrı, felç sonrası ağrı ve omurilik hasarı sonrası ağrı gibi SSS'ndeki bir lezyon veya disfonksiyon ile bağlantılıdır.

Nöropatik ağrı aynı zamanda, uyarana bağlı ve uyarandan bağımsız olacak şekilde de sınıflandırılabilir. Uyarana bağlı ağrı; mekanik, termal veya kimyasal uyarımdan kaynaklanan hiperaljezi ve allodini belirtileriyle karakterizedir. Uyarandan bağımsız ağrı; zonklama, saplanma veya yakıcı olarak tarif edilmekle birlikte; kalıcı veya paroksizmal olabilir (Kerstman vd., 2013).

2.3.2.3. Deafferentasyon ağrısı

Deafferentasyon ağrısı, sinir sistemi hasarı yaşayan hastalarda ortaya çıkan olumsuz bir sonuçtur. Bu tür hastalar hiç zararlı dış uyaran olmamasına rağmen şiddetli spontan ağrı yaşarlar. Deafferentasyon ağrısı; omurilik hasarı, periferik sinir hasarı, brakial pleksus kopması ve uzuv amputasyonları sonrası gelişebilir. Beyindeki talamus hasarı da benzer bir belirtiye neden olur. Deafferentasyon ağrı sendromunun gelişmesinde, beyne gelen ağrı ile ilişkili bilgilerde kaybın sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu ağrının özellikle de ağrı, kaşıntı ve sert dokunma gibi somatosensör bilgileri ileten spinotalamik sistemin tahribatından kaynaklandığı düşünülmektedir (Hanakawa, 2012).

2.3.2.4. Reaktif ağrı

Reaktif ağrı, vücudun çeşitli olaylara reaksiyonu sonucu ortaya çıkan, motor veya sempatik afferentlerde refleks aktivasyon sonucu noziseptörlerin uyarılmasıyla meydana

gelen ağrı türüdür. Reaktif ağrıya örnekler; refleks sempatik distrofiler ve sürekli, künt, derin ve sızlayıcı özellikteki miyofasiyal ağrıdır (Erdine, 1999; Aydın, 2002).

2.3.2.5. Psikojenik ağrı

Psikiyatrik sorunlara sahip hastaların, deneyimledikleri gerginlik, korku ve huzursuzluk gibi hisleri vücutlarında gerçek bir doku hasarı varmış gibi ifade ettiği ağrı tipidir (Aydın, 2002; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

Psikojenik ağrıda ağrıya neden olabilecek organik bir patoloji söz konusu değildir ve bu ağrı çok şiddetli hissedilmektedir (Birket-Smith, 2001). Hastanın psikiyatrik açıdan tedavi edilmesi göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur (Raj, 2007).

2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma

Ağrı, kaynaklandığı bölgeye göre dört sınıfta incelenir.

2.3.3.1. Somatik ağrı

Somatik ağrı; somatik sinir lifleriyle taşınan, keskin, iyi lokalize edilen, ani başlangıçlı bir ağrı türüdür (Aydın, 2002). Çoğunlukla, deri, kas-iskelet sistemi ve eklemlerin zarar görmesi sonucu oluşur. Batma, sızlama, zonklama tarzında ortaya çıkarlar. Örnekleri arasında travma, kırık, çıkık kaynaklı ağrılar yer alır (Mirchandani, vd., 2011; Şentürk, 2018).

2.3.3.2. Visseral ağrı

İç organlardaki kimyasal ve mekanik değişikliklerinden sorumlu ağrı reseptörlerinin uyarımı sonucunda oluşan ağrı türüdür. Bağırsaklar, safra kesesi, mesane gibi organların gerilmesi ve buradaki iskemi sonucu açığa çıkan maddeler, ağrı sinyallerini başlatmada önemli rol oynar (Gebhart ve Bielefeldt, 2016). Karında ve göğüste hissedilen ağrı algısı ile karakterizedir. Özellikle uzun süreli olan, tekrarlayan ve spesifik bir patofizyolojik anormalliğe sahip olmayan visseral ağrıyı teşhis etmek zordur (Kraychete vd., 2017).

2.3.3.3. Sempatik ağrı

Sempatik sinir sisteminin dahil olduğu ya da tutulduğu ağrılardır. Genellikle yanma şeklinde hissedilmekle birlikte, hastalık geçtikten uzun süre sonra başlar ve şiddeti sürekli yükselir (Araç, 2010). Hastaların derileri soğuk ve hassastır. Sıcaklığın az olduğu ortamlarda ve gece vakti ağrı şiddetinde artma görülür. Ağrıya ek olarak kol

ve bacaklarda trofik bozukluklar görülebilir. Vasküler kökenli ağrılar, kozaljiler ve kompleks rejyonal ağrı sendromu sempatik ağrılara örnektir (Aydın, 2002).

2.3.3.4. Periferik ağrı

Kas, tendon ya da doğrudan periferik sinirlerden kaynaklanan ağrı türüdür (Aydın, 2002).

2.4. Ağrı Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrı, periferik ve SSS'ndeki karmaşık nörokimyasal süreçler sonucunda ortaya çıkar ve akut veya kronik bir seyir izler. Oluşum fizyolojisinde birden çok mekanizma yer alır.

Normal koşullarda, miyelinli A-δ ve miyelinsiz C sinir lifleri; sıcaklık, basınç ve kimyasal uyarıları algılar (Mizumura, 1997). Daha sonra Şekil 2.2.'de gösterildiği gibi dört temel aşama ile ağrının üst merkezlere iletimi gerçekleşir (Loeser vd., 2001; McMahon ve Koltzenburg, 2005);

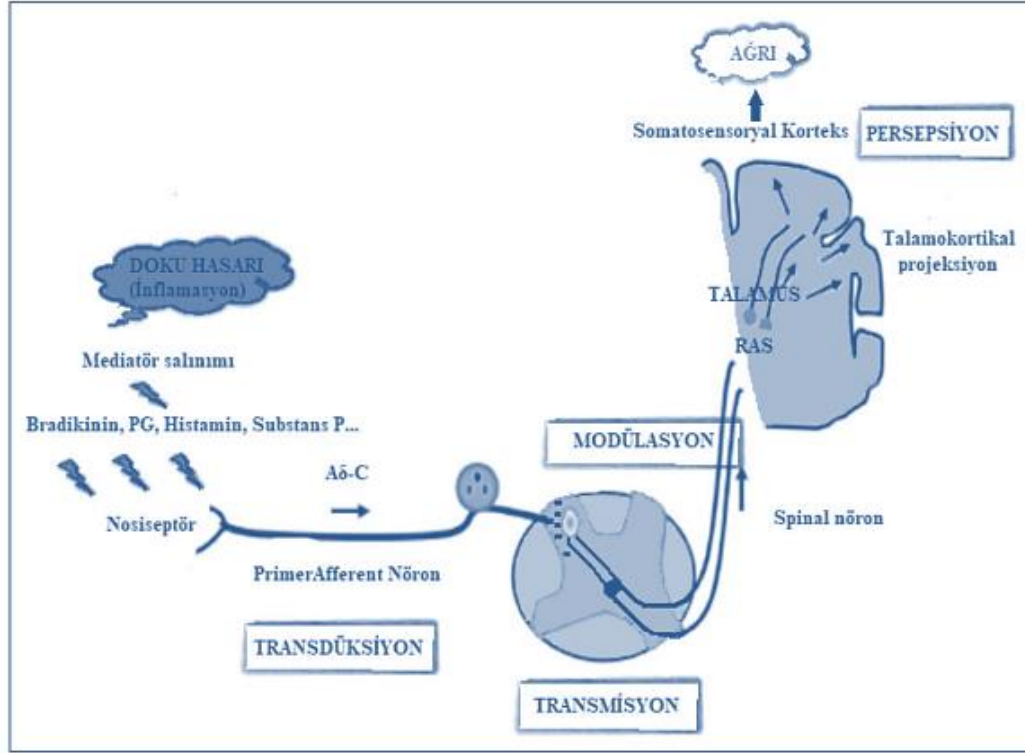
1) Transdüksiyon: Ağrı sinyallerinin işleme prosesinin ilk adımıdır ve nosiseptörlerin aktivasyonunu ve sensitizasyonunu içerir. Transdüksiyon, noksiyöz termal, mekanik veya kimyasal bir uyarandan gelen enerjiyi nosiseptörler aracılığıyla elektrik enerjisine (sinir impulsları veya sinyalleri) dönüştürülmesidir. Ağrı, periferik sinirlerin küçük çaplı primer afferent liflerindeki (C ve A-delta) impuls aktivitesi ile ilişkilidir.

2) Transmisyon: Nöral sinyallerin periferdeki transdüksiyon bölgesinden SSS'ne yayılması iletim olarak adlandırılır ve ağrı sinyallerinin işlenmesi sürecinde 2. aşamadır. Duyusal sinir impulsları (elektrik uyarılar) primer afferent nöron aksonları aracılığıyla omuriliğin dorsal boynuzuna iletilir ve sekonder afferent nöronlarda sinaps yapar. Periferden üretilen zararlı sinyaller çift primer afferent nosiseptif nöronlar (C ve A-δ lifleri) aracılığıyla dorsal boynuzda iletilir, buradan yükselen sinir aksonları kontralateral spinoalamik çekirdeklerde dolaşır ve talamusun ventral ve medial kısımlarındaki nöronlar üzerinde sinaps yaparak en son somatosensoriyel kortekse projekte olur (Nwonu, 2022).

3) Modülasyon: Modülasyon, ağrı sinyallerinin işlenmesindeki 3. aşamadır. Ağrı yolağındaki modülasyon, SSS eksitator ve inhibitör süreçler aracılığıyla gerçekleşir. Çıkıcı ve inici inhibitör süreçler sırasıyla ağrı algısını artırır veya baskılar. Üst merkezlere nosiseptif iletimin modülasyonu periferik, spinal ve supraspinal olmak üzere birçok seviyede gerçekleşir. Nöral modulator mekanizmalar doğası gereği inhibitördür.

ve ağrıyı hafifletmek amacıyla nosiseptif sinyaller tarafından aktive edilir (Millan, 2002; Latremoliere ve Woolf, 2009).

4) Persepsiyon: Supraspinal seviyeye ulaşan nosiseptif sinyallerin talamus ve kortekste işlenerek algılandığı süreçtir (Castañeda-Hernández ve Bach-y-Rita, 2003; Urch, 2007).



Şekil 2.2. Akut ağrı mekanizması (Reisli vd., 2021)

2.4.1. Nosisepsiyonun periferik mekanizmaları

Ağrı prosesindeki ilk adım, periferde nosiseptif duyuşal liflerdeki bir uyarının aksiyon potansiyeline dönüştürülmesidir. Bu uyarı, aksiyon potansiyeli eşiğine ulaşacak yeterli şiddette olduğunda, bir sinir impulsu oluşur. Bu impuls, primer afferent lif boyunca SSS'ne doğru iletilir. Uyarının şiddeti arttıkça, ek sinir lifleri ve sinir sisteminin daha fazla bölgesi devreye girer (Garland, 2012).

Primer afferent, bir prosesin hem periferik hem de merkezi aksone ayrıldığı psödonipolar bir nöronudur. Bu afferentlerin hücre gövdeleri, periferik sinir sisteminde dorsal kök ganglionlarında veya kranial kök ganglionlarında bulunur. Periferik akson, deri, kas, tendon veya ekleme giderek terminal liflere dallanır. Her terminal lif, bir somatosensoryel reseptör üzerinde sonlanır veya onu meydana getirir. Santral akson ise SSS'ne gider (Almeida vd., 2004).

Periferik somatosensoriyel lifler üç geniş sınıfta incelenir. Bunlardan ilki, hızlı iletim sağlayan miyelinli lifler olan A- α , A- β veya A- γ lifleridir. Bu lifler dokunma ve propriyosepsiyon ile ilişkilidirler. İkinci tip ise yavaş iletim sağlayan, kendi içinde iki çeşit olan, ince A- δ lifleridir. Bu liflerin bir kısmı yüksek bir uyarılma eşiğine sahiptir ve yalnızca yoğun mekanik uyarılara yanıt verir; bir kısmı ise aynı zamanda zararlı olan ya da olmayan sıcaklıklardaki uyarıya yanıt verir. A- δ liflerinin uçları uyarıldıkları türe göre termal veya mekanik nosiseptörler olarak adlandırılır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. A- δ liflerinin genellikle keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen ağrı hissi ile ilgili olduğu bilinmektedir. Üçüncü tip ise; ağrı algısında büyük rol oynayan, küçük, çok yavaş iletim yapan miyelinsiz C lifleridir. Polimodal özellik gösterirler ve noksiyöz mekanik, termal ve kimyasal iritan uyarılara yanıt verirler. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş hızda ileten miyelinsiz C lifleri, çoğunlukla gecikmiş, yanıcı ve inatçı ağrının hissedilmesinde görev alırlar (Watson, 1981a; Loeser ve Melzack, 1999; Erdine, 2000).

Ağrı hissi olarak bilinen nosisepsiyon çok sayıda hücre içi ve hücre dışı moleküler haberci tarafından yönetilir. Nosiseptörler, aktive edildiklerinde, A- δ terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salıverilen eksitatör bir aminoasit olan glutamat yoluyla bilgi iletirler (Dickenson, 1994; Heavner ve Willis, 2000). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde kısa ya da uzun süreli depolarizasyon oluşturabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-kapılı” Na/K iyonlarını açarak; uzun süreli depolarizasyon etkisini ise N-metil-D-aspartat (NMDA) kullanarak meydana getirir (Price vd., 1994). İnflamatuvar mediyatörler ayrıca nosiseptör aktivasyonunu daha fazla uyarmak için hasarlı bölgede de salgılanır. Bunlar peptitler (örn. bradikinin), nörotransmitterler (örn. serotonin), lipidler (örn. prostaglandinler) ve nörotrofinler (örn. sinir büyüme faktörü) gibi kimyasallardan oluşur. Bu moleküllerin nosiseptörleri uyarması veya aktivasyon eşiklerini düşürmesi sonucu, afferent sinyaller omuriliğin dorsal boynuzuna iletilir. Ayrıca, aktif nosiseptörlerin periferik uçtan nörotransmitterleri (örn. P maddesi) salıverdiği süreç olan nörojenik inflamasyonu da başlatırlar. Bunun sonucunda meydana gelen vazodilatasyon, proteinlerin ve sıvıların nosiseptör terminal ucunun yakınındaki hücre dışı boşluğa sızmasına yol açar; bu durum da bağışıklık hücrelerini uyarır. Tüm bu nörokimyasal değişiklikler nedeniyle A- δ ve C lifleri aktive olur (Apkarian vd., 2005; Garland, 2012).

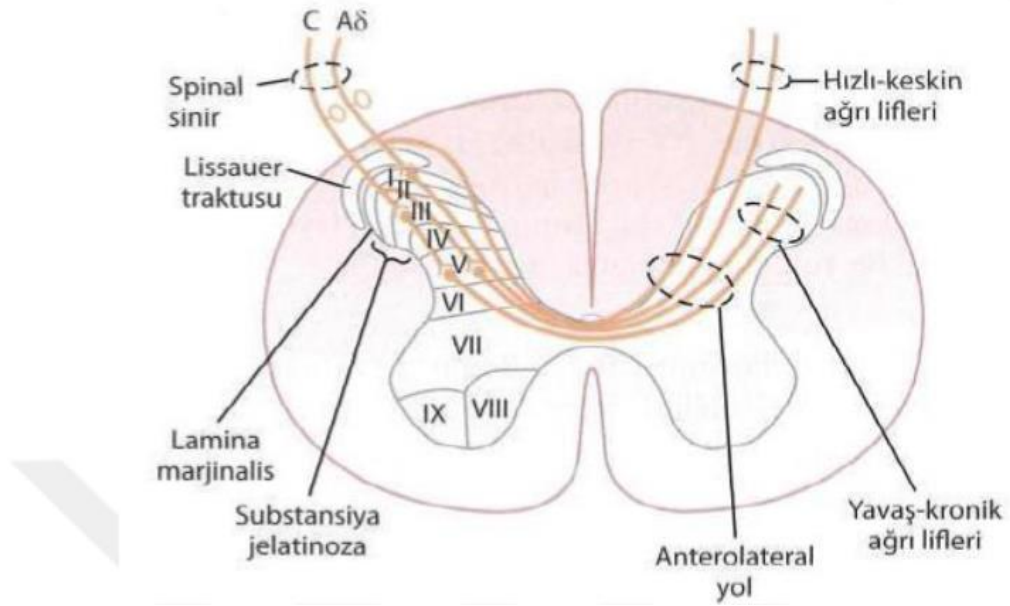
Nosiseptörler, doku hasarına neden olan bir uyaran olduğunda yanıt verir. Hasar görmüş dokulardan salınan ve aktif olarak ağrı oluşumuna yol açan maddeler arasında globulin ve protein kinaz bulunur. Araşidonik asit de doku hasarı sırasında salınır ve daha sonra nosiseptörlerden potasyum efluksunu engelleyen ve onları daha duyarlı hale getiren prostaglandinlere metabolize olur. Doku hasarında mast hücreleri stimüle edildiğinde histamin salıverilmesi de tetiklenir; histamin nosiseptörleri uyarır ve ağrıya yol açar. Benzer şekilde doku hasarı veya inflamasyon ile sinir büyüme faktörü tetiklenir; nosiseptörlerin yüzeylerindeki TrKa reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder. Ayrıca P maddesi ve kalsitonin geni ilişkili peptit salıverilir ve nosiseptörleri uyararak vazodilatasyona ve ödeme neden olur. Doku hasarı ayrıca serotonin, asetilkolin ve adenozin trifosfat salıverilmesine yol açar. Metabolizmanın artmasıyla birlikte laktik asit oluşumu da nosiseptörleri uyarır (Dinakar ve Stillman, 2016).

2.4.2. Omurilik seviyesinde nosisepsiyon mekanizmaları

Primer afferentin santral yapısı olan dorsal kök gangliyonundaki nöron gövdesi, kranial veya spinal bir sinirle birleşerek beyin sapı veya omuriliğe giriş yapar; orada sekonder somatosensoriyel nöron ile sinaps oluşturur. Rexed katmanı I ve II'ye gelen aksonlar glutamat, vazoaktif peptit, somatostatin, kalsitonin geniyle ilişkili peptid ve P maddesi gibi nörokimyasal maddeler salıverirler. Ardından omurilikteki nosiseptif nöronları aktive ederek glutamata serbest bırakabilir; bu da nöronları aktive eder ve sonuçta NMDA reseptörlerini glutamata karşı daha duyarlı hale getirebilir. Bu sürece "merkezi duyarlılaşma" adı verilir (Almeida vd., 2004). Ancak bu duyarlılığın oluşmasından önce aktive olmuş nosiseptör liflerinden gelen bilgi dorsal kök gangliyonlarında bulunan duyu hücreleri yoluyla omuriliğe iletilir. Dorsal kök ganglion liflerinin lateral bölümü, ağrı ve sıcaklık bilgisini taşıyan miyelinsiz ve küçük miyelinli aksonları içerir. Bu aksonlar Rexed lamina I, II ve IV'te sonlanır. Dorsal kök gangliyon liflerinin medyal bölümü ise esas olarak miyelinli aksonlardan bilgi taşır ve ipsilateral *nucleus gracilis* veya *nucleus cuneatus*'ta sonlanır (Watson, 1981b).

Ağrı sinyallerinin işlenmesindeki bir sonraki adım omurilikte gerçekleşir. Rexed, her bir laminanın işleviyle ilgili olan 10 lamina ya da katmana dayalı bir sınıflandırma önermiştir (Şekil 2.3.). Lamina I-IV, dış algı duyusu ile ilgilidir ve omuriliğin dorsal boynuzunu oluşturur. Bu laminalar ağrıyı işleyen ana katmanlardır. Rexed lamina I hücreleri (*nucleus posteromarginalis*) esas olarak noksiyöz ve termal uyarılara yanıt verir ve aksonları kontralateral spinotalamik yola katılır. Rexed lamina II (*substantia*

gelatinosa) da noksiyöz uyaranlara yanıt verir. Bu katmandaki aksonlar, duysal dorsal kök ganglion hücrelerinden ve inen dorsolateral fasikül liflerinden bilgi alır. Daha sonra Rexed lamina III ve IV'e aksonlar gönderirler (bu yola fasciculus proprius denir). Lamina II, yüksek miktarda P maddesi ve opiyat reseptörlerine sahiptir ve duysal girdinin modülasyonunda önemlidir. Bu nedenle, bu katman hangi duyu modelinin ağırlı olarak yorumlanacağını belirlemeye yardımcı olur. Lamina V ve VI çoğunlukla propriosepsiyonda rol oynar. Rexed lamina V nöronları, visseral organlardan nosiseptif bilgi taşıyan A- β , A- δ ve C aksonlarından bilgi alır. Bu katmandaki birçok hücre, kontralateral ve ipsilateral spinotalamik yollar aracılığıyla beyin sapına ve talamusa projekte olur. Lamina VII, kas iğciği ile orta beyin ve serebellum arasında bir geçiş görevi görür ve bir ara bölge olarak kabul edilebilir. Ayrıca, tüm visseral motor nöronlar lamina VII'de bulunur ve otonomik ganglionlardaki nöronları innerve eder. Lamina VIII-IX omuriliğin ventral boynuzunu oluşturur ve aksonları çoğunlukla çizgili kas veya iskelet kasını innerve eden α , β ve γ motor nöronları içerir. Lamina X ise merkezi kanalı çevreler ve nöroglia içerir (Babos vd., 2013).



Şekil 2.3. Ağrı duyusunun beyne iletimi (Guyton ve Hall, 2013)

2.4.3. Spinokortikal nosiseptif yollar

Duyusal bilgiyi periferden SSS'ne ileten çıkıcı yollar vardır. Dokunma hissi, basınç, titreşim ve propriyosepsiyon hakkında bilgi taşıyan lifler omuriliğin dorsal kolonu boyunca yükselerek gracile ve cuneate fasiküllerini oluştururlar. Hem somatik hem de visseral yapılardan ağrı, sıcaklık ve kaba dokunma bilgisi taşıyan sinirler lateral

spinotalamik yolak boyunca yükselir. Anterior spinotalamik yolak da ağrı, sıcaklık ve dokunma bilgisini beyin sapına ve diensefalona taşır (Babos vd., 2013).

2.4.3.1. Spinotalamik yolak

Spinotalamik yolak, omurilikten talamusa uzanan en önemli santral ağrı yollarından biridir. Bu yolak hem nosiseptif özellikteki uyarıları; hem de termal ve dokunsal uyarıları beynin üst merkezlerine iletmektedir. Anatomik olarak lateral spinotalamik yol ve anterior spinotalamik yol olmak üzere iki farklı bölgeden oluşmaktadır (Patestas ve Gartner, 2006).

Spinotalamik lifler, dorsal boynuzda yükselerek anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve omurilikte çagraz yapıp, talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Talamustan çıkan uzantılar da serebral kortekse giderek postsentral gyrus'ta sonlanır. Talamik hücreler daha sonra postsentral gyrus'un somatosensoriyel korteksine, insulaya ve diğer kortikal alanlara projeksiyon yapar (Dinakar ve Stillman, 2016).

2.4.3.2. Spinoretiküler yolak

Spinoretiküler yolak, spinotalamik yolağa benzer şekilde nosiseptif, termal ve dokunsal uyarıları talamusa ulaştırmaktadır (Dinakar ve Stillman, 2016). Spinoretiküler sistemin orijin aldığı hücreler dorsal boynuzun derin katmanları ve ventral boynuzun lamina VII ve VIII kısımlarına yerleşmiş bulunur (Willis ve Westlund, 1997). Aksonları miyelinlidir ve çoğunluğu orta hattı geçerek ventrolateral funikulusta spinotalamik liflerle iç içe geçerek yükselir. Bazı spinoretiküler yol aksonları spinotalamik yol nöronlarının kollateral dallarıdır. Hayvan çalışmaları, spinoretiküler yolun beyin sapındaki retiküler formasyonun çeşitli çekirdeklerinde sonlandığını göstermiştir. Spinoretiküler yolak; inisi ağrı modülasyonun kontrolünde, ağrının motivasyonel-duygusal komponentinde ve ağrı karşısında oluşan motor ve nörovejetatif tepkilerin kontrolünde rol oynar (Gulgun ve Watson, 2012).

Birçok retiküler nöron, öncelikli olarak noksiyöz uyaranlara yanıt verir. Bu durumun primer işlevsel önemi, beyin sapındaki otonomik merkezlere homeostatik değişikliklerin bildirilmesidir. Bununla birlikte; endojen analjezi sistemlerinin aktivasyonu ve motivasyonel-duygusal yanıtları tetikleyen bilginin aktarılması gibi diğer beyin sapı yanıtları açısından da büyük önem taşımaktadır (Willis ve Westlund, 1997).

2.4.3.3. Spinomezensefalik yolak

Spinomezensefalik yolak, orta beynin farklı alanlarında sonlanan birkaç projeksiyon sistemi içerir. Spinomezensefalik yolağın orijin aldığı hücreler daha yoğun olarak dorsal boynuzun lamina I ve IV-VI katmanında; bazıları da ventral boynuzda ve lamina X'te bulunmaktadır. Bazı hücreler, lateral talamusta sonlanan kollateraller verir. Spinomezensefalik projeksiyonlar, orta beyinde çeşitli çekirdeklere gerçekleşir. Bu liflerin sonlandığı bölgeler arasında, periakvaduktal gri madde (PAG), amigdala, beyin sapındaki rafe çekirdeği, parabrakiyal nukleus bulunur (Willis ve Westlund, 1997). Ağrının duygusal komponentinde spinomezensefalik liflerin rolü çok büyüktür. Bu yolağın antinosisseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri olan ve analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronların bulunduğu PAG'a bağlantı yapması, nosisepsiyonda önemli rolü olduğunu göstermektedir (Willis ve Westlund, 1997; Patestas ve Gartner, 2006; Macintyre vd., 2010).

2.4.3.4. Dorsal kolon yolağı

Dorsal kolon medial lemniscus yolu olarak da bilinen dorsal kolon yolağı; hassas dokunma duyusu farkındalığı, iki nokta ayrımı, bilinçli propriosepsiyon ve vibrasyon duyumlarıyla ilgilidir (Al-Chalabi, Reddy ve Alsalman, 2023). Dorsal kolon yolu lifleri, dorsal boynuzda lamina III'ten ve lamina X'in hemen lateralinden köken alır (Willis ve Westlund, 1997). Bu yol, omurilikte dorsal kolon boyunca ilerler ve beyin sapında medial lemniscus aracılığıyla iletilir. Filogenetik olarak, nispeten yeni bir yol olup; oldukça lokalize edilebilir ve ayırt edilebilir duyumları tanımaya ve iletmeye yarar (Al-Chalabi, Reddy ve Alsalman, 2023).

Dorsal kolon-medial lemniscus sisteminin, ağrının algılanmasında görev almadığı düşünülmese de; son klinik ve deneysel çalışmalar, dorsal kolon yolunun visseral nosisseptif bilgileri iletmeye önemli bir rol oynadığına işaret eden kanıtlar ortaya koymuştur. Birkaç klinik çalışma, omuriliğin orta hattı yakınında yükselen lifleri etkileyen küçük bir lezyonun, visseral organlarda oluşan kanserden muzdarip hastalarda ağrıyı önemli ölçüde hafiflettiğini ve analjezik gereksinimlerini azalttığını göstermiştir (Palecek, 2004).

2.4.3.5. Spinohipotalamik yolak

Spinohipotalamik yolak, temel olarak dorsal boynuzun derin kısımlarındaki hücreler ve lateral spinal nukleus'tan köken alıp hem medial hem de lateral

hipotalamusa projekte olan büyük bilateral bir yoldur. Diğer hücreler ise laminae I, VII ve X'te lokalize olmuştur. Gerçekleşen bazı spinal projeksiyonlar *nucleus accumbens* ve septal nukleusları innerve eder; bu da bu yolun ağrının motivasyonel yönleriyle de ilgili olduğunu düşündürmektedir (Willis ve Westlund, 1997). Spinohipotalamik yolak, motivasyonel-afektif sistemle benzer şekilde emosyonel ve otonomik regülasyona doğrudan dahil olabilir ve ayrıca nosiseptif refleks potansiyeline sahip olabilir (Hudson, 2000).

2.4.4. Nosiseptif Bilginin Kortikal Algılanması

Spinotalamik yolak afferentleri, omuriliğin dorsal boynuzunun dorsal marjinal nukleusunda sinaps yapar. Sekonder afferent aksonları omuriliğin ön beyaz komissüründe çapraz yapar ve lateral funikulusta spinotalamik yolağın lateral kısmını oluşturur. Bu nedenle, lateral spinotalamik yolaktaki sinirler köken aldıkları hücrelere ve temsil ettikleri vücut bölgesine kontralateraldir. Bu çapraz ikinci sıra aksonlar omurilikte ve beyin sapında spinotalamik yolak olarak yükselir. Beyin sapının retiküler formasyonunda veya orta beyin PAG kısmında sonlanabilirler veya diensefalona devam ederek talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde veya talamusun intralaminar çekirdeğinde sonlanırlar. Daha sonra, talamustan çıkan aksonlar (üçüncül aksonlar) ve parietal lobun postsentral girus ve posterior parasantral lobülünde sonlanır. Bunlar keskin ağrı hakkında bilgi alan birincil kortikal alanlardır ve ağrının doğru lokalizasyonuna olanak sağlarlar. İntralaminar çekirdek yapıları, donuk veya derin ağrı hissinin alınmasında rol oynayan *insula* ve *rostral singulat girus*'ta sona erer. Bu alanlar tipik olarak, daha uzun süreli ve ağrının emosyonel özellikleriyle ilişkili olan ve daha güçlü lokalize olabilen ağrı duyumlarından sorumludur (Millan, 1999).

2.5. Antinoseptif İnici Yolaklar

İnici ağrı yolaklarında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır. Periferik ve SSS'ndeki opioid reseptörlerinin; endorfin, enkefalin veya dinorfin gibi inisiyasyon modulator ağrı sistemi tarafından yönetilen endojen opiatlar veya kullanılan opiatlar tarafından uyarılması ağrı prosesinin ve analjezinin inhibisyonu ile sonuçlanır. GABA da ayrıca spinal nosiseptif nöronların azalan inhibisyonunu artırarak ağrı modülasyonunda rol oynamaktadır. İnisiyasyon yolağın terminalleri, *rostroventral medulla* ve diğer beyin sapı çekirdeklerinin yanı sıra, *nucleus tractus solitarius* ve parabrakiyal nukleus, dorsal retiküler nukleus, hipotalamus ve korteksten köken alır. Bunlar afferent lifler, dorsal

boynuzun projeksiyon nöronları ve internöronlar ile etkileşim halindedir. Bu bölgelerdeki eylem, nosiseptif bilginin PAG, talamus, hipotalamus, parabrakiyal çekirdekler, *nucleus tractus solitarius*, amigdala ve ikincil proseste rol oynayan diğer yapılara geçişini baskılar veya arttırır. Nosiseptif bilgiyi kortikolimbik bölgelere aktarırlar ve inisiyasyonun aktivitesini modüle etmek için diğer alanlarla etkileşim kurarlar (Dinakar ve Stillman, 2016).

İnisiyasyonun yolağındaki mekanizmalar 3 ana başlık altında açıklanabilir:

- Spinal inhibisyon: Omuriliğin dorsal boynuzunda presinaptik internöronlar aracılığıyla gerçekleşir. Omuriliğin dorsal boynuzunda birinci sıra nöronun santral ucundan eksitator nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salgılanmasını önleyen GABA, opioid peptitler ve glisin, sekonder nosiseptif nöronu eksitasyonunu da zayıflatırlar (Beaulieu ve Rice, 2008).
- Supraspinal inhibisyon: Supraspinal yolların en az üç kısmı mevcuttur Bunlar PAG'daki nöronlardan başlayan ve *medulla oblongata* retiküler formasyon'undaki *nucleus raphe magnus*'da sinaps yapan yolak; pons ve *medulla oblongata*'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki *nucleus reticularis gigantocellularis* ve *nucleus reticularis paragigantocellularis*'ten başlayan yolak ve *locus coeruleus*'tan inen noradrenerjik yolaktır. Bu yollar *substantia gelatinosa*'daki sinaptik etkilerini serbest bıraktıkları serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörlerle direkt ve oradaki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronları aktive ederek dolaylı olarak gerçekleştirebilirler. Ara nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler opioid reseptörler aracılığı ile presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yaparlar. Bu şekilde birincil nosiseptif nöronun sekonder nosiseptif nörona impuls aşırımını engellerler (Kayaalp, 2012).
- Periferik inhibisyon: Ağrının periferik inhibisyonu immün sistem-duyusal nöron etkileşimi ile meydana gelir. İnflamatuvar yanıtın ilk döneminde proinflamatuvar sitokinleri ortaya çıkaran bağışıklık hücreleri, geç dönemde analjezik mediyatörler üreterek analjeziye katkı sağlarlar. Periferik inhibisyonun oluşmasında interleukin (IL)-10, IL-4 ve IL-3 gibi anti-inflamatuvar sitokinler, opioid peptidler ve somatostatin rol oynar. Periferik analjezi, anti-inflamatuvar sitokinlerin proinflamatuvar sitokinlerin üretimlerini/salınımlarını inhibe etmesi ve siklooksijenaz (COX) enzim ürünlerini, sempatik aminleri, lökotrien B4'ü

azaltması sonucu inflamasyonun önlenmesi sonucu oluşur (Machelska ve Stein, 2000).

2.6. Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Ağrı tedavisinde klinikte kullanılmakta olan ilaçlar; opioid olmayan analjezikler, opioid analjezikler ve analjezik adjuvan ilaçlar olarak gruplandırılabilir. Ağrı kesici özellikteki ilaçlar, ağrının şiddeti göz önünde bulundurularak tek başına veya kombine halde kullanılabilirler. Oral, rektal, parenteral veya transdermal kullanımları mevcuttur.

2.6.1. Opioid olmayan analjezikler

Opioid olmayan analjezikler, hafif ve orta dereceli ağrıları hafifletmek için yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar reçetesiz olarak yaygın bir şekilde temin edilebilir ve düşük bağımlılık riskine sahiptir (Alorfi, 2023a).

Opioid olmayan analjezikler; aspirin, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİİ'ler, nonsteroidal yapıda olup anti-inflamatuvar etkinliği düşük olan asetaminofen ve topikal ajanlar olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılabilir (Ghlichloo ve Gerriets, 2023).

En yaygın kullanılan non-opioid analjezikler olan NSAİİ'ler; ağrı ve inflamasyondan sorumlu olan prostaglandinlerin üretimini engelleyerek çalışırlar (Pountos vd., 2011). Anti-inflamatuvar, antipiretik ve antiplatelet aktivite gibi çeşitli farmakolojik etkileri bulunmaktadır (Díaz-González ve Sánchez-Madrid, 2015). Sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimini engelleyerek inflamasyonu azaltmakla birlikte; vücut ısısını düzenleyen prostaglandinlerin üretimini bloke ederek ateşi düşürürler (Ziccardi vd., 2002; Bacchi vd., 2012; Alorfi, 2023b).

NSAİİ'ler, selektif ve non-selektif olarak temel olarak iki kategoride incelenebilir. Selektif NSAİİ'ler öncelikle COX-2 enzimlerini hedef alırken; non-selektif NSAİİ'ler hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini hedef alır (Green, 2001; Labianca vd., 2012). Seçici olmayanlara örnek olarak aspirin, ibuprofen ve naproksen; seçici NSAİİ'lere örnek olarak ise selekoksib verilebilir (Schug vd., 2003; Vane ve Botting, 2003; Risser vd., 2009). Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan başka bir opioid olmayan analjezik türü olan asetaminofen SSS'nde prostaglandin üretimini inhibe ederek çalışır. Asetaminofen, inflamasyonu azaltmada çok etkili olmamakla birlikte; hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (Botting, 2000; Blough ve Wu,

2011). Yan etki riski düşüktür ve genellikle diğer NSAİİ'lere alternatif olarak kullanılır (Alorfi, 2023a).

NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları ve COX selektiviteleri aşağıda yer almaktadır (Tablo 2.1, Tablo 2.2):

Tablo 2.1. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Kayaalp, 2012; Reisli vd., 2021)

Kimyasal sınıflandırma	İlaç
Salisilatlar	Aspirin, Diflunisal, Sodyum salisilat
Para-aminofenol türevleri	Asetaminofen
Pirazolon türevleri	Metamizol, Propifenazon
Fenilpropionik asit türevleri (profenler)	İbuprofen, Flurbiprofen, Naproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Deksketoprofen
Fenilasetik asit türevleri	Diklofenak, Ketorolak, Tolmetin
İndolasetik asit türevleri	İndometazin, Etodolak, Sulindak
Fenamik asit türevleri	Etofenamat, Mefenemik asit
Enolik asit türevleri	Meloksikam, Tenoksikam, Lornoksikam, Piroksikam
Koksibler	Selekoksib, Rofekoksib, Valdekoksib, Etorikoksib

Tablo 2.2. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların COX selektivitelerine göre sınıflandırılması (RxMedia Pharma®, 2022; Reisli vd., 2021)

Nonselektifler	COX-1 selektifler	COX-2 selektifler	COX-2 spesifikler	COX-3 selektifler
Naproksen				
Diklofenak	Aspirin	Meloksikam	Selekoksib	
İbuprofen	İndometazin	Tenoksikam	Rofekoksib	Parasetamol
Piroksikam	Flurbiprofen	Etodolak	Etorikoksib	Metamizol
Lornoksikam	Ketorolak	Nimesulid	Parekoksib	
Deksketoprofen			Lumorakoksib	
Ketoprofen				

Doğrudan cilde uygulanan daha yeni opioid olmayan bir analjezik sınıfı olan topikal ajanlar ise uygulama yerindeki ağrı sinyallerini bloke ederek çalışırlar. Kapsaisin krem ve diklofenak jel topikal ajanlara örnek verilebilir (Sawynok, 2005; Stanos ve Galluzi, 2013).

Opioid olmayan analjezikler, bazı hastalarda kullanımlarını sınırlayabilecek yan etkilere neden olabilir (Labianca vd., 2012). NSAİİ'lar dispepsi, bulantı, kusma ve peptik ülser gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilir (Bacchi vd., 2012). Ayrıca

akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliği gibi renal advers etkilere de neden olabildiği bilinmektedir. Bu nedenle böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Risser vd., 2009). Asetaminofen genellikle iyi tolere edilir, ancak aşırı dozda hepatotoksisiteye neden olabilir (Ramachandran ve Jaeschke, 2019). Topikal ajanlar ise cilt tahrişi, kaşıntı ve yanma gibi lokal yan etkilere neden olabilirken; deri yoluyla absorbe edildiklerinde ise gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi sistemik yan etkiler meydana gelebilir (Hengge vd., 2006).

2.6.2. Opioid analjezikler

Opioid analjezikler ağrı tedavisinde en güçlü ilaçlardır (Schug vd., 2003). Analjezi, sedasyon, öfori dahil olmak üzere bir dizi farmakolojik etki ortaya çıkarırlar. Opioid analjezikler uzun süreli kullanıldığında solunum depresyonu, gastrointestinal yan etkiler, hormonal değişiklikler, tolerans ve bağımlılığa neden olabilir (Paul vd., 2021; Kotlińska-Lemieszek ve Żylicz, 2022). Bu ilaçları alan hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi, güvenli ve etkili ağrı tedavisi sağlamak açısından önemlidir (Wood vd., 2023). Opioid analjeziklere örnek olarak morfin, oksikodon, hidroksidon, fentanil ve kodein verilebilir (Inoue ve Nomura, 2016; Alshehri vd., 2021). Bu ilaçlar yüksek bağımlılık riski taşıdığı için sadece reçete ile alınabilir (Katz, 2002; Inoue ve Nomura, 2016).

Opioid analjezikler; doğal opioidler, sentetik opioidler ve yarı sentetik opioidler olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılabilir. Doğal opioidler afyon haşhaşından elde edilirken, sentetik ve yarı sentetik opioidler laboratuvarda üretilmektedir. Doğal opioidlere örnek olarak morfin, kodein ve tebain verilebilir. Sentetik opioidlerin örnekleri arasında fentanil, metadon ve tramadol bulunur. Yarı sentetik opioidlere örnek olarak ise oksikodon, hidroksidon ve buprenorfin verilebilir (Kerrigan ve Goldberger, 2020; Skolnick, 2022).

Bu ilaçlar, vücudun çeşitli yerlerindeki opioid reseptörlerini hedef alarak ağrı algısını etkili bir şekilde azaltabilir ve orta ila şiddetli ağrıdan muzdarip hastalara rahatlatma sağlayabilir (Parsells Kelly vd., 2008). Opioidlerin öksürük kesici, ishal önleyici ve göz bebeğini daraltıcı etkileri vardır (Leibovici, 2020).

Opioidler, başlıca SSS olmak üzere opioid reseptörlerine bağlanma suretiyle etki gösterir (Tablo 2.3). Bu reseptörlerin aktive olması, nosiseptif nöronlar tarafından

salıverilen eksitator nörotransmitterlerin presinaptik salınımlarını ve postsinaptik cevabını engellemektedir (Reisli vd., 2021).

Tablo 2.3. *Opioidlerin etkinliklerine göre sınıflandırılması (Reisli vd, 2021)*

Agonistler	Parsiyel agonistler	Agonist-antagonistler	Antagonistler
Morfin			
Kodein			
Oksikodon			
Fentanil		Pentazosin	Nalokson
Sufentanil	Buprenorfin	Nalbufin	Naltrekson
Alfentanil		Butorfanol	
Remifentanil			
Meperidin			
Metadon			

Opioid analjezikler, bazı hastalarda kullanımlarını sınırlandırabilecek bir dizi yan etkiye sahiptir (Smith ve Bruckenthal, 2012; Stephan ve Parsa, 2016). En yaygın yan etkiler; sedasyon, baş dönmesi, konfüzyon, bağımlılık ve solunum depresyonu gibi SSS ile ilgili yan etkilere de neden olabilir (Machelska ve Celik, 2018; Alshehri, 2023). Solunum depresyonu hayatı tehdit edici olabilir ve opioid analjezik alan hastaların yakından izlenmesini gerektirir (Pattinson, 2008). Opioid analjezikler bulantı, kusma ve kabızlık gibi gastrointestinal yan etkilere de neden olabilir (Camilleri vd., 2017; Paul vd., 2021). İdrar retansiyonuna yol açabilir ve benign prostat hiperplazisi olan hastalarda semptomları şiddetlendirebilirler (Verhamme vd., 2008). Bu ajanlar ayrıca testosteron seviyelerinde azalma ve prolaktin seviyelerinde artış gibi hormonal değişikliklere de yol açabilir (Seyfried ve Hester, 2012). Opioid analjeziklerin uzun süreli kullanımı tolerans gelişmesine ve bağımlılığa neden olabilir (Morgan ve Christie, 2011). Aniden kesilmesi durumunda ise anksiyete, ajitasyon ve grip benzeri semptomlar gibi yoksunluk sendromları görülebilir (Pergolizzi vd., 2020; Wallace ve Papp, 2023).

2.6.3. Analjezik adjuvan ilaçlar

Adjuvan analjezikler, temelde başka hastalıkların tedavisinde kullanılan; ancak bazı ağrı türlerinde analjezik etkinlik gösteren ilaçlardır. Bu ilaçlar tek başına ya da ağrı için kullanılan ilaçların analjezik etkilerini artırmak, yan etkilerini azaltmak amacıyla kombine halde reçete edilebilirler (Khan vd., 2011; Eyigör ve Köken, 2017). Bu ilaçlar,

merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki nörotransmitterlerin ve iyon kanallarının aktivitesini modüle ederek çalışır. Yardımcı analjeziklere örnek olarak antidepresanlar, benzodiazepinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler verilebilir (Knotkova ve Pappagallo, 2007; Mitra ve Jones, 2012).

2.6.3.1. Antidepresan ilaçlar

Antidepresanlar, hem supraspinal hem de spinal seviyelerde sinaptik boşluktaki noradrenalin ve serotonin miktarını artırarak, inen inhibitör yolları güçlendirir ve ağrı algısında azalmaya yol açarlar (Dharmshaktu vd., 2012). Kronik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan amitriptilin ve nortriptilin gibi trisiklik antidepresanların diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve kronik bel ağrısı gibi durumlarda ağrı şiddetini azalttıkları bilinmektedir (Moore vd., 2012; Patetsos ve Horjales-Araujo, 2016). Fluoksetin ve paroksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin de fibromiyalji, kronik bel ağrısı ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrı durumlarının tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (Alorfi, 2022). Ancak bu ilaçlar ağız kuruluğu, sedasyon ve bilişsel bozukluk gibi yan etkilere neden olabilir (Raouf vd., 2017).

2.6.3.2. Antikonvülsan ilaçlar

Gabapentin ve pregabalin gibi antikonvülsanlar, nöropatik ağrının tedavisinde umut verici ajanlar olarak ortaya çıkmıştır (Durkin vd., 2010). Bu ilaçlar, SSS'ndeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivitesini modüle ederek çalışır; bu da eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltarak ve kronik ağrının oluşmasına ve devam etmesine neden olan nöron hipereksitabilitesini azaltarak ağrı algısını azaltmaya yardımcı olabilir (Park ve Luo, 2010; Zieglgänsberger, 2018). Ayrıca, antikonvülsanların kronik ağrılı hastalarda sık görülen komorbiditeler olan düşük uyku kalitesi, anksiyete ve depresyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Argoff, 2007; Mula vd., 2007). Klinik çalışmalar, postherpetik nevralji ve diyabetik nöropati, omurilik hasarı gibi çeşitli nöropatik ağrı durumlarında antikonvülsanların etkinliğini göstermiştir. Tüm bu olumlu etkilerinin yanında, bu ilaçlar sedasyon, baş dönmesi ve bilişsel bozukluk gibi yan etkilere de sebep olabilmektedir (Backonja, 2002; Jensen, 2002).

2.6.3.3. Lokal anestezikler

Lokal anestezikler, vücudun belirli bir bölgesindeki sinir uyarılarının iletimini bloke ederek geçici bir his kaybına ve ağrının azalmasına neden olurlar (Yanagidate ve Strichartz, 2007). Bu ilaçların temel etki mekanizması, sinir liflerindeki voltaj kapılı

sodyum kanallarının bloke edilmesidir (Scholz, 2002). Aksiyon potansiyellerinin oluşması ve yayılması için gerekli olan sodyum iyonlarının akışı önlenerek sinir uyarılarının iletimi etkili bir şekilde bloke edilir (Taylor ve McLeod, 2020).

Lokal anestezikler; topikal, intratekal, infiltrasyon ve sinir bloğu gibi çeşitli yollarla uygulanabilir. Lokal anesteziklerin nöropatik ağrı ve postherpetik nevralji gibi kronik durumların tedavisinde kullanımları bulunmaktadır (Casale vd., 2017). Kronik ağrıda kullanılan bu ilaçlara lidokain ve bupivakain örnek verilebilir (Deer vd., 2002). Lokal anesteziklerin etki başlangıcı ise kullanılan ilacın türüne, uygulama yoluna ve anestezi uygulanan dokunun özelliklerine bağlıdır (Mazoit ve Dalens, 2004).

Lokal anesteziklerin ağrı tedavisinde birçok avantajı bulunmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar hızlı bir etki başlangıcına sahiptirler ve etkileri nalokson gibi spesifik antidotların uygulanmasıyla tersine çevrilebilir (Bagshaw vd., 2015). Bununla birlikte, lokal anestezikler sistemik toksisite, alerjik reaksiyonlar ve sinir hasarı gibi yan etkilere de yol açabilmektedir. Sistemik toksisite, yanlılıkla yüksek dozda anestezik enjeksiyonu veya dar terapötik indeksli bir ilacın kullanılması nedeniyle ortaya çıkabilir (El-Boghdadly vd., 2018). Bu nedenle özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi komorbiditeleri olan hastalarda, lokal anesteziklerin seçiminde ve uygulanmasında çok dikkatli olunması gerekir (Gitman ve Barrington, 2018).

2.6.3.4. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, güçlü anti-inflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı çeşitli ağrı türlerinin tedavisinde fayda sağlamaktadır. Ağrıya neden olan maddelerin ve prostaglandinler, lökotrienler ve sitokinler gibi inflamatuvar aracılardan üretimini azaltırlar (Vyvey, 2010). Prednizon ve deksametazon, inflamatuvar ağrının tedavisinde kullanılan kortikosteroidler arasındadır.

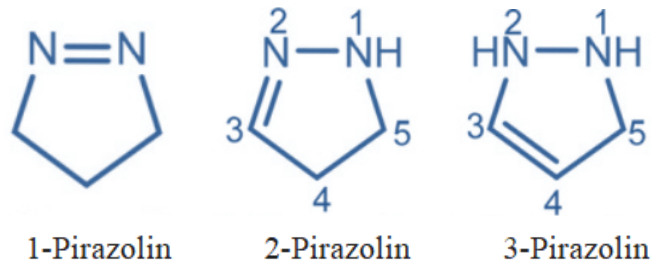
Kortikosteroidler, immünosüpresif etkilerinden dolayı otoimmün hastalıklarla ilişkili ağrılarda yarar sağlarlar (Coutinho ve Chapman, 2011). Romatoid artrit, osteoartrit ve çeşitli durumlarla ilişkili akut ve kronik ağrıların tedavisinde kullanımları bulunmaktadır (Arroll ve Goodyear-Smith, 2004; van der Goes vd., 2014). Yan etkileri arasında sıvı retansiyonu, hipertansiyon, kilo alımı, ruh hali değişiklikleri, gastrointestinal rahatsızlıklar (ülser, kanama vb.) gibi bir dizi etki bulunmaktadır (Brown ve Chandler, 2001; Wharton vd., 2018). Uzun süreli kullanımları osteoporoz, kas zayıflığı ve enfeksiyon riskinde artışa da yol açabilmektedir (Oray vd., 2016).

2.6.4. Yeni Gelişen Tedaviler

Ağrı tedavisinde nöromodülasyon, sinir sisteminin aktivitesini modüle etmek ve ağrıyı hafifletmek için elektriksel veya kimyasal stimülasyon kullanmayı içeren terapötik bir tekniktir (Yu vd., 2020). Geleneksel tedavilere iyi yanıt vermeyen kronik ağrı durumlarını hedef almaktadır (Knotkova vd., 2021). Yaygın yöntemlerden biri, ağrı sinyallerini bozan elektriksel uyarılar vermek için omuriliğin yakınına küçük bir cihazın implante edildiği Spinal Kord Stimülasyonu'dur (Galafassi vd., 2021). Derin beyin stimülasyonu ise, ağrı ile ilişkili anormal nöral aktiviteyi düzenlemek için belirli beyin bölgelerine elektrotların implante edilmesini ifade etmektedir (Alamri ve Pereira, 2022). Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunda, ağrılı bölgenin yakınında düşük voltajlı elektriksel uyarılar vermek için taşınabilir bir cihaz kullanılır ve ağrı sinyalleri bloke edilir veya azaltılır (Johnson vd., 2022). İntratekal ilaç uygulamasında ise, ağrı kesici ilaçların doğrudan omuriliğe verilmesi için bir pompa kullanılır (Capozza vd., 2021). Genel olarak, ağrı tedavisinde nöromodülasyon uygulamaları, ağrı algısına dahil olan nöral yolları doğrudan etkileyerek kronik ağrı yaşayan bireyler için alternatif bir yaklaşım sağlar.

2.7. Pirazolin Türevi Bileşikler

Pirazolinler, yapılarında iki azot atomu bulunan iyi bilinen beş üyeli heterosiklik halkalardır. Bu heterosiklik bileşikler doğada alkaloidler, vitaminler, pigmentler ve bitki ve hayvan hücresi bileşenleri şeklinde yaygın olarak bulunmaktadır (Shaaban vd., 2012). Pirazolinler, Şekil 2.4.'te görüldüğü üzere, 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolin olarak üç izomerik formda bulunurlar. Pirazolinler oldukça kararlı yapıya sahip olmalarından dolayı; çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla farmasötik kimya alanındaki çok sayıda uzman tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Ahsan vd., 2022).



Şekil 2.4. Pirazolin halka sistemi (Ahsan vd., 2022)

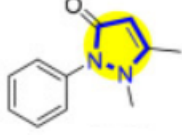
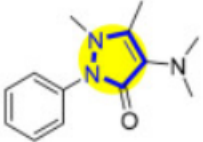
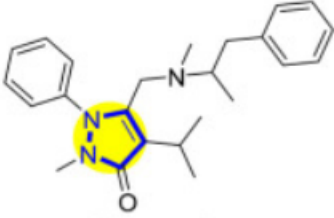
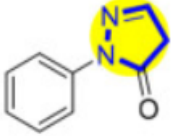
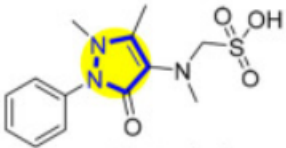
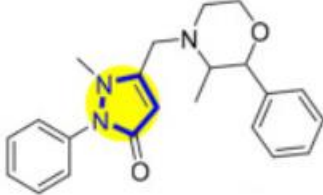
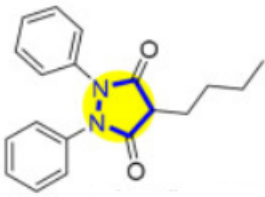
Azot içeren binükleofilik ajanların α , β doymamış ketonlarla kondenzasyonu, antimikrobiyal (Güniz Küçükgül vd., 2000., Bano vd., 2015), antikonvülsan (Karthikeyan vd., 2007), antidepresan (Özdemir vd., 2007b), antiandrojenik (Amr vd., 2006), antifungal (Guirado vd., 2004) aktiviteler gibi yaygın farmasötik özelliklere sahip olan 2-pirazolinler için en uygun sentetik yollardan biridir (Karadayı vd., 2009). Ayrıca, N-asetillenmiş 2 pirazolinler kinesin iğ proteini inhibitörleridir ve kanser tedavisi için potansiyel olarak yararlıdır (Johnson vd., 2007; Haider, vd., 2022). Pirazolinlerin anti-inflamatuvar (Viveka vd., 2015), antimalaryal (Kumar vd., 2018) ve anti-Parkinson etkiler (Singh vd., 2018) dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite spektrumu gösterdiği bildirilmiştir (Sung, 2023).

Pirazolinler, çok sayıda terapötik ajanın kimyasal yapısında bulunan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Pirazolin bazlı ilaçlardan Aksitinib, metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılan seçici VEGFR inhibitörüdür (Chen vd., 2013).

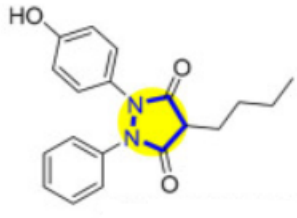
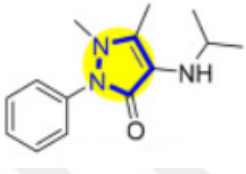
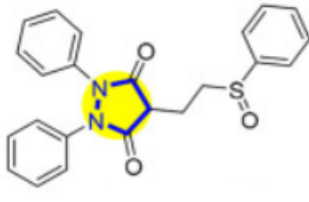
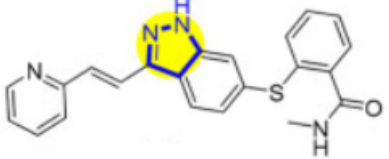
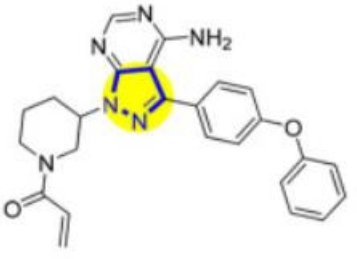
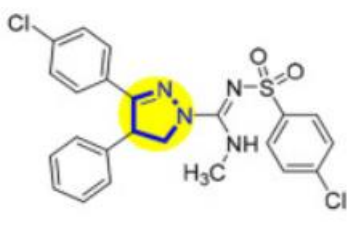
İbipinabant, klinik olarak seçici kannabinoid CB₁ reseptör ters agonisti (Chorvat vd., 2012; Schirris vd., 2015) olarak kullanılırken; ibrutinib, kronik lenfositik lösemi (Byrd vd., 2013) için birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Antipirin, aminofenazon, famoprofazon, edaravon, metamizol, morazon, fenilbutazon, oksifenbutazon, ramifenazon ve sülfipirazon, günümüzde klinik uygulamada kullanılan ticari olarak temin edilebilen pirazolin ilaçlarından sadece birkaçıdır (Nehra vd., 2020; Kamogawa ve Sueishi, 2014; Kumar vd., 2016).

Pirazolinlerin biyolojik ve sentetik önemi çeşitli inceleme çalışmalarının konusu olmuştur (Marella vd., 2013; Nehra vd., 2020). Pirazolin içeren moleküllerin bazıları klinik olarak geliştirilme aşamasındadır. Antikanser molekülleri olan pirazolin içeren piktilisib dimetansülfonat (GDC-0941), pirazoloakridin (NSC 366140) ve 3-(5'-hidroksimetil-2'-furyl)-1-benzil indazol (YC-1) faz II klinik çalışma aşamasındadır (Chang vd., 2014; Schoffski vd., 2018). Anti-inflamatuvar olan Enfikoksib (E-6087) ve kannabinoid antagonisti olan SLV-330 faz I klinik çalışma aşamasında olan pirazolin içeren moleküllerdir (De Bruin vd., 2010; Iniguez vd., 2010). Pirazolin bazlı klinik olarak onaylanmış ve araştırma aşamasında olan yeni ilaçlar Tablo 2.4'te verilmiştir (Ahsan vd., 2022).

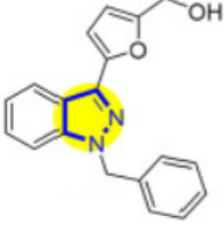
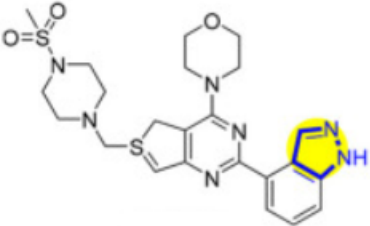
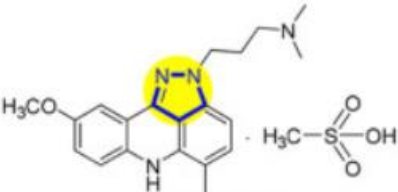
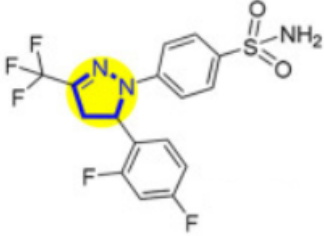
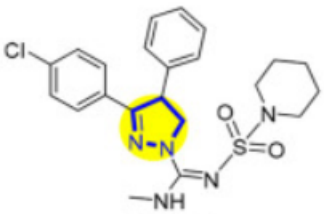
Tablo 2.4. Pirazolin bazlı klinik olarak onaylanmış ve araştırma aşamasındaki yeni ilaçlar (Ahsan vd., 2022).

İlaç	Klinik uygulama	Mekanizma	Bulunduğu aşama
 Antipirin	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Aminofenazon	Analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Famprofazon	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Edaravon	ALS tedavisi için nöroprotektif ajan	Antioksidan aktivite	Ruhsatlı ilaç
 Metamizol	Analjezik, antipiretik	Santral COX-3 inhibisyonu, opioid ve kannabinoid sistem aktivasyonu	Ruhsatlı ilaç
 Morazon	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Fenilbutazon	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç

Tablo 2.4. (Devam) Pirazolin bazlı klinik olarak onaylanmış ve araştırma aşamasındaki yeni ilaçlar (Ahsan vd., 2022).

İlaç	Klinik uygulama	Mekanizma	Bulunduğu aşama
 Oksifenbutazon	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Ramifenazon	NSAİİ, analjezik, antipiretik	COX inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Sülfipirazon	Ürikozürük	Ürat anyon taşıyıcısının kompetitif inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 Aksitinib	Metastatik renal hücreli karsinom tedavisi	VEGFR inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 İbrutinib	Kronik lenfositik lösemi tedavisi	Bruton tirozin kinaz inhibitörü	Ruhsatlı ilaç
 İbipinabant	Selektif kannabinoid CB ₁ reseptör ters agonisti	Kannabinoid CB ₁ reseptör sinyalizasyon	Faz-II/ III

Tablo 2.4. (Devam) Pirazolin bazlı klinik olarak onaylanmış ve araştırma aşamasındaki yeni ilaçlar (Ahsan vd., 2022).

İlaç	Klinik uygulama	Mekanizma	Bulunduğu aşama
 YC-1	Antikanser	Anormal hücre büyümesini inhibe etme	Faz-I
 GDC0941	Antikanser	PI3K inhibitörü	Faz-II
 NSC 366140	Antikanser	Topoizomeraz I ve II inhibitörü	Faz-II
 E6087	Osteoartrit ve ağrı tedavisi	COX-2 inhibitörü	Faz-I
 SLV330	CNS hastalığı	Kannabinoid CB ₁ reseptör antagonisti	Faz-I

2.7.1. Pirazolin türevi yeni antinosiseptif ajan geliştirme çalışmaları

Kimyasal yapılarında pirazolin halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin antinosiseptif etkinlik potansiyellerinin incelendiği çeşitli araştırmalara ilişkin bazı bilgiler aşağıda yer almaktadır.

Amir ve arkadaşları tarafından, kalkonların hidrazin hidrat ile kondensasyonu ile düşük ülserojenik potansiyele sahip anti-inflamatuvar ajanlar geliştirme amacıyla iki farklı pirazolin serisi sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada, 16 pirazolin türevinden üçünün önemli anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Farelerde kuyruk daldırma yöntemi ile analjezik aktivitenin araştırıldığı deneylerde, 3-(4-bifenil)-5-(40-metil fenil)-2-pirazolin bileşiğinin standart ilaç flurbiprofenden daha yüksek analjezik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bileşikler ülserojenik aktivite açısından test edilmiş; bu bileşiklerin standart ilaca göre daha düşük ülserojenik indekse sahip oldukları görülmüştür (Amir vd., 2008).

Gökhan-Kelekçi ve diğerleri tarafından, bir dizi 1-tiyokarbamoil-3-fenil-5 (2-pirolil)-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevi bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin MAO-A ve B aktivitesini seçici olarak inhibe etme etkinlikleri araştırılmıştır. Ek olarak, sentezlenen tüm bileşikler, deney hayvanlarında karragenan aracılıklı ödem ve asetik asit kaynaklı kılcal geçirgenlik artışı deneyleri yapılarak *in vivo* anti-inflamatuvar, analjezik ve ülserojenik aktiviteleri açısından da test edilmiştir. Elde edilen veriler, 3k kodlu bileşiğin ülserojenik etki olmaksızın indometasin ile karşılaştırılabilir anti-inflamatuvar-analjezik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Gökhan-Kelekçi vd., 2007).

Khode ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir başka araştırmada; yeni bir 5-aril-3-(3-kumarinil)-1 fenil-2-pirazolin serisi (3a-l) sentezlenerek, bu bileşiklerin 200 mg/kg dozda *in vivo* anti-inflamatuvar ve analjezik etkinlik potansiyelleri araştırılmıştır. Hazırlanan 12 bileşik arasında, akut inflamasyon modeli olan karragenan kaynaklı sıçan ödemi pençesi testinde 3d, e, i ve j kodlu bileşikler önemli anti-inflamatuvar aktivite gösterirken; 3d ve e kodlu bileşikler, kronik inflamasyon modeli olan adjuvan kaynaklı artrit testinde kayda değer aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, asetik asitle indüklenmiş kıvrınma modelinde önemli analjezik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Khode vd., 2009).

Sahu ve diğerleri tarafından sentezlenen pirazolin türevi bir seri bileşik analjezik, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteler açısından araştırılmıştır. Pirazol analogları 2c ve 2e'nin aril kısmında *p*-nitro ve *p*-hidroksi grubunun bulunmasının güçlü analjezik, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal özellikler açığa çıkardığı tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin pirazolin halkasının 5. pozisyonundaki fenil halkasında 4-NO₂,

2-OH ve 4-Cl'nin varlığının, söz konusu etkilerden sorumlu olduğu düşünülmüştür (Sahu vd., 2008).

Bu tez çalışmasında pirazolin halkasının bahsi geçen etkinlik potansiyeli göz önünde bulundurularak, 12 yeni pirazolin türevi bileşiğin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin olası antinosiseptif etkinliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir.



3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında ağır deneyleri için aynı yaşta olan 30-35 g erkek Balb/c fareler kullanılmıştır. Erişkin hale gelmiş farelerin üretimi ve temini, Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları gece-gündüz döngüsünün (08:00 AM–08:00 PM) sağlandığı, sıcaklık ($24 \pm 1^{\circ}\text{C}$) ve nem kontrolü sağlanan, iyi havalandırılan odalarda barındırılmıştır. Deneylerin devam ettiği süre boyunca standart yemle beslenen fareler, temiz su ve taze yiyeceğe serbest olarak erişim sağlamışlardır. Hayvanların deney ortamına alışma süreçleri 48 saat öncesinde deneylerin yapılacağı laboratuvarlara alınarak sağlanmıştır.

Çalışmanın protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (2024-02 karar no ve 14.02.2024 karar tarihi ile) onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.1.'de kullanılan cihaz ve malzemeler yer almaktadır:

Tablo 3.1. *Araştırma kapsamında kullanılan cihaz ve malzemeler*

Cihaz/malzeme ismi	
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR 3003, Almanya)
Elektronik terazi	(Schimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya)
Ultraviyole lambası	(Camag, Cabinet, İsviçre)
Infrared spektrofotometresi	(Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya)
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	(Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD)
Aktivite Kafesi	(Commat, MayACT 508, Ankara, Türkiye)
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	(Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya)
Ultrasonik su banyosu	(Bandelin, RK 100 H, Berlin, Almanya)
Hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Kronometre	(Geonaute, Çin Halk Cumhuriyeti)
Hayvan tutucu	(Biopac Systems, Inc., CA, ABD)
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

3.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Tablo 3.2.'de kullanılan kimyasal madde ve ajanlar yer almaktadır:

Tablo 3.2. *Araştırma kapsamında kullanılan kimyasal madde ve ajanlar*

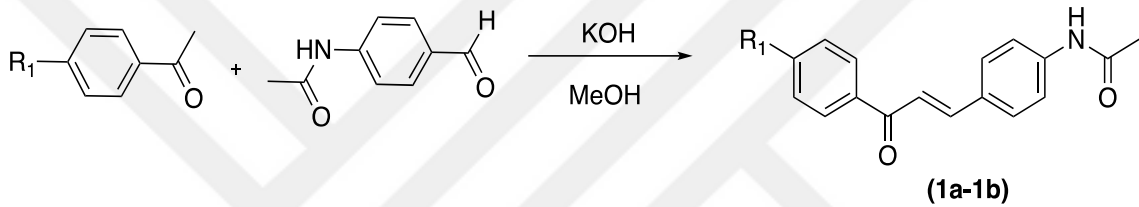
Madde ismi	Menşei
Asetofenon	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etil alkol	(Aldrich, Almanya)
Etil Asetat	(Aldrich, Almanya)
Petrol Eteri	(Merck, Almanya)
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	(Merck, Almanya)
Sodyum hidroksit	(Aldrich, Almanya)
Tiyosmikarbazit	(Merck, Almanya)
2-Bromoasetofenon	(BLDPharm, China)
2-Bromo-(4'metil)asetofenon	(BLDPharm, China)
2-Bromo-1-(4-metilphenyl)etan-1-on	(BLDPharm, China)
2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on	(BLDPharm, China)
2-Bromo-1-(4-siyanofenil)etan-1-on	(BLDPharm, China)
2-Bromo-1-(4-florofenil)etan-1-on	(BLDPharm, China)
2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on	(BLDPharm, China)
4-Metilsülfonilasetofenon	(Aldrich, Almanya)
Asetik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Çiçek yağı	(Migros, Türkiye)
Serum fizyolojik	(Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)
Metamizol sodyum (Novalgine®)	(Sanofi, Paris, Fransa)
Pirazolin türevi test bileşikleri	(A.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya ABD)

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. *N*-(4-(3-(4-(süstitüe)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenil)asetamit sentezi (Yöntem A)

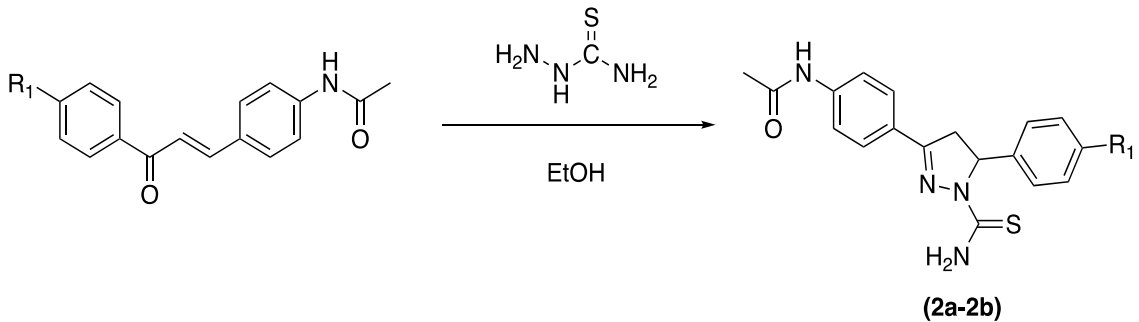
Keton türevi bileşik (0.035 mol) metil alkol içinde çözündürülmüştür. Katalitik miktarda sodyum hidroksit eklenerek bu karışım oda ısısında yaklaşık 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. Karışım içerisine *N*-(4-formilfenil)asetamit (5.76 gr, 0.035 mol) ilave edilmiş ve karışım oda ısısında 12 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu süre sonunda İTK kontrolü yapılmış ve reaksiyonun bitimi saplandıktan sonra çökelti süzülerek alınmış ve kurutulmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. *N*-(4-(3-(4-(süstitüe)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenil)asetamit bileşiğinin eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.2. *N*-(4-(1-Karbamotiyoil-5-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenil)asetamit sentezi (Yöntem B)

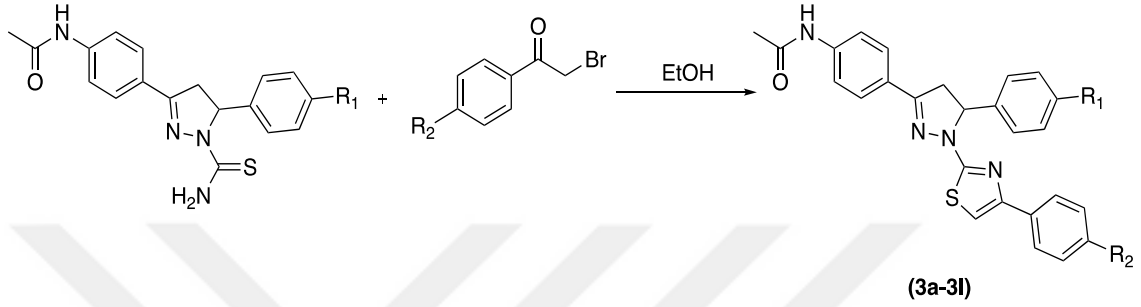
N-(4-(3-(4-(süstitüe)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenil)asetamit (0.017 mol) absolü etanol (>99 %) içerisinde çözündürülmüştür. Tiyosemikarbazid (1.63 gr, 0.017 mol) bu reaksiyon karışımının içerisine ilave edilmiştir ve reaksiyon geri çeviren soğutucu altında 20 saat boyunca kaynatılmıştır. Bu süre sonunda İTK kontrolü gerçekleştirilerek reaksiyonun bitimi saplandıktan sonra çöken ürün süzülerek alınmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 1*H*-pirazol türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.3. Hedef bileşiklerin sentezi (Yöntem C)

1H-pirazol türevleri (0.013 mol) etanol içerisinde çözündürülmüştür. Bu karışıma uygun 2-bromoasetofenon türevleri ilave edilmiş ve reaksiyon içeriği geri çeviren soğutucu altında 5 saat boyunca kaynatılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan numunenin İTK kontrolü gerçekleştirilerek reaksiyon sonunda reaksiyon içeriği süzölmüş, soğuk etanol ile yıkanmış ve kurutulmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi

4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması

Gerçekleştirilen bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile yapılmıştır. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etil alkoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slikajel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla uygulanmış ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, 254 nm ve 366 nm dalga boylarında ultraviyole ışık kullanılmıştır. İTK sonucu değerlendirmesine göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Farklı çözücü karışımlarının denenmesi yoluyla, çalışma kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun olan İTK hareketli fazları saptanmıştır. Yöntem A, B, C ve D’de söz edilen sentezlerin kontrolünde uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1) olduğu kararına varılmıştır.

4.3. ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilan (TMS)’ye karşı Bruker 300 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.4. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, Bruker 75 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.5. Farmakolojik Çalışmalar

4.5.1. Kimyasal maddelerin uygulanması

Bu tez çalışmasında; deney maddeleri ayçiçek yağı kullanılarak çözülmüştür ve hayvanlara *i.p.* yolla 100 mg/kg dozda uygulanmıştır (Kaplancıklı vd., 2009; Demirayak vd., 2010). Kontrol solüsyonu olarak da her hayvana 0.1 mL ayçiçek yağı verilmiştir.

Nosisepsiyon testleri için referans ilaç olarak 500 mg/kg dozda metamizol sodyum (*i.p.*) (Pakulska ve Czarnecka, 2009; Pakulska vd., 2003) uygulanmıştır.

Kontrol solüsyonu, test maddeleri ve referans ilaç deneysel çalışmalardan yarım saat önce uygulanmış ve hayvanlar deneylere alınmıştır.

4.5.2. Motor aktivite testleri

4.5.2.1. Aktivitemetre deneyleri

Test bileşiklerinin farelerin spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkilerini değerlendirmek üzere 40 x 40 x 35 cm boyutlarında pleksiglas bir aktivitemetre cihazı kullanılmıştır (Commat, MayACT 508, Ankara, Türkiye). Aktivite testi, cihazın karşılıklı kenarlarında bulunan parçaların ürettiği kızıl ötesi ışınların, deney hayvanlarının hareketiyle kesintiye uğraması ve otomatik olarak kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Deney sırasında fareler sırayla aktivite kafesine bırakılmış ve hayvanların total aktiviteleri ve kat ettikleri mesafeler 4 dakika boyunca ölçülmüştür (Yücel vd., 2024; Güzelad vd., 2021). Fareler, ortama adapte olmaları için deney odasına 1 saat önceden getirilmiş ve her ölçümden sonra cihazın alkol ile temizliği yapılmıştır.

4.5.3. Antinosiseptif etki testleri

4.5.3.1. Sıcak plaka testi

Sıcak plaka testi, ağrı çalışmalarında deney hayvanlarının supraspinal reflekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (Flores vd., 2004). Test protokolü Woolfe ve MacDonald (1944) tarafından açıklanan yöntemeye göre uygulanmıştır. Sıcak plaka testinde deney hayvanlarının reaksiyonlarındaki gecikmeler, ilaç uygulamasının öncesinde (temel gecikme süresi) ve sonrasında ölçülmüştür. Bu

amaçla, her bir fare sıcaklığı 55 ± 1 °C'ye ayarlanmış bir alüminyum plaka üzerine yerleştirilerek pençe yalama, titreme veya sıçrama tepkisi gibi ilk nosisepsiyon belirtisine kadar geçen süre kaydedilmiştir (Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya). Farelerin pençelerinde deney sırasında doku zedelenmesi oluşabileceğinden, bu durumu önlemek amacıyla uyaran en fazla 30 sn süreyle (cut-off) uygulanmıştır (Łuszczki, 2010).

4.5.3.2. Kuyruk daldırma testi

Spinal refleksleri değerlendirmek amacıyla ağrı çalışmalarında kuyruk daldırma testi sık olarak kullanılmaktadır (Flores vd., 2004). Deneyde fareler rahat nefes alabildikleri ve sadece kuyruklarını hareket ettirebilecekleri bir kısıtlayıcıya (restrainer) konulmuştur. Fareler, kuyrukları aşağı doğru serbest olacak şekilde tutulmuş; ardından kuyruklarının 1-2 cm'lik uç bölgesi, sıcaklığı 52.5 ± 0.2 °C'ye ayarlanmış suya daldırılmıştır. Suya daldırma anından kuyruk çekme hareketine kadar geçen süre kaydedilmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla hayvanların uyarana maruziyet süresi (cut-off time) 20 sn olarak sınırlanmıştır (Turan Yücel vd., 2021a).

4.5.3.3. Kuyruk sıkıştırma testi

Test maddelerinin mekanik nosiseptif uyarana karşı antinosiseptif aktiviteleri kuyruk sıkıştırma testi ile incelenmiştir. Test için farelerin kuyruklarına metal bir klamp takılmış ve hayvanların dönerik klampı ısırdıkları süre kaydedilmiştir. Test maddelerinin uygulanmasından sonra hayvanların reaksiyon sürelerinde ortaya çıkan artış, antinosiseptif etki için kriter olarak kabul edilmiştir. Deneylerden önce farelere “duyarlılık testi” uygulanmış ve bu testlerde uyarana 10 sn'den daha kısa sürede cevap veren fareler deneylere alınmıştır (Demir Özkay ve Can, 2013). Hayvanların kuyruklarında doku hasarı oluşmaması amacıyla maruziyet süresi 10 saniye olarak sınırlanmıştır (Turan Yücel vd., 2021b).

Farelerin sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen yanıt süreleri kullanılarak, aşağıdaki şekilde maksimum olası etkinin yüzdesi (% MPE) hesaplanmıştır:

$$\% \text{ MPE} = [(Uygulama \text{ sonrası süre} - Uygulama \text{ öncesi süre}) / (\text{Maksimum uygulama süresi} - \text{uygulama öncesi süre})] \times 100$$

4.5.3.4. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi

Asetik asit aracılıklı kıvranma testi (Yücel vd., 2021; Koster vd., 1959), periton boşluğuna asetik asit solüsyonu enjekte edilerek gerçekleştirilir. Periferik kökenli (visseral) ağrı oluşturarak deney hayvanlarının kimyasal ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan kimyasal bir yöntemdir (Koster vd., 1959). Kıvranma yanıtındaki temel davranış abdominal kasılma olup, arka bacakların ekstansiyonu ve hayvanın karnını yere sürmesi ile karakterizedir (Gawade, 2012). Bu testte, abdominal ağrı ve kıvranma yanıtı oluşturmak amacıyla farelere % 0,6'lık asetik asit (0,1 ml/10 g vücut ağırlığı) solüsyonu uygulanmıştır. Kıvranma hareketi sayısı asetik asit enjeksiyonundan sonra 5 dakikalık bekleme süresinin sonunda, 10 dakikalık süre boyunca kaydedilmiştir. Hayvanların kıvranma sayılarında gözlemlenen azalma antinosiseptif etki için kriter olarak değerlendirilmiştir (Demir Özkay ve Can, 2013).

4.6. İstatistiksel Değerlendirme

Graphpad Prism ver. 8.4.3 paket programı deneysel sonuçların istatistiksel analizinde ve verilerin grafiğe aktarılmasında kullanılmıştır. Aktivitemetre ve ağrı deneylerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak incelenmiştir. Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, sentezlenmiş olan 12 pirazolin türevi bileşiğin antinosiseptif etki potansiyeli araştırılmıştır. Deney hayvanlarının motor aktivitelerini azaltan ilaç ya da maddelerin, ağrı testlerinin sonuçlarında yanlış pozitif yol çabileceği bilindiğinden (Demir Özkay ve Can, 2013; Turan-Zitouni vd., 2015); test maddelerinin uygulandığı dozlarda hayvanların motor aktiviteleri üzerine herhangi bir etkiye neden olup olmadığı araştırılarak deneysel çalışmalara başlanmıştır. Ardından olası santral antinosiseptif etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla sıcak plaka, kuyruk daldırma, kuyruk sıkıştırma deneyleri; periferik antinosiseptif etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla da asetik asit deneyleri gerçekleştirilmiştir.

5.1. Sentez Çalışmaları

Üç basamaklı olarak gerçekleştirilen sentez çalışmaları sonucunda 12 adet bileşik elde edilmiştir. Sentez aşamasında öncelikle şalkon türevleri (**1a-1b**) bazik ortamda elde edilmiştir. Bu aşamada iki çeşit keton kullanılarak iki farklı şalkon elde edilmiştir. Ketonlardan birisi asetofenon iken diğeri 4-metilsülfonilasetofenon olmuştur. Böylelikle elde edilen bileşiklerde metilsülfonil grubunun aktiviteye katkısı tartışılabilir. Elde edilen keton türevleri tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak pirazol halkası kapatılmıştır. Bu halka kapama reaksiyonu geri çeviren soğutucu altında gerçekleştirilmiştir. Son olarak hedef bileşiklere ulaşabilmek için elde edilen pirazol türevleri (**2a-2b**) uygun 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak tiyazol halkası kapatılmıştır. Elde edilen türevlerin (**3a-3l**) süstituentlerini gösteren tablo Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1. *Sentezlenen bileşiklerin (3a-3l) listesi*

Bileşik	R ₁	R ₂
3a	-H	-H
3b	-H	-CH ₃
3c	-H	-OCH ₃
3d	-H	-CN
3e	-H	-F
3f	-H	-Cl
3g	-SO ₂ CH ₃	-H
3h	-SO ₂ CH ₃	-CH ₃
3i	-SO ₂ CH ₃	-OCH ₃
3j	-SO ₂ CH ₃	-CN
3k	-SO ₂ CH ₃	-F
3l	-SO ₂ CH ₃	-Cl

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin (**3a-3l**), ¹HNMR, ve ¹³CNMR yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Spektral veriler **EK1-EK24**'te gösterilmiştir. Elde edilen bileşiklerin analiz sonuçları Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.2. *Bileşikler 3a-3f için analiz sonuçları*

Bileşik	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
3a	2.00 (3H, s), 3.31-3.34 (1H, m), 4.04 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.62 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.32-7.36 (5H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, <i>J</i> =8.5 Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 9.93 (1H, s).	24.38, 42.42, 64.37, 104.47, 125.96, 126.86, 127.66, 127.97, 128.96, 129.30, 130.41, 131.49, 134.94, 136.70, 139.12, 150.90, 153.25, 164.76, 168.67.
3b	2.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.39-3.42 (1H, m), 4.03 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.62 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 7.15 (2H, d, <i>J</i> =7.9 Hz), 7.23 (1H, s), 7.34 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.47-7.49 (3H, m), 7.55 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.62 (2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz), 7.77-7.81 (2H, m), 9.93 (1H, s).	21.25, 24.38, 43.37, 64.37, 103.80, 119.45, 125.91, 126.85, 127.68, 129.30, 129.52, 130.38, 131.51, 132.32, 136.71, 137.23, 139.11, 150.97, 153.15, 164.67, 168.67.
3c	2.00 (3H, s), 3.30-3.33 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.02 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.61 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 6.91 (2H, d, <i>J</i> =8.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.33 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.47-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.66 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz), 7.77-7.81 (2H, m), 9.93 (1H, s).	24.39, 43.40, 55.54, 64.36, 102.55, 114.32, 119.46, 126.84, 127.29, 127.64, 127.84, 129.29, 130.37, 131.52, 136.77, 139.09, 150.76, 153.09, 159.23, 164.68, 168.67.
3d	2.00 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 4.04 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.63 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 7.34 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.47-7.50 (3H, m), 7.55 (2H, d, <i>J</i> =8.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.78-7.83 (4H, m), 7.91 (2H, d, <i>J</i> =8.5 Hz), 9.93 (1H, s).	24.38, 43.51, 64.28, 108.59, 110.03, 119.45, 119.55, 126.52, 126.93, 127.61, 129.31, 130.53, 131.36, 133.08, 136.51, 139.00, 139.16, 149.18, 153.74, 164.97, 168.69.
3e	2.00 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 4.04 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.62 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 7.19 (2H, t, <i>J</i> =8.9 Hz), 7.29 (1H, s), 7.33 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.47-7.49 (3H, m), 7.55 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.74-7.81 (4H, m), 9.93 (1H, s).	24.37, 43.45, 64.31, 104.45, 115.81 (d, <i>J</i> =21.6 Hz), 119.51, 126.87, 127.61, 127.91 (d, <i>J</i> =8.0 Hz), 129.30, 130.43, 131.46, 131.56 (d, <i>J</i> =2.9 Hz), 136.68, 139.11, 149.85, 153.34, 162.04 (d, <i>J</i> =242.9 Hz), 164.85, 168.67.
3f	2.00 (3H, s), 3.38-3.40 (1H, m), 4.04 (1H, dd, <i>J</i> _F =12.0 Hz, <i>J</i> _F =18.0 Hz), 5.62 (1H, dd, <i>J</i> _F =6.5 Hz, <i>J</i> _F =11.8 Hz), 7.33 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.42 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.47-7.49 (3H, m), 7.55 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.74-7.81 (4H, m), 9.93 (1H, s).	24.38, 43.45, 64.28, 105.54, 119.52, 126.89, 127.63, 127.63, 128.99, 129.31, 130.47, 131.43, 132.38, 133.79, 136.61, 139.12, 153.09, 159.23, 164.68, 168.67.

Tablo 5.2. Bileşikler 3a-3l için analiz sonuçları (Devam)

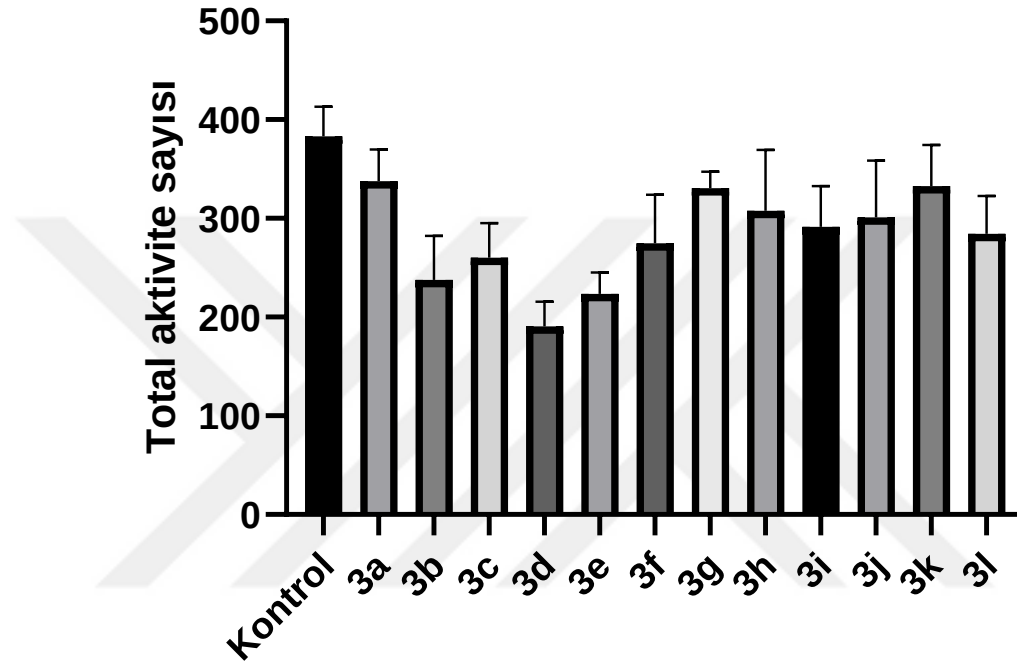
	m), 7.55 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 9.93 (1H, s).	149.65, 153.45, 164.86, 168.67.
3g	2.00 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.43-3.45 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J=18.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 7.24-7.37 (6H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.02 (4H, s), 9.94 (1H, s).	24.39, 43.07, 43.96, 64.77, 105.23, 119.48, 125.97, 127.48, 127.75, 127.97, 128.07, 128.99, 134.81, 136.21, 136.39, 139.23, 141.59, 150.98, 151.68, 164.27, 168.70.
3h	2.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.41-3.45 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J_f=18.1$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.01 (4H, s), 9.93 (1H, s).	21.25, 24.42, 43.02, 43.96, 64.77, 104.29, 119.45, 125.93, 127.46, 127.77, 127.96, 129.55, 132.19, 136.23, 136.39, 137.34, 139.22, 141.57, 151.05, 151.59, 164.17, 168.69.
3i	2.00 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.42-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.06 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J_f=18.1$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01 (4H, s), 9.94 (1H, s).	24.39, 43.04, 43.96, 55.55, 64.76, 103.04, 114.36, 119.47, 127.32, 127.45, 127.73, 127.74, 127.96, 136.24, 136.46, 139.21, 141.55, 150.84, 151.53, 159.29, 164.18, 168.70.
3j	2.00 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.41-3.48 (1H, m), 4.09 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J_f=18.1$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.02 (4H, s), 9.94 (1H, s).	24.41, 43.16, 43.94, 64.69, 109.08, 110.13, 119.43, 119.55, 126.54, 127.56, 127.71, 127.97, 133.12, 136.07, 136.20, 138.87, 139.26, 141.72, 149.23, 152.21, 164.53, 168.71.
3k	2.00 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.43-3.45 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J_f=18.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 7.19 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.34-7.36 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 8.02 (4H, s), 9.93 (4H, s).	24.38, 43.09, 43.95, 64.73, 104.95, 115.85 (d, $J=21.3$ Hz), 119.52, 126.25, 127.49, 127.70, 127.89, 128.11 (d, $J=20.5$ Hz), 131.46, 136.17, 136.37, 139.22, 141.62, 149.92, 151.79, 162.09 (d, $J=242.8$ Hz), 164.37, 168.70.
3l	2.00 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.44-3.46 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J_f=12.2$ Hz, $J_f=18.1$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J_f=6.5$ Hz, $J_f=11.9$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40-7.43 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.02 (4H, s), 9.93 (1H, s).	24.38, 43.09, 43.95, 64.71, 106.02, 119.53, 127.51, 127.66, 127.72, 127.97, 129.03, 132.48, 133.67, 136.14, 136.29, 139.24, 141.64, 149.73, 151.89, 164.39, 168.70.

5.3. Farmakolojik Çalışmalar

5.3.1. Motor aktivite testlerine ilişkin bulgular

5.3.1.1. Aktivitemetre deneyleri

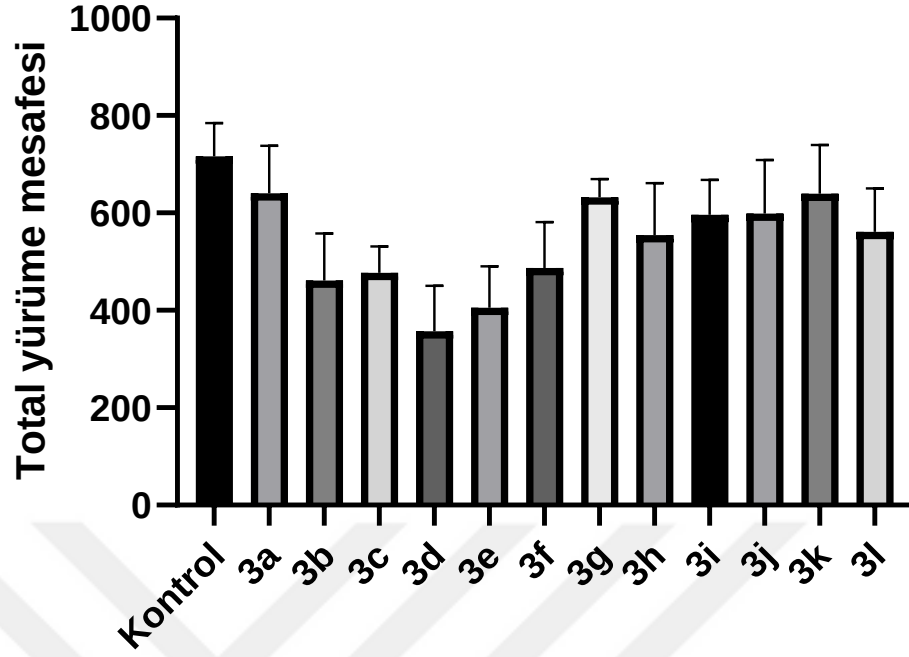
Pirazolin türevi test bileşiklerinin (100 mg/kg) aktivitemetre testinde farelerin total aktivite sayıları üzerine etkisi üzerine etkileri Şekil 5.1.'de gösterilmiştir ($p>0.05$).



Şekil 5.1. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu ve test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) uygulamalarının farelerin total aktivite sayıları üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3a-3l** kodlu test bileşiklerinin, kontrol grubuna kıyasla hayvanların total aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir (Şekil 5.1).

Pirazolin türevi test bileşiklerinin (100 mg/kg) aktivitemetre testinde farelerin total yürüme mesafeleri üzerine etkileri Şekil 5.2.'de gösterilmiştir ($p>0.05$).



Şekil 5.2. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu ve test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) uygulamalarının farelerin total yürüme mesafeleri üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3a-3l** kodlu test bileşiklerinin, kontrol grubuna kıyasla hayvanların total yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir (Şekil 5.2).

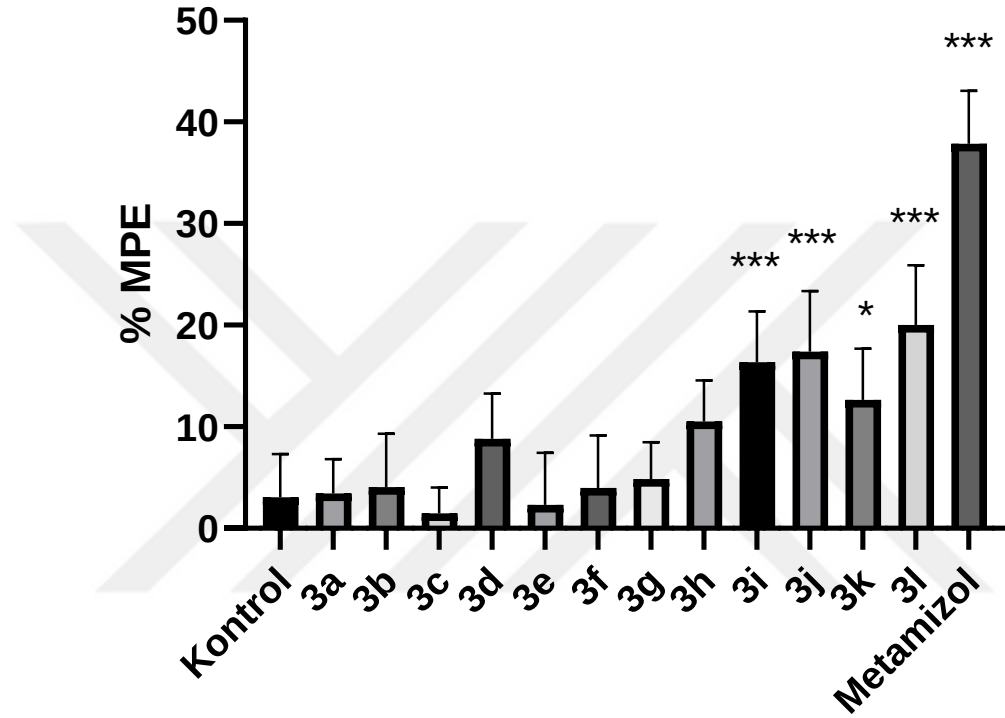
Aktivite testi, deney hayvanlarında nosisepsiyonun değerlendirmesi sırasında elde edilen sonuçların, test bileşiklerinin yol açtığı herhangi bir motor aktivite değişikliğinden etkilenip etkilenmediğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Deneyde sırasıyla aktivitemetre cihazına yerleştirilen hayvanların spontan lokomotor aktiviteleri kayıt altına alınmıştır.

Aktivitemetre testinden elde edilen veriler, **3a-3l** kodlu test bileşiklerinin farelerin total aktivite sayıları ve total yürüme mesafelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, bu çalışmada gözlemlenen antinosisepitif etkinliğin spesifik olduğunu göstermektedir.

5.3.2. Nosisepsiyon testlerine ilişkin bulgular

5.3.2.1. Sıcak plaka testi bulguları

Sıcak plaka testinde test maddeleri (100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi Şekil 5.3.'te sunulmuştur ($p<0.001$).



Şekil 5.3. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: * $p<0.05$, *** $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

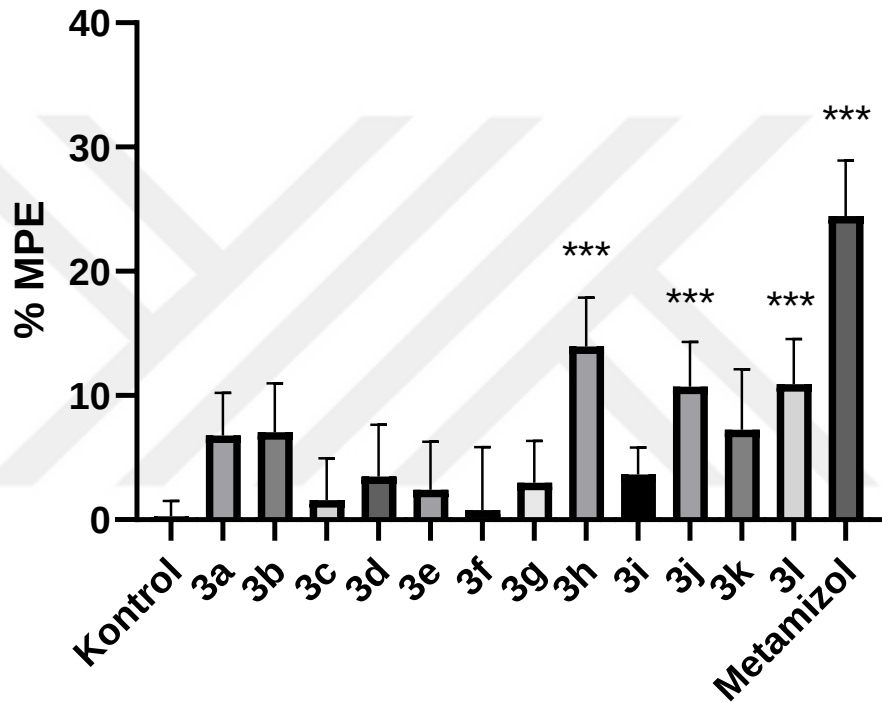
Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri sonuçları; sıcak plaka testinde **3i-3l** kodlu test bileşiklerinin, kontrol grubuna göre farelerin % MPE değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Referans ilaç metamizol de sıcak plaka testinde hesaplanan % MPE değerlerini beklendiği şekilde anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 5.3).

Bu tez çalışması kapsamında, **3a-3l** kodlu test bileşiklerinin termal ağırlı uyarana karşı supraspinal düzeydeki antinosiseptif aktivitesini incelemek üzere sıcak plaka testleri gerçekleştirilmiştir (Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016). Bu test, belli bir sıcaklığa ayarlanmış plakanın bulunduğu cihaza yerleştirilen deney hayvanlarının ilk tepki vermelerine (pençe yalama, sıçrama...) kadar geçen zamanın kaydedilmesi esasına

dayanmaktadır. Çalışmada **3i-3l** kodlu test maddelerinin farelerin % MPE değerlerinde artışa yol açması, söz konusu bileşiklerin termal ağrılı uyarıların taşındığı supraspinal nosiseptif yolları etkilediğine işaret etmiştir.

5.3.2.2. Kuyruk daldırma testi bulguları

Kuyruk daldırma testinde test maddeleri (100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi Şekil 5.4.'te sunulmuştur ($p<0.001$).



Şekil 5.4. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

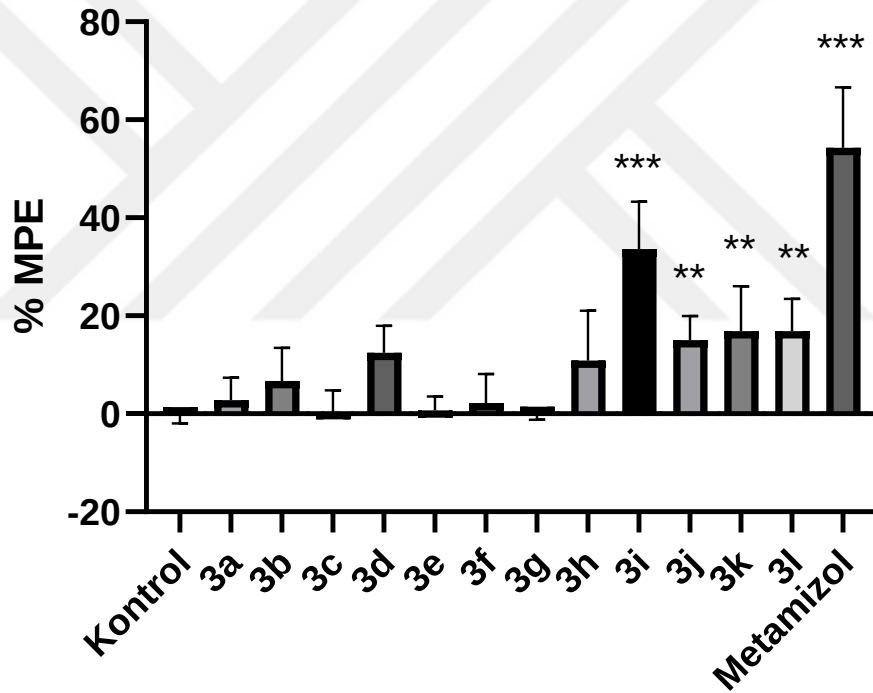
Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri sonuçları; kuyruk daldırma testinde **3h, 3j, 3l** kodlu test bileşiklerinin, kontrol grubuna göre farelerin % MPE değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Referans ilaç metamizol de kuyruk daldırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini beklendiği şekilde anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 5.4).

Bu tez çalışmasında, **3a-3l** kodlu test bileşiklerinin termal ağrılı uyarana karşı spinal düzeydeki antinosiseptif etki potansiyelini araştırmak amacıyla kuyruk daldırma testleri uygulanmıştır (Shajib vd., 2018; Islam vd., 2019). Kuyruk daldırma testi, deney

hayvanlarının kuyruğuna yüksek yoğunluklu bir termal uyarının uygulandığı akut ağrı testidir. Deneyde uyarının başlangıcından kuyruğun ısı kaynağından hızla çekilmesine kadar geçen süre kaydedilir (Bannon ve Malmberg, 2007). Bu çalışmada, **3h, 3j, 3l** kodlu test maddelerinin farelerin % MPE değerlerinde artışa yol açması, söz konusu bileşiklerin termal ağrılı uyarıların taşındığı spinal nosiseptif yolları etkilediğine işaret etmiştir.

5.3.2.3. Kuyruk sıkıştırma testi bulguları

Kuyruk sıkıştırma testinde test maddeleri (100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi Şekil 5.5.'te sunulmuştur ($p<0.001$).



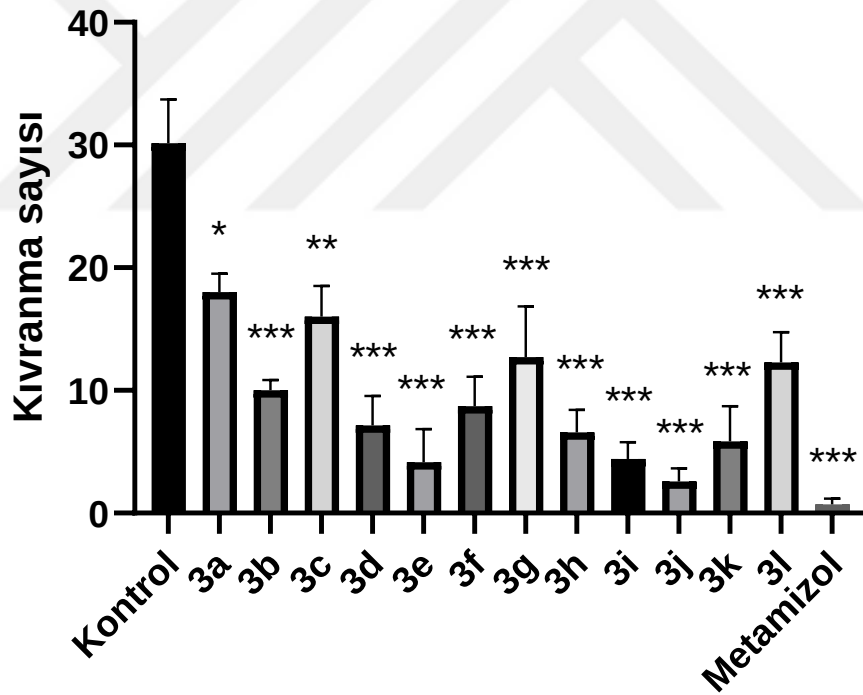
Şekil 5.5. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin % MPE değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri sonuçları; kuyruk sıkıştırma testinde **3i-3l** kodlu test bileşiklerinin, kontrol grubuna göre farelerin % MPE değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Referans ilaç metamizol de kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini beklendiği şekilde anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 5.5).

Kuyruk sıkıştırma testi, spinal seviyedeki nosiseptif transmisyon ile ilişkili olup araştırmacılar tarafından ilaçların santral antinosiseptif etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullandığı bir diğer metottur. Bu testte, fareler kuyruklarına uygulanan ağırlı mekanik uyarana spinal refleksler aracılığı ile cevap vermektedir (Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016). Bu tez çalışmasında, **3i-3l** kodlu test maddelerinin kuyruk sıkıştırma testlerinde hayvanların % MPE değerlerinde artışa yol açması, söz konusu bileşiklerin mekanik ağırlı uyarıların taşındığı nosiseptif yollar üzerinde spinal düzeyde antinosiseptif aktivite gösterdiğine işaret etmektedir.

5.3.2.4. Kıvrınma testi bulguları

Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde test maddeleri (100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin kıvrınma davranışlarının sayısı üzerine etkisi Şekil 5.6.'da sunulmuştur ($p<0.001$).



Şekil 5.6. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde kontrol solüsyonu, test maddeleri (3a-3l, 100 mg/kg) ve metamizol (500 mg/kg) uygulamalarının farelerin kıvrınma sayıları üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri sonuçları; asetik asit testinde **3a-3l** kodlu test maddelerinin ve referans ilaç

metamizol'ün kontrol grubuna göre farelerin kıvranma davranışları sayısını istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttığını göstermiştir (Şekil 5.6).

Bu çalışmada, akut nosisepsiyon için inflamatuvar bir ağrı modeli uyarını olarak hayvanlarda karakteristik kıvranma tepkisi oluşturan asetik asit kıvranma testi uygulanmıştır. Asetik asit peritonu innerve eden visseral ve somatik nosiseptörleri doğrudan aktive ettiğinden ve sadece subdiyafragmatik visseral organlarda değil, aynı zamanda subkutan kas duvarlarında da inflamasyona neden olduğundan, bu test visseral ağrıyı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testte, asetik asit doku hasarına neden olmakta ve duyuşal sinir liflerinin terminallerindeki periferik nosiseptörleri aktive eden prostaglandinler de dahil olmak üzere ağrı üreten maddeleri salıverilmesine yol açmaktadır (Le Bars vd., 2001; Satyanarayana vd., 2004; Naghizadeh vd., 2016). Bu tez çalışmasında, uygulanan tüm test maddelerinin asetik asit aracılığıyla kıvranma davranışını azaltması, bileşiklerin periferik mekanizmalar aracılığıyla antinosiseptif etkiler ortaya koyduğuna işaret etmektedir.

Pirazolin halka sistemini taşıyan bileşiklerin analjezik ve anti-inflamatuvar aktiviteler ortaya koyduğuna olduğuna ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tabarelli vd., 2004; Milano vd., 2008; Jainey ve Bhat, 2012; Abeed vd., 2019). Pirazolin halkası ayrıca klinikte kullanılan pek çok antinosiseptif ilacın da yapısında yer almaktadır (Rahman ve Sidhiqui, 2010; Kumar vd., 2016). Bu tez kapsamında elde edilen deney sonuçları değerlendirildiğinde, sentezlenmiş olan tüm pirazolin türevlerinde periferik antinosiseptif etkinlik gözlenmiştir. Santral antinosiseptif etkinlik gösteren **3h-3l** kodlu test bileşiklerinin yapısında ise, pirazoline bağlı fenil grubunun *para* konumunda metilsülfonil grubu olduğu görülmüştür. Bu farmakoforun söz konusu antinosiseptif aktivitenin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Metilsülfonil yapısı taşıyan bileşiklerin antinosiseptif ve anti-inflamatuvar etkileri literatürde (Bingham vd., 2005; Swarbrick vd., 2009; Jeong vd., 2019; Movahed vd., 2023) bildirilmiş olup, bu yapının COX inhibitörü ilaçların kimyasal formüllerinde yer aldığı bilinmektedir (Bingham vd., 2005; Sağlık vd., 2021). Metilsülfonil yapısı taşıyan ancak santral etkili antinosiseptif etkinlik göstermeyen **3g** kodlu test bileşiğinin ise diğer fenil halkasında süstitüent içermediği görülmüştür. Söz konusu durum, bu konumda gerçekleştirilen uygun süstitüsyonun, bileşiğin stabilitesini artırarak aktivitesine katkıda bulunmasından kaynaklanabilir. Ancak tüm bu yapı-aktivite ilişkilerinin

kapsamlı ve detaylı araştırmalarla desteklenmesi ve bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, pirazolin farmakoformuna sahip çeşitli kimyasal bileşiklerin antinosiseptif etki potansiyeline sahip oldukları (Bansal, Srivastava ve Kumar, 2001; Rani, Srivastava ve Kumar, 2004; Bekhit vd., 2008) ve klinikte kullanılan bazı ağrı kesici özellikte ilaçların da yapılarında pirazolin halkası bulunduğu (Bandgar vd., 2012; Salian vd., 2017; RxMedia Pharma®, 2022) bilgilerinden hareket ederek, 12 yeni pirazolin türevi bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada antinosiseptif etki araştırılmadan önce, hayvanların lokomotor aktivite parametreleri aktivitemetre testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucu test maddelerinin hiçbirinin farelerin total hareket sayılarını ve total yürüme mesafelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmedeği görülmüştür. Bu bulgu, farelerin ağrı deneylerindeki performanslarının, motor aktivitelerindeki olası bir değişiklikten etkilenmediğini göstermiştir.

Motor aktivite ölçümlerini takiben sentezlenen bileşiklerin antinosiseptif aktiviteleri değerlendirilmiştir. **3a-3l** kodlu test bileşikleri deney hayvanlarına 100 mg/kg dozda uygulanmıştır. Farelerin yanıtları nosiseptif özellikteki termal uyarının uygulandığı (kuyruk daldırma ve sıcak plaka testleri), mekanik uyarının uygulandığı (kuyruk sıkıştırma testi) ve kimyasal uyarının uygulandığı (asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi) testlerde ölçülmüştür.

Sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinde, **3i-3l** kodlu test bileşikleri farelerin reaksiyon sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artırmıştır. Bu durum maddelerin söz konusu etkilerini sırasıyla supraspinal ve spinal yollar aracılığıyla gerçekleştirdiklerine işaret etmiştir. Kuyruk daldırma testinde **3h, 3j, 3l** kodlu bileşikler termal ağrılı uyarı karşısında hayvanların reaksiyon sürelerini artırarak spinal mekanizmalar aracılığıyla antinoseptif etkinlik ortaya koymuştur. Periferik analjezinin değerlendirildiği asetik asit testinde ise tüm bileşiklerin deney hayvanlarının kıvrınma sayılarını azalttığı görülmüştür. Tüm bu bulgular, pirazolin türevi bileşiklerin literatürdeki antinosiseptif aktivite potansiyeline ilişkin sonuçları desteklemektedir.

Klinikte kullanılan analjezik ilaçların potensleri ve yan etki profilleri dikkate alındığında, yeni antinosiseptif ilaçların keşfi ve gelişimi hastalar için kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, bu çalışmada gözlemlenen farmakolojik etkiler, ağrı

tedavisinde yeni ilaç moleküllerinin tasarlanması ve geliştirilmesi çalışmalarına katkı sağlaması açısından önem taşımaktadır. Ancak ortaya çıkan antinoseptif etkinliklere aracılık edebilecek endojen sistemlerin ve molekül-etki yöreni ilişkilerinin çeşitli *in vivo* ve *in silico* yöntemler ile araştırılması, test bileşiklerinin söz konusu etkisinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması açısından gereklidir. Ayrıca bileşiklerin analjezik etkiye sahip ilaç olma potansiyelleri, diğer ağrı modelleri üzerinde de incelenmeli; elde edilen tüm bulgular toksisite çalışmaları ve klinik araştırmalar ile desteklenmelidir.



KAYNAKÇA

- Abeed, A.A.O., Jaleel, G.A.A. ve Youssef, M.S.K. (2019) Novel heterocyclic hybrids based on 2-pyrazoline: synthesis and assessment of anti-inflammatory and analgesic activities. *Curr. Org. Synth.*, 16 (6), 921-930.
- Acharya, B.N., Saraswat, D., Tiwari, M., Shrivastava, A.K., Ghorpade, R., Bapna, S., Kaushik, M.P. (2010). Synthesis and antimalarial evaluation of 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2), 430-438.
- Afridi, B., Khan, H., Akkol, E.K., Aschner, M. (2021). Pain Perception and Management: Where do We Stand?. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 14 (5), 678-688.
- Aggarwal, R., Bansal, A., Rozas, I., Kelly, B., Kaushik, P., Kaushik, D. (2013). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of 5-trifluoromethyl- Δ^2 -pyrazoline and isomeric 5/3-trifluoromethylpyrazole derivatives as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 350-357.
- Ahsan, M.J., Ali, A., Ali, A., Thiriveedhi, A., Bakht, M.A., Yusuf, M., Salahuddin, Afzal, O., Altamimi, A.S.A. (2022). Pyrazoline Containing Compounds as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Disorders. *ACS Omega*, 7, (43), 38207-38245.
- Alamri, A. ve Pereira, E.A.C. (2022). Deep brain stimulation for chronic pain. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 33, 311–321.
- Al-Chalabi, M., Reddy, V. ve Alsalman, I. (2023). Neuroanatomy, Posterior Column (Dorsal Column). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 8, 2023.
- Almeida, T.F., Roizenblatt, S. ve Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review, *Brain Res.*, 1000, (1–2), Pages 40-56,
- Alorfi, N.M. (2022). Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of Phase IV clinical trials. *Front Pharmacol.*, 13.
- Alorfi, N.M. (2023a). Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int. J. Gen. Med.*, 16, 3247-3256.
- Alorfi, N.M. (2023b). Prescribing patterns and pharmacological knowledge of analgesics among community pharmacists in Jeddah, Saudi Arabia. *Bull. Pharm. Sci. Assiut.*, 46, 647–657.

- Alshehri, F.S. (2023). Tapentadol: a review of experimental pharmacology studies, clinical trials, and recent findings. *Drug Des. Devel. Ther.*, 17, 851-861.
- Alshehri, F.S., Alghamdi, B.S., Hakami, A.Y., Alshehri, A.A., Althobaiti, Y.S. (2021). Melatonin attenuates morphine-induced conditioned place preference in Wistar rats. *Brain Behav.*, 11 (12), 2397.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Temel, H.E., Akalın Çiftçi, G. (2013). Synthesis and biological evaluation of some pyrazoline derivatives bearing a dithiocarbamate moiety as new cholinesterase inhibitors. *Arch. Pharmazie*, 346, 189-199.
- Amaechi, O., Huffman, M.M. ve Featherstone, K. (2021). Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am. Fam. Physician.*, 104 (1), 63-72.
- Amir, M., Kumar, H., Khan, S.A. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 918-922.
- Amr, A.E.E., Abdel-Latif, N.A. ve Abdalla, M.M. (2006). Synthesis and antiandrogenic activity of some new 3-substituted androstano[17,16-c]-5'-arylpyrazoline and their derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 373-84.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain*, 9 (4), 463-484.
- Araç, N. (2010). Nöropatik-nosiseptif ağrı tanımı ve ayırımı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 3 (4), 30-33.
- Argoff, C.E. (2007). The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin. J. Pain*, 23 (1), 15–22.
- Arroll, B. ve Goodyear-Smith, F. (2004). Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *Br. Med. J.*, 328 (7444), 869.
- Patestas, M.A., Gartner, L.P. (2006). Ascending sensory pathways. In: editors. A textbook of neuroanatomy. 1. Ed. Blackwell science ltd., 137-170.
- Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev. Neurol.*, 175 (1-2), 46-50.

- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Physiology and psychology of acute pain. (2010). In: Macintyre, P.E., Scott, D.A., Schug, S.A., Visser, E.J., Walker, S.M., editors. Acute pain management: Scientific evidence 3rd Ed. Melbourne, Anzca & Fpm, 1-7.
- Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 37-48.
- Babos, M.B., Grady, B., Wisnoff, W., McGhee, C. (2013). Pathophysiology of pain. *Disease-a-Month*, 59 (10), 330-358.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., Coppolino, M.F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem.*, 11 (1), 52–64.
- Backonja, M.M. (2002). Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 59 (5), 14–17.
- 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. *Ther. Deliv.*, 6 (2), 165-76.
- Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Chavan, H., Jalde, S.S., Shringare, S.N., Shaikh, R., Meshram, R.J., Gacche, R.N. ve Masand, V. (2012). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1H-2- pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 5839-5844.
- Bannon, A.W. ve Malmberg, A.B. (2007). Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr. Protoc. Neurosci.*, Chapter 8, Unit 8.9.
- Bano, S., Alam, M.S., Javed, K., Dudeja, M., Das, A.K., Dhulap, A. (2015). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some substituted pyrazolines and isoxazolines as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 95, 96-103.
- Bansal, E., Srivastava, V.K. ve Kumar, A. (2001). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substituted aryl-3-(beta-aminonaphthyl)-2-pyrazolines and beta-(substituted aminoethyl) amidonaphthalenes. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 81-92.
- Beaulieu, P. ve Rice, A.S.C. (2008). Applied physiology of nociception. In: Rowbotham D.J., Walker SM, Macintyre PE, editors. Acute pain. 2 rd Ed. London, Arnold, 3-16.

- Bekhit, A.A., Ashour, H.M., Abdel Ghany, Y.S., Bekhit, A.D. ve Baraka, A. (2008). Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 456-463.
- Bhandari, S., Tripathi, A.C. ve Saraf, S.K. (2013). Novel 2-pyrazoline derivatives as potential anticonvulsant agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 5290-5296.
- Bhat, A.R., Athar, F. ve Azam, A. (2009). Bis-pyrazolines: Synthesis, characterization and antiamoebic activity as inhibitors of growth of *Entamoeba histolytica*. *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (1), 426-431.
- Bhutani, R., Pathak, D.P., Husain, A., Kapoor, G., Kant, R. (2015). A review on recent development of pyrazoline as a pharmacologically active molecule. *Int. J. Pharma Sci. Res.*, 6, 4113-4128.
- Bingham, S., Beswick, P.J., Bountra, C., Brown, T., Campbell, I.B., Chessell, I.P., Clayton, N., Collins, S.D., Davey, P.T., Goodland, H., Gray, N., Haslam, C., Hatcher, J.P., Hunter, A.J., Lucas, F., Murkitt, G., Naylor, A., Pickup, E., Sargent, B., Summerfield, S.G., Stevens, A., Stratton, S.C., Wiseman, J. (2005). The cyclooxygenase-2 inhibitor GW406381X [2-(4-ethoxyphenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyrazolo[1,5-b]pyridazine] is effective in animal models of neuropathic pain and central sensitization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 312 (3), 1161-9.
- Birket-Smith, M. (2001). Somatization and chronic pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45, 1114-20.
- Blough, E.R. ve Wu, M. (2011). Acetaminophen: beyond pain and fever-relieving. *Front Pharmacol.*, 2, 72.
- Botting, R.M. (2000). Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin. Infect. Dis.*, 31, 202–S210.
- Bouhassira, D. (2019). Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev. Neurol.*, 175 (1-2), 16-25.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment, *Eur. J. Pain*, 10 (4), 287-333.

- Brown, E.S. ve Chandler, P.A. (2001). Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 3 (1), 17-21.
- Byrd, J.C., Furman, R.R., Coutre, S.E., Flinn, I.W., Burger, J.A., Blum, K.A., Grant, B., Sharman, J.P., Coleman, M., Wierda, W.G. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 369, 32–42.
- Camilleri, M, Lembo, A. ve Katzka, D.A. (2017). Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 15, 1338.
- Can, Ö.D. ve Özkay, Ü.D. (2012). Effects of *Hypericum montbretti* extract on the central nervous system and involvement of GABA (A)/Benzodiazepine receptors in its pharmacological activity. *Phytother. Res.*, 26 (11), 1695–1700.
- 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. *Ann. Transl. Med.*, 9 (2), 186.
- Casale, R., Symeonidou, Z. ve Bartolo, M. (2017). Topical treatments for localized neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.*, 21, 1–9.
- Castañeda-Hernández, G.C. ve Bach-y-Rita, P. (2003). Volume transmission and pain perception. *Sci. World J.*, 3, 677-83.
- Chang, L.C., Lin, H.Y., Tsai, M.T., Chou, R.H., Lee, F.Y., Teng, C.M., Hsieh, M.T., Hung, H.Y., Huang, L.J., Yu, Y.L., Kuo, S.C. (2014). YC-1 inhibits proliferation of breast cancer cells by downregulating EZH2 expression via activation of c-Cbl and ERK. *Br. J. Pharmacol.*, 171, 4010–4025.
- Chavan, R.R. ve Hosamani, K.M. (2018). Microwave-assisted synthesis, computational studies and antibacterial/anti-inflammatory activities of compounds based on coumarin-pyrazole hybrid. *R. Soc. Open Sci.*, 5, 172435.
- Chen, Y., Tortorici, M.A., Garrett, M., Hee, B., Klamerus, K.J., Pithavala, Y.K. (2013). Clinical pharmacology of axitinib. *Clin. Pharmacokinet.*, 52, 713-725.
- Chorvat, R.J., Berbaum, J., Seriacki, K., McElroy, J.F. (2012). JD-5006 and JD-5037: peripherally restricted (PR) cannabinoid-1 receptor blockers related to SLV-319 (Ibipinabant) as metabolic disorder therapeutics devoid of CNS liabilities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6173-6180.

- Coutinho, A.E. ve Chapman, K.E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 335 (1), 2-13.
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., Helmick, C. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 67 (36), 1001–1006.
- De Bruin, N.M.W.J., Prickaerts, J., Lange, J.H.M., Akkerman, S., Andriambeloson, E., de Haan, M., Wijnen, J., van Drimmelen, M., Hissink, E., Heijink, L., Kruse, C.G. (2010). SLV330, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, ameliorates deficits in the T-maze, object recognition and Social Recognition Tasks in rodents. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 93, 522–531.
- De Ridder, D., Adhia, D. ve Vanneste, S. (2021). The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 130, 125-146.
- 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*, 5, 196–207.
- Demir Özkay, U ve Can, O.D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 109, 23-30.
- Dharmshaktu, P., Tayal, V. ve Kalra, B.S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J. Clin. Pharmacol.*, 52, 6–17.
- Díaz-González, F. ve Sánchez-Madrid, F. (2015). NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur. J. Immunol.*, 45, 679.
- Dickenson, A.H. (1994). NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: IASPPress, 173-87.
- Dinakar, P. ve Stillman, A.M. (2016). Pathogenesis of Pain. *Semin, Pediatr. Neurol.*, 23 (3), 201-208.
- Durkin, B., Page, C. ve Glass, P. (2010). Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin. Pharmacother.*, 11 (16), 2751–2758.

- El-Boghdadly, K., Pawa, A. ve Chin, K.J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg. Anesth.*, 11, 35–44.
- Erdine, S. (1999). Akılcı analjezik kullanımı. (2.baskı). Ankara: TEB&Sanovel İlaç.
- Erdine, S. (2000). Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 20.
- Eyigör, C. ve Köken, İ. (2017). Kronik bel-boyun ağrılı hastada adjuvan analjezikler. *TOTBİD Dergisi*, 16 (2), 133–138.
- Fearon, P. ve Hotopf, M. (2001). Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: National birth cohort study. *Br. Med. J.*, 322 (7295), 1145.
- Flores, J.A., El Banoua, F., Galán-Rodríguez, B., Fernandez-Espejo, E. (2004). Opiyate antinociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain*, 110 (1-2), 205-14.
- 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 Neurosurg.*, 146, 246-260.
- Garland, E.L. (2012). Pain processing in the human nervous system: A selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary Care*, 39 (3), 561-571,
- Gawade, S.P. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 3 (4), 348.
- Gebhart, G.F. ve Bielefeldt, K. (2016). Physiology of Visceral Pain. *Compr. Physiol.*, 6 (4), 1609-1633.
- Ghlichloo, I. ve Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In: Treatment of Chronic Pain Conditions: A Comprehensive Handbook, 77–79.
- Gieteling, M.J., Bierma-Zeinstra, S.M., Passchier, J., Berger, M.Y. (2008). Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.*, 47, 316-326.

- Gitman, M. ve Barrington, M.J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 43, 124–130.
- Godoy, M.C., Figuera, M.R., Souza, F.R., Flores, A.E., Rubin, M.A., Oliveira, M.R., Zanatta, N., Martins, M.A., Bonacorso, H.G., Mello, C.F. (2004). Alpha 2-adrenoceptors and 5-HT receptors mediate the antinociceptive effect of new pyrazolines, but not of dipyrone. *Eur. J. Pharmacol.*, 496 (1-3), 93-7.
- Gökhan-Kelekçi, N., Koyunoğlu, S., Yabanoğlu, S., Yelekçi, K., Özgen, Ö., Uçar, G., Erol, K., Kendi, E., Yeşilada, A. (2009). New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (2), 675-689.
- Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoğlu, S. Küpeli, E. Salgın, U., Özgen, Ö. Uçar, G., Yeşilada, E., Kendi, E., Yeşilada, A., Bilgin, A.A. (2007). A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (17), 5775-5786.
- Green, G.A. (2001). Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin. Cornerstone*, 3, 50–59.
- Guirado, A., Martiz, B. ve Andreu, R. (2004). First synthesis of 3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazolines. The electrochemical generation of 2,2-dichlorovinylacetophenones as a key step. *Tetrahedron Letters*, 45 (46), 8523-8526.
- Gulgun, S. ve Watson, C. (2012). Chapter 7 - Spinal Cord: ConnectionsThe Human Nervous System (Third Edition), 233-258.
- Guyton, A. ve Hall, J. (2013). *Tıbbi Fizyoloji* (Çev: B. Çağlayan Yeğen). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- 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. *Meta. Brain Dis.*, 36 (5), 1003-1014.
- Haider, K., Sharma, S., Pokharel, Y.R., Das, S., Joseph, A., Najmi, A.K., Ahmad, F., Yar, M.S. (2022). Synthesis, biological evaluation, and in silico studies of indole-

- tethered pyrazoline derivatives as anticancer agents targeting topoisomerase II α . *Drug Dev Res.*, 83 (7), 1555-1577.
- Hanakawa, T. (2012). Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. *J. Orthop. Sci.*, 17 (3), 331-5.
- Hassan, S.Y. (2013). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyrazoline and pyrazole derivatives, *Molecules*, 18, 2683-2711.
- Heavner, J.E. ve Willis, W.D. (2000) Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: Mosby Inc.; 107-45.
- Hebbes, C. (2016). Non-opioid analgesics. *Anaesth. Intensive Care Med*, 17, 469–472.
- Hengge, U.R., Ruzicka, T., Schwartz, R.A., Cork, M.J. (2006). Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 54, 1-15.
- Henschke, N., Kamper, S.J. ve Maher, C.G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin. Proc.*, 90, 139-147.
- Hudson, A.J. (2000). Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can. J. Neurol. Sci.*, 27 (1), 2-16.
- Hwang, S.S., Chang, V.T. ve Kasimis, B. (2003). Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain*, 101 (1-2), 55-64.
- Iniguez, M.A., Punzon, C., Cacheiro-Llaguno, C., Díaz-Munoz, M.D., Duque, J., Cuberes, R., Alvarez, I., Andres, E.M., Buxens, J., Buschmann, H., Vela, J.M., Fresno, M. (2010). Cyclooxygenase-independent inhibitory effects on T cell activation of novel 4,5-dihydro-3 trifluoromethyl pyrazole cyclooxygenase-2 inhibitors. *Int. Immunopharm.*, 10, 1295–1304.
- Inoue, K. ve Nomura, M. (2016). The neuropathology of drug addictions and substance misuse: assays for fentanyl. *Academic Press.*, 3, 619-630.
- Islam, S., Shajib, M.S., Rashid, R.B., Khan, M.F., Al-Mansur, M.A., Datta, B.K., Rashid, M.A. (2019). Antinociceptive activities of *Artocarpus lacucha* Buch-ham (Moraceae) and its isolated phenolic compound, catechin, in mice. *BMC Complement Altern. Med.*, 19 (1), 214.
- Jackson, T., Thomas, S., Stabile, V., Han, X., Shotwell, M., McQueen, K. (2015). Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a

- systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 385 (2), 10. Jainey, P.J. ve Bhat, I.K. (2012) Antitumor, analgesic, and anti-inflammatory activities of synthesized pyrazolines, *J. Young. Pharm.*, 4 (2), 82-87.
- Jensen, T.S. (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur. J. Pain*, 6, 61–68.
- Jeong, P., Kim, S.K., Li, Q., Oh, S.J., Son, S., Chen, G., Tan, H., Kim, S., Park, J.H., Park, K.D., Kim, Y.O., Yoon, M.H., Kim, Y.C., Goddard, W.A. (2019). Discovery of Novel Biased Opioid Receptor Ligands through Structure-Based Pharmacophore Virtual Screening and Experiment. *ChemMedChem*, 14 (20), 1783–1794.
- Johnson, M., Younglove, B., Lee, L., LeBlanc, R., Holt Jr., H., Hills, P., Mackay, H., Brown, T., Mooberry, S.L., Lee, M. (2007). Design, synthesis, and biological testing of pyrazoline derivatives of combretastatin-A4. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5897-5901.
- 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 (2), e051073.
- Kamogawa, E. ve Sueishi, Y. (2014). A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1376-1379,
- Kaplancıklı, Z.A., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altıntop, M.D., Can, Ö.D. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (9), 4383-4387.
- Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Can, Ö.D., Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (6), 2606-10.
- Karadayı, N., Turgut Cin G., Demirel, S., Cakıcı, A., Büyükgüngör, O. (2009). 1-Acetyl-5-ferrocenyl-3-phenyl-2-pyrazoline. *Acta Crystallogr. Sect. E. Struct. Rep. Online*, 65 (Pt 2), 127-8.

- Karthikeyan, M.S., Holla B.S. ve Kumari, N.S. (2007). Synthesis and antimicrobial studies on novel chloro-fluorine containing hydroxy pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 30-36.
- Karuppasamy, M., Mahapatra, M., Yabanoğlu, G., Uçar, S., Sinha, B.N., Basu, A., Mishra, N., Sharon, A., Kulandaivelu, U., Jayaprakash, V. (2010). Development of selective and reversible pyrazoline based MAO-A inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 1875-1881.
- Kataria, S., Patel, U., Yabut, K., Patel, J., Patel, R., Patel, S., Wijaya, J.H., Maniyar, P., Karki, Y., Makrani, M.P., Viswanath, O., Kaye, A.D. (2024). Recent Advances in Management of Neuropathic, Nociceptive, and Chronic Pain: A Narrative Review with Focus on Nanomedicine, Gene Therapy, Stem Cell Therapy, and Newer Therapeutic Options. *Curr. Pain Headache Rep.*, 28 (5), 321-333.
- Katz, N. (2002). The impact of pain management on quality of life. *J. Pain Symptom Manage.*, 24, 38-47.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kelly, J.P., 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.
- Kerrigan, S. ve Goldberger, B.A. (2020). Opioids. In: *Princ Forensic Toxicol*. Fifth ed. Springer, 347–369.
- Kerstman, E., Ahn, S., Battu, S., Tariq, S., Grabois, M. (2013). Neuropathic pain. *Handb. Clin. Neurol.*, 110, 175-87.
- Khan, M.I.A., Walsh, D. ve Brito-Dellán, N. (2011). Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 28, 378–383.
- Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Bano, S., Dhulap, A., Ali, Y., Nazreen, S., Haider, S. (2014). Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents. *Bioor. Med. Chem.*, 22 (21), 5804-5812.
- Khloya, P., Ceruso, M., Ram, S., Supuran, C.T., Sharma, P.K. (2015). Sulfonamide bearing pyrazolylpyrazolines as potent inhibitors of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 3208-3212.

- Khode, S., Maddi, V., Aragade, P., Palkar, M., Ronad, P.K., Mamledesai, S., Thippeswamy, A.H., Satyanarayana, D. (2009). Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 5-(substituted)aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phenyl-2-pyrazolines as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1682-1688.
- Knotkova, H. ve Pappagallo, M. (2007). Adjuvant analgesics. *Anesthesiol. Clin.*, 25, 775–786.
- 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*, 397 (10289), 2111-2124.
- Koster, R., Anderson, M. ve Beer, E. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.*, 18, 412-417.
- Kotlińska-Lemieszek, A., ve Żylicz, Z. (2022). Less well-known consequences of the long-term use of opioid analgesics: a comprehensive literature review. *Drug Des. Devel. Ther.*, 16, 251–264.
- Kraychete, D.C., de Siqueira, J.S.T., Garcia J.B., Sakata, R.K., Sousa, A.M., de Andrade, D.C., Zakka, T.R.M., Teixeira, M.J., (2017). Clinical evidence on visceral pain. Systematic review. *Revista Dor.*, 18 (1), 65-71.
- Kumar, R.S., Arif, I.A., Ahamed, A., Idhayadhulla, A. (2016), Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues. *Saudi J. Biol. Sci.*, 23, 614-620.
- Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Kumar, R. Gupta, H. (2009). Biological activities of pyrazoline derivatives –A recent development. *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.*, 4, 154-163.
- Kumar, G., Tanwar, O., Kumar, J., Akhter, M., Sharma, S., Pillai, C.R., Alam, M.M., Zama, M.S. (2018). Pyrazole-pyrazoline as promising novel antimalarial agents: A mechanistic study. *Eur. J. Med. Chem.*, 149, 139–147.
- Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, A.C., Vidin, A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 761-771.

- 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. *Clin. Drug Investig.*, 32, 53–63.
- Lange, J.H.M. ve Kruse, C.G. (2004). Recent advances in CB₁ cannabinoid receptor antagonists. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 7 (4), 498-506.
- Lange, J.H.M., Attali, A., Van Der Neut, M.A.W., Wals, H.C., Mulder, A., Zilaout, H., Duursma, A., Van Aken, H.H.M., Van Vliet, B.J. (2010). Two distinct classes of novel pyrazolinecarboxamides as potent cannabinoid CB₁ receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4992-4998.
- Latremoliere, A. ve Woolf, C.J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain*, 10 (9), 895-926.
- Leibovici, B.L. (2020). Medical prescription in the context of drug prohibition: the example of opiates. *Living with Drugs*, 295–303.
- Loeser, J.D. ve Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *Lancet.*, 353 (9164), 1607-9.
- Loeser, J.D., Butler, S.H., Chapman, C.R., Turk, D.C. (2001). (eds). Bonica's Management of Pain, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
- Łuszczki, J.J. (2010). Dose-response relationship analysis of pregabalin doses and their antinociceptive effects in hot-plate test in mice. *Pharmacol. Rep.*, 62 (5), 942-8.
- Lv, P.C., Li, D.D., Li, Q.S., Lu, X., Xiao, Z.P., Zhu, H.L. (2011). Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives as EGFR TK inhibitors and potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 5374-5377.
- Machelska, H. ve Celik, M. (2018). Advances in achieving opioid analgesia without sideeffects. *Front. Pharmacol.*, 9, 1388.
- Machelska, H. ve Stein, C. (2000). Pain control by immune-derived opioids. *Clin. and Exp. Pharm. Physiol.*, 27, 533-536.
- Marella, A., Ali, M.R., Alam, M.T., Saha, R., Tanwar, O., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., Alam. M.M. (2013). Pyrazolines: A biological review. *Mini Rev. Med. Chem.*, 13 (6), 921-931.
- Matiadis, D. ve Sagnou, M., (2020). Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: An up-to-date overview. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (15), 5507.

- Mazoit, J.X. ve Dalens, B.J. (2004). Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin. Pharmacokinet.*, 43, 17–32.
- Mcmahon, S., Koltzenburg, M. (2005). (eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th edition, Churchill Livingstone.
- Milano, J., Oliveira, S.M., Rossato, M.F., Sauzem, P.D., Machado, P., Beck, P., Zanatta, N., Martins, M.A.P., Mello, C.F., Rubin, M.A., Ferreira, J., Bonacorso, H.G. (2008). Antinociceptive effect of novel trihalomethyl-substituted pyrazoline methyl esters in formalin and hot-plate tests in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 581 (1-2), 86-96.
- Millan, M.J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.*, 57 (1), 1-164.
- Millan, M.J. (2002). Descending Control of Pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.
- Mills, S.E.E., Nicolson, K.P. ve Smith, B.H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br. J. Anaesth.*, 123 (2), 273-283.
- Mirchandani, A., Saleeb, M. ve Sinatra, R. (2011). Acute and Chronic Mechanisms of Pain. *New York: Springer*, 45-54.
- Mishra, N. ve Sasmal, D. (2013). Additional acetyl cholinesterase inhibitory property of diaryl pyrazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (3), 702-705.
- Mitra, R. ve Jones, S. (2012). Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 29 (1), 70–79.
- Mizumura, K. (1997). Peripheral mechanisms of hyperalgesia – sensitization of nociceptors. *Nagoya J. Med. Sci.*, 60, 69-87.
- Monga, V., Goyal, K., Steindel, M., Rajani, D.P., Rajani, S. (2014). Synthesis, and evaluation of new chalcones, derived pyrazolines and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents. *Med. Chem. Res.*, 23, 2019-2032.
- Moore, R.A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., Wiffen, P.J. (2012.) Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.

- Morgan, M.M. ve Christie, M.J. (2011). Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *Br. J. Pharmacol.*, 164, 1322–1334.
- Moussa, N. ve Ogle, O.E. (2022). Acute Pain Management. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.*, 34 (1), 35-47.
- Movahed, M.A, Abbasi, F.K., Rajabi, M., Abedi, N., Naderi, N., Daraei, B., Zarghi, A. (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of new 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-N-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine as selective COX-2 inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 32 (5), 856-868.
- Mula, M., Pini, S. ve Cassano, G.B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 27 (3), 263–272.
- Nalamachu, S. (2013). An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *Am. J. Manag. Care*, 14, 261-6.
- Nehra, B., Rulhania, S., Jaswal, S., Kumar, B., Singh, G., Monga, V. (2020). Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 205, 112666.
- Nwonu, C.N.S. (2022). Neuronal Cell Mechanisms of Pain. *West Afr. J. Med.*, 39 (10), 1075-1983.
- Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., Foster, C.S. (2016). Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin. Drug Saf.*, 15, 457–465.
- Ovais, S., Pushpalatha, H., Reddy, G.B., Rathore, P., Bashir, R., Yaseen, S., Dheyaa, A., Yaseen, R., Tanwar, O., Akthar, M., Samim, M., Javed, K. (2014). Synthesis and biological evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylurea/thiourea derivatives as anti-hyperglycaemic agents and aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 80, 209-217.
- Öngel, K. (2017). Ağrı Tanımı Ve Sınıflaması, *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 9 (1),12-14.
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Revial, G., Demirci, F., İşcan, G. (2010). Preparation of some pyrazoline derivatives and evaluation of their antifungal activities. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 25, 565-571.

- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Revial, G., Güven, K. (2007a). Synthesis and antimicrobial activity of 1-(4-aryl-2-thiazolyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (3), 403-409.
- Özdemir, Z., Kandilci, H.B., Gümüşel, B., Çalış, Ü., Altan Bilgin, A. (2007b). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (3), 373-379.
- Özdemir, Z., Kandilci, H.B., Gümüşel, B., Çalış, Ü., Altan Bilgin, A. (2008). Synthesis, and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-thienyl) pyrazoline derivatives, *Arch. Pharmazie*, 341, 701-707.
- Pakulska, W. ve Czarnecka, E. (2009). Influence of oxcarbazepine on the antinociceptive action of morphine and metamizole in mice. *Acta. Pol. Pharm.*, 66 (6), 715-722.
- Pakulska, W., Wejman, I. ve Czarnecka, E. (2003). Influence of felbamate on the antinociceptive action of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Acta. Pol. Pharm.*, 60 (3), 201-206.
- Palecek, J. (2004). The role of dorsal columns pathway in visceral pain. *Physiological Research*, 53 (1), 125-130.
- Park, J.F. ve Luo, Z.D. (2010). Calcium channel functions in pain processing. *Channels.*, 4, 510.
- Patetsos, E. ve Horjales-Araujo, E. (2016). Treating chronic pain with SSRIs: what do we know? *Pain Res. Manag.*, 1–17.
- Pattinson, K.T.S. (2008). Opioids and the control of respiration. *Br. J. Anaesth.*, 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*, 14 (11), 1091.
- Pergolizzi, J.V., Raffa, R.B. ve Rosenblatt, M.H. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: current understanding and approaches to management. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 45, 892–903.

- Pountos, I., Georgouli, T., Bird, H., Giannoudis, P.V. (2011). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *Int. J. Interf. Cytokine Mediat. Res.*, 3, 19-27.
- Prasad, Y.R., Rao, A.L., Prasoon, L., Murali, K., Kumar, P.R. (2005). Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxy naphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (22), 5030-5034.
- Price, D.D., Mao, J. ve Mayer, D.J. (1994). Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: IASP Press, 61-84.
- Rahman, S., Kidwai, A., Rakhamimova, E., Elias, M., Caldwell, W., Bergese, S.D. (2023). Clinical diagnosis and treatment of chronic pain. *Diagnostics*, 13 (24), 3689.
- Rahman, M.A. ve Sidhiqui, A.A. (2010). Pyrazoline derivatives: a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities. *Int. J. Pharmaceut. Sci. Drug Res.*, 2, 165-175.
- Raj, P.P. (2000). Ağrı taksonomisi. S. Erdine (Ed.), *Ağrı içinde* (s. 12-20). İstanbul: Alemdar Ofset.
- Raj, P.P. (2007). *The handbook of chronic pain*. New York: Nova Biomedical Books.
- 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. ve Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen hepatotoxicity. *Semin. Liver. Dis.*, 39, 221–234.
- Ramadan, E.S., Sharshira, E.M., El Sokkary, R.I., Morsy, N. (2018). Synthesis and antimicrobial evaluation of some heterocyclic compounds from 3-aryl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.*, 73, 389-397.
- Rani, P., Srivastava, V.K. ve Kumar, A. (2004). Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 449-452.

- 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. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 42, 513–517.
- Rathore, P., Yaseen, S., Ovais, S., Bashir, R., Yaseen, R., Hameed, A.D., Samim, M., Gupta, R., Hussain, F., Javed, K. (2014). Synthesis and evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylureas as potential antiproliferative agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1685-1691.
- Reisli, R., Akkaya, Ö.T., Arıcan, Ş., Can, Ö.S., Çetingök, H., Güleç, M.S., Köknel Talu, G. (2021). Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi: Türk Algoloji-Ağrı Derneği Klinik Uygulama Kılavuzu, *Ağrı*, 33 (1), 1-51.
- Risser, A., Donovan, D., Heintzman, J., Page, T. (2009). NSAID prescribing precautions. *Am. Fam. Physician*, 80, 1371–1378.
- RxMedia Pharma® (2022). İnteraktif ilaç bilgi kaynağı. İzmir: GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik Sanayi ve Ticaret A.Ş.
- 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. *Eur. J. Med. Chem.*, 209, 112918.
- Sahoo, A., Yabanoğlu, S., Sinha, B.N., Uçar, G., Basu, A., Jayaprakash, V. (2010). Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 132-136.
- Sahu, S.K., Banerjee, M., Samantray, A., Behera, C., Azam, M.A. (2008). Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities of some novel pyrazoline derivatives. *Trop. J. Pharm. Res.*, 7 (2), 961-968.
- Salian, V.V., Narayana, B., Sarojini, B.K. Kumar, M.S., Nagananda, G.S., Byrappa, K. ve Kudva, A.K. (2017). Spectroscopic, single crystal X-ray, Hirshfeld, in vitro and in silico biological evaluation of a new series of potent thiazole nucleus integrated with pyrazoline scaffolds. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 174, 254- 271.
- Sawynok, J. (2005). Topical analgesics in neuropathic pain. *Curr. Pharm. Des.*, 11 (23), 2995–3004.

- Schirris, T.J.J., Ritschel, T., Renkema, G.H., Willems, P.H.G.M., Smeitink, J.A.M., Russel, F.G.M. (2015). Mitochondrial ADP/ATP exchange inhibition: a novel off-target mechanism underlying ibipinabant-induced myotoxicity. *Sci. Rep.*, 5, 14533.
- Schoffski, P., Cresta, S., Mayer, I.A., Wildiers, H., Damian, S., Gendreau, S., Rooney, I., Morrissey, K.M., Spoerke, J.M., Ng, V.W., Singel, S.M., Winer, E.A. (2018). phase Ib study of pictilisib (GDC-0941) in combination with paclitaxel, with and without bevacizumab or trastuzumab, and with letrozole in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 20, 109.
- Scholz, A. (2002). Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br. J. Anaest.*, 89 (1), 52–61.
- Schug, S.A., Garrett, W.R. ve Gillespie, G. (2003). Opioid and non-opioid analgesics. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 17, 91–110.
- Seyfried, O. ve Hester, J. (2012). Opioids and endocrine dysfunction. *Br. J. Pain*, 6 (1), 17.
- Shaaban, M.R., Mayhoub, A.S. ve Farag, A.M. (2012). Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 22(3): 253–291.
- Shajib, M.S., Rashid, R.B., Ming, L.C., Islam, S., Sarker, M.M.R., Nahar, L., Sarker, S.D., Datta, B.K., Rashid, M.A. (2018). Polymethoxyflavones from *Nicotiana plumbaginifolia* (Solanaceae) Exert Antinociceptive and Neuropharmacological Effects in Mice. *Front Pharmacol.*, 9, (85), 1-17.
- Singh, P., Singh, J., Pant, G.J., Rawat, M.S.M. (2018). 2-Pyrazolines as biologically active and fluorescent agents, an overview. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 18, 1366-1385.
- Sivakumar, P.M., Ganesan, S., Veluchamy, P., Doble, M. (2010). Novel chalcones and 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives as antibacterial agents, *Chem. Biol. Drug Des.*, 76, 407-411.
- Skolnick, P. (2022). Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacol. Ther.*, 233, 108019.
- Smith, H. ve Bruckenthal, P. (2012). Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging*, 27, 417–433.

- Stanos, S.P. ve Galluzzi, K.E. (2013). Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad. Med.*, 125 (1), 25–33.
- Stephan, B.C. ve Parsa, F.D. (2016). Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain. *Hawaii J. Med. Public Health*, 75 (3), 65-67.
- Sung, J. (2023). 2-[5-(2,3-Di-meth-oxy-naphthalen-1-yl)-4,5-di-hydro-1H-pyrazol-3-yl]-3-meth-oxy-phenol. *IUCrdata.*, 8 (8), x230668.
- Swarbrick, M.E., Beswick, P.J., Gleave, R.J., Green, R.H., Bingham, S., Bountra, C., Carter, M.C., Chambers, L.J., Chessell, I.P., Clayton, N.M., Collins, S.D., Corfield, J.A., Hartley, C.D., Kleanthous, S., Lambeth, P.F., Lucas, F.S., Mathews, N., Naylor, A., Page, L.W., Payne, J.J., Wiseman, J.O. (2009). Identification of [4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl] amines and ethers as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (15), 4504-4508.
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 20 (1), 2-7.
- Şentürk, İ.A. (2018). Ağrı değerlendirilmesi: Tipleri ve mekanizmaları. *Medical Research. Reports.*, 1 (3), 78-81.
- Tabarelli, Z., Rubin, M.A., Berlese, D.B., Sauzem, P.D., Missio, T.P., Teixeira, M.V., Sinhorin, A.P., Martins, M.A.P., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Mello, C.F. (2004). Antinociceptive effect of novel pyrazolines in mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 37 (10), 1531-1540.
- Taneja, A., Pasqua, O.D. ve Danhof, M. (2017). Challenges in translational drug research in neuropathic and inflammatory pain: the prerequisites for a new paradigm. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 73, 1219–1236.
- Taylor, A. ve McLeod, G. (2020). Basic pharmacology of local anaesthetics. *Br. J. Anaesth. Educ.*, 20 (2), 34.
- 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., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., 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.
- Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D. (2021a). 5-HT_{1A} Serotonergic, α -adrenergic and opioidergic receptors mediate the analgesic efficacy of vortioxetine in mice. *Molecules*, 26 (11), 3242.
- Turan Yücel, N., Osmaniye, D., Kandemir, Ü., Evren, A.E., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. (2021b). Synthesis and antinociceptive effect of some thiazole-piperazine derivatives: Involvement of opioidergic system in the activity. *Molecules*, 26 (11), 3350.
- Türkoğlu, M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. İ. Yegül (Ed.), *Ağrı ve Tedavisi* içinde (s. 19-27)., İzmir: Yapım Matbaacılık.
- Urch, C. (2007). Normal Pain Transmission. *Rev. Pain*, 1 (1), 2-6.
- Van der Goes, M.C., Jacobs, J.W. ve Bijlsma, J.W. (2014) The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res. Ther.*, 16 (2), 1–13.
- Vane, J.R. ve Botting, R.M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thromb. Res.*, 110, 255–258.
- 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 Saf.*, 31, 373–388.
- Viveka, S., Shama, P., Nagaraja, G.K., Ballav, S., Kerkar, S. (2015). Design and synthesis of some new pyrazolyl-pyrazolines as potential anti-inflammatory, analgesic and antibacterial agents. *Eur J Med Chem.*, 101, 442-51.
- Vyvey, M. (2010). Steroids as pain relief adjuvants. *Can. Fam. Physician*, 56 (12), 1295-1297.
- Waheed, A. ve Khan, S.A. (2001). Synthesis of certain substituted 1,2 pyrazolines from nalidixic acid as antibacterial and analgesic agents. *Indian J. Heterocyclic Chem.*, 11, 59-62.
- Wallace, M.S. ve Papp, A. (2023). Opioid Withdrawal. *Challenging Cases and Complication Management in Pain Medicine*, 15–20.

- Wanare, G., Aher, R., Kawathekar, N., Ranjan, R., Kaushik, N.K., Sahal, D. (2010). Synthesis of novel α -pyranochalcones and pyrazoline derivatives as *Plasmodium falciparum* growth inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (15), 4675-4678.
- Wang, H.H., Qiu, K.M., Cui, H.E., Yang, Y.S., Luo, Y., M., Xing, M., Qiu, X.Y., Bai, L.F., Zhu, H.L. (2013). Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives containing benzodioxole as potential anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 448-455.
- Watson, J. (1981a). Pain Mechanisms-A Review: I. Characteristics of the peripheral receptors. *Aust. J. Physiother.*, 27 (5), 135-143.
- Watson, J. (1981b). Pain Mechanisms-A review: II. Afferent pain pathways. *Aust. J. Physiother.*, 27, 191-198.
- 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 Metab. Syndr. Obes.*, 11, 427-438.
- Wood, E., Solomon, E.D. ve Hadland, S.E. (2023). Universal precautions for people at risk of opioid overdose in North America. *JAMA Intern. Med.*, 183 (5), 401.
- Woolfe, G. ve MacDonald, A.D. (1944). The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J. Pharm. Exp. Ther.*, 80, 300-307.
- Yanagidate, F. ve Strichartz, G.R. (2007). Local anesthetics. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 177, 95-127.
- Yang, W., Hu, Y., Yang, Y.S., Zhang, F., Zhang, Y.B., Wang, X.L., Tang, J.F., Zhong, W.Q., Zhu, H.L. (2013). Design, modification and 3D QSAR studies of novel naphthalin-containing pyrazoline derivatives with/without thiourea skeleton as anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 1050-1063.
- Yongjun, Z., Tingjie, Z., Xiaoqiu, Y., Zhiying, F., Feng, Q., Guangke, X., Jinfeng, L., Fachuan, N., Xiaohong, J., Yanqing, L. (2020). A survey of chronic pain in China. *Libyan J. Med.*, 15 (1), 1730550.
- Yu, K., Niu, X., He, B., Yu, K., Niu, X., He, B. (2020). Neuromodulation management of chronic neuropathic pain in the central nervous system. *Adv. Funct. Mater.*, 30 (37), 1908999.

- Yücel, N.T., Asfour, A.A.R. Evren, A.E., Yazıcı, C., Kandemir, Ü., Özkay, Ü.D., Can, Ö.D., Yurttaş, L. (2024). Design and synthesis of novel dithiazole carboxylic acid Derivatives: In vivo and in silico investigation of their Anti-Inflammatory and analgesic effects. *Bioorg. Chem.*, 144, 107-120.
- Yüzbaşıoğlu Bektaş, Y. (2005). Total Abdominal Histerektomi Olgularında Preemptif Lornoksikam ve Rofekoksib'in Çift Kör Yolla Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- 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), 804-9.
- Zieglgänsberger, W. (2018). Substance P and pain chronicity. *Cell. Tissue Res.*, 375, 227–241.

EKLER



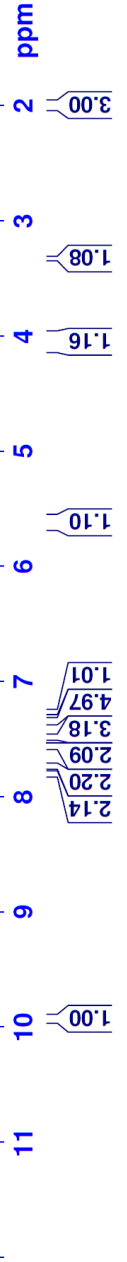
Current Data Parameters
NAME IF-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 19.29
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.342173 sec
RG 23.886
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.8 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

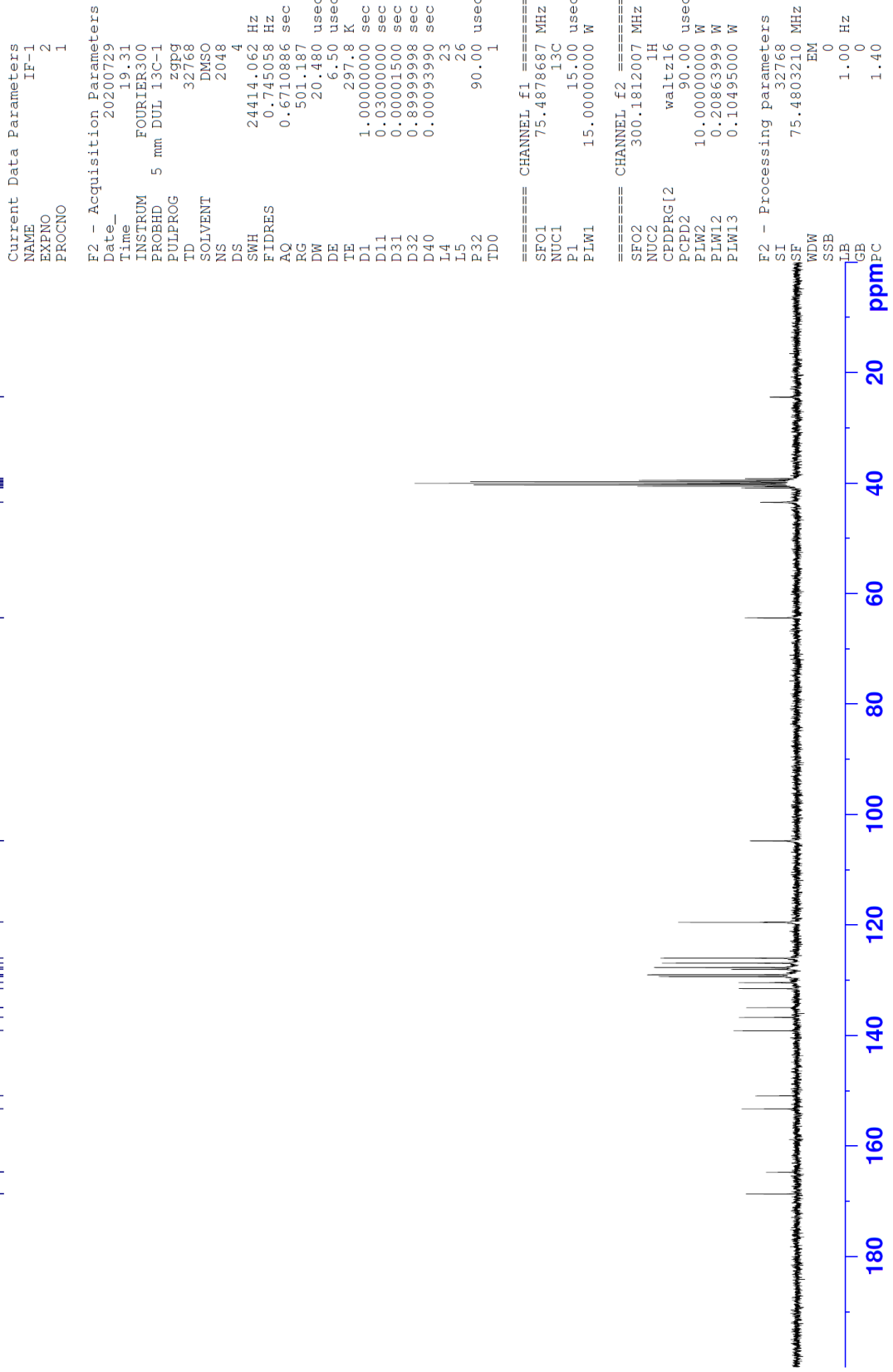
==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

9.93
7.82
7.81
7.79
7.78
7.75
7.72
7.57
7.54
7.50
7.48
7.47
7.36
7.35
7.33
7.33
7.32
7.28
7.28
7.27
7.26
7.25
7.23
5.60
5.62
5.64
5.66
4.09
4.05
4.03
3.99
3.38
3.34
3.32
2.51
2.51
2.50
2.49
2.49
2.00



EK-1. Bileşik 3a için ^1H -NMR analiz raporu



EK-2. Bileşik 3a için ^{13}C -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-2
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 20.31
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 20.7458
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.7 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

EK-3. Bileşik 3b için ^1H -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-2
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 20.33
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DM 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.6 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-4. Bileşik 3b için ^{13}C -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-3
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 16.23
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 16.9562
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

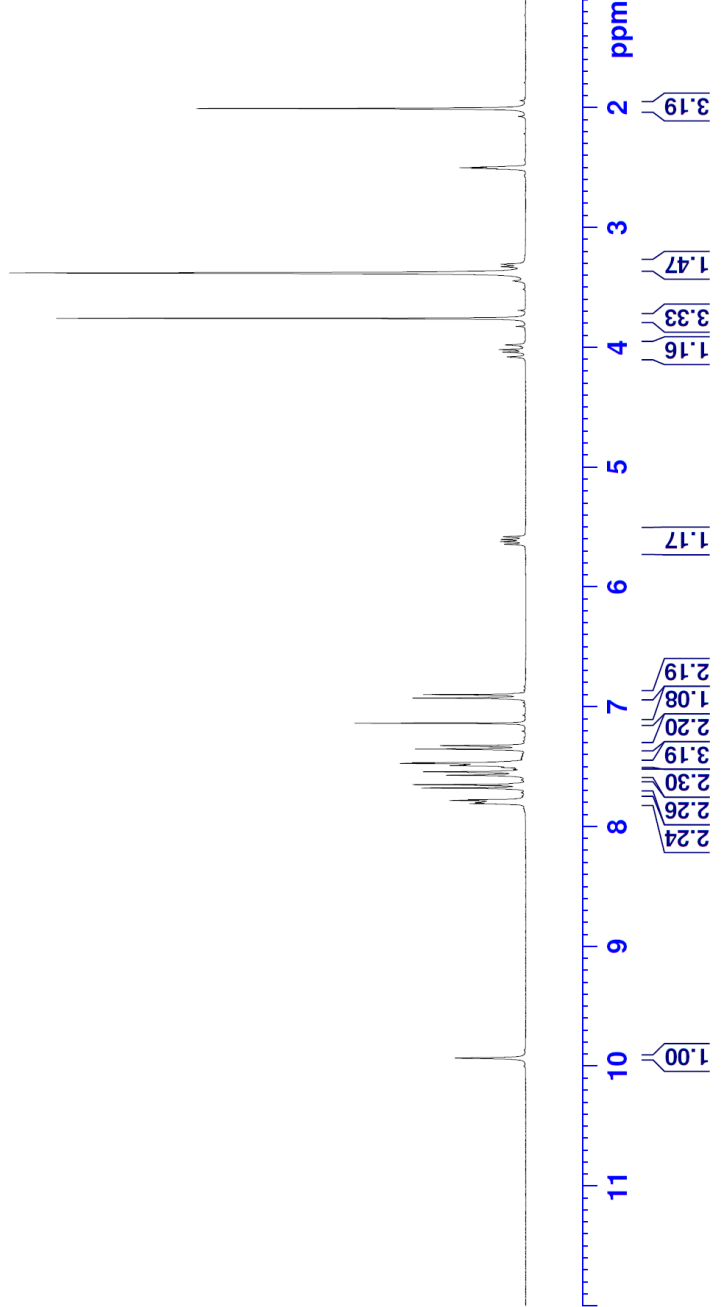
==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

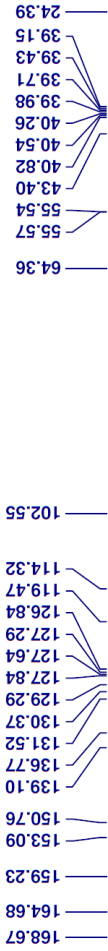
4.08
4.04
4.02
3.98
3.76
3.38
3.33
3.30
2.51
2.51
2.50
2.49
2.49
2.01

7.81
7.80
7.78
7.78
7.68
7.65
7.57
7.54
7.49
7.47
7.47
7.35
7.32
7.14
6.93
6.90
5.64
5.62
5.60
5.58

9.93



EK-5. Bileşik 3c için ^1H -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-3
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 16.25
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-6. Bileşik 3c için ^{13}C -NMR analiz raporu

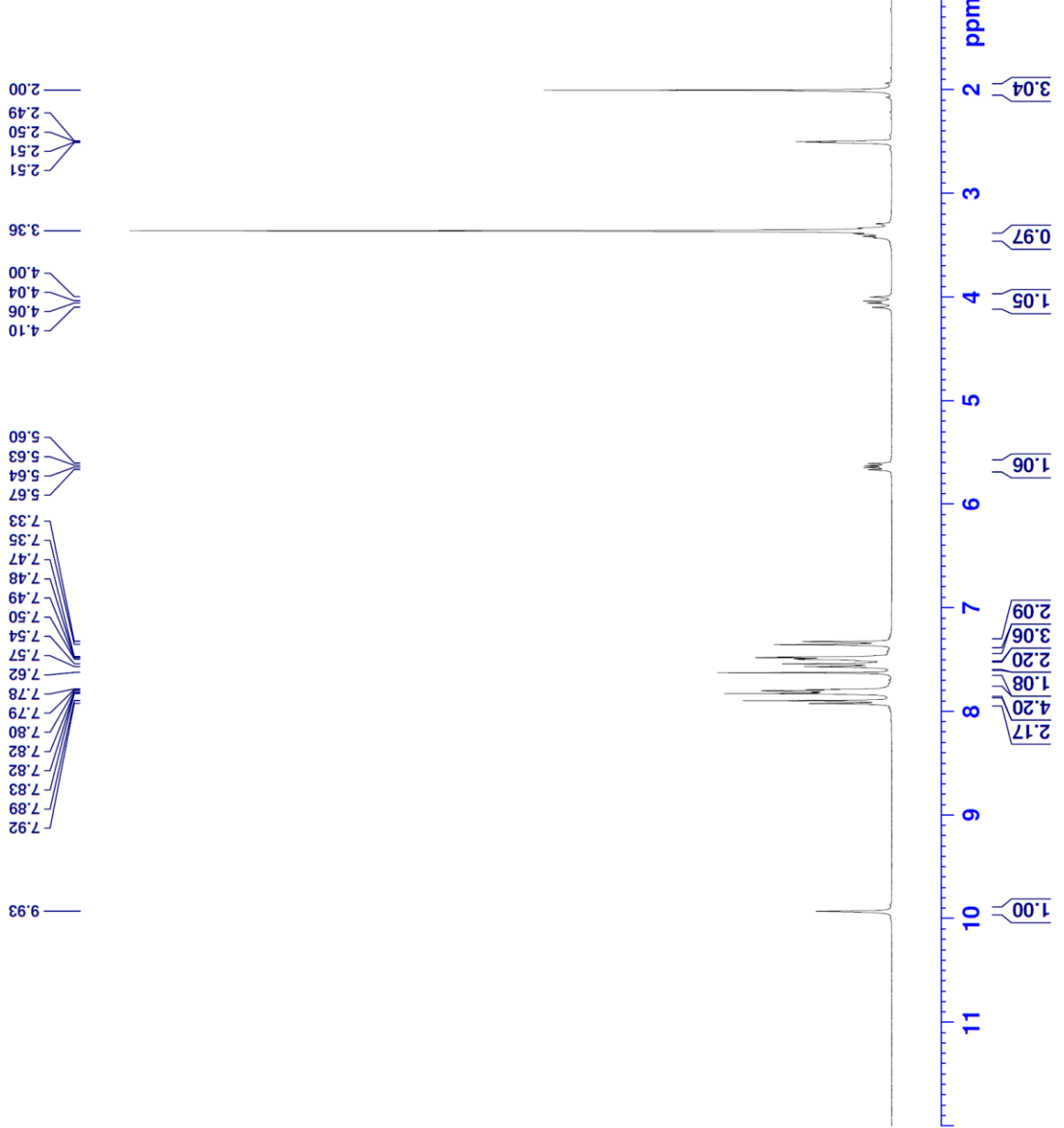


Current Data Parameters
NAME IF-4
EXPNO 8
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 17.25
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 21.0856
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SF01 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EK-7. Bileşik 3d için ^1H -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-4
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 17.27
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
CB 0
PC 1.40

EK-8. Bileşik 3d için ^{13}C -NMR analiz raporu

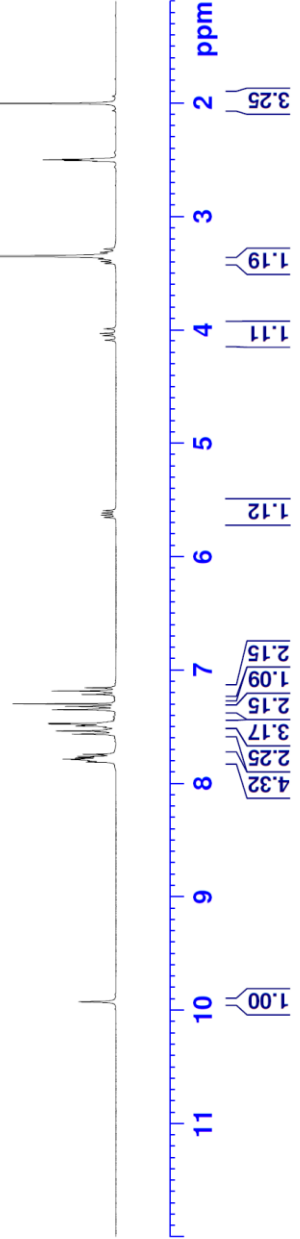
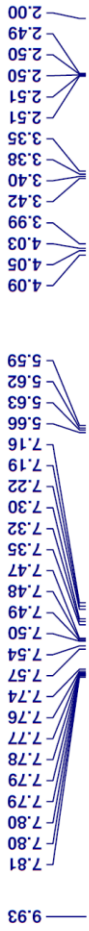


Current Data Parameters
NAME IF-5
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 18.27
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.342173 sec
RG 25.2027
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EK-9. Bileşik 3e için ^1H -NMR analiz raporu



24.38
39.15
39.43
39.71
39.99
40.27
40.54
40.82
43.46

64.31

104.45
115.67
115.96
119.51
126.87
127.61
127.86
127.97
129.30
130.43
131.46
131.54
131.58
136.68
139.11
149.85
153.34
160.42
163.66
164.85
168.67

Current Data Parameters
NAME IF-5
EXPNO 9
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

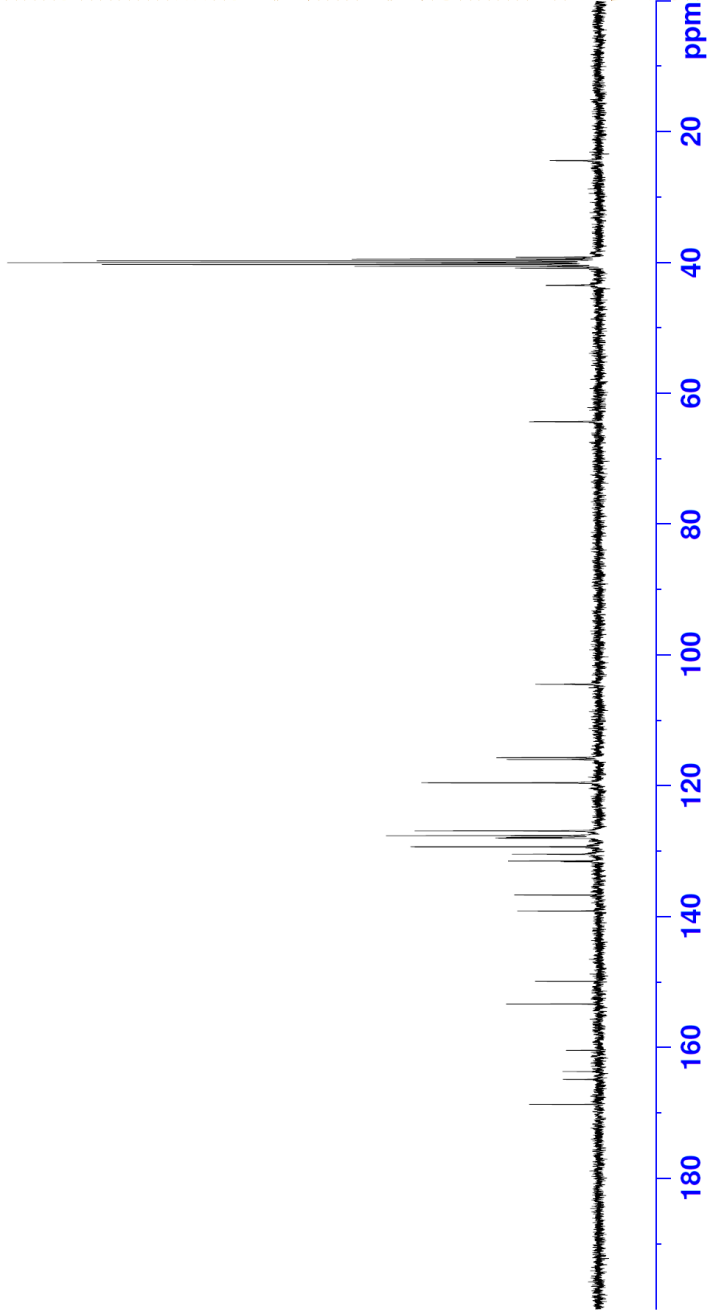
Date_ 20200729
Time 18.28
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EK-10. Bileşik 3e için ^{13}C -NMR analiz raporu

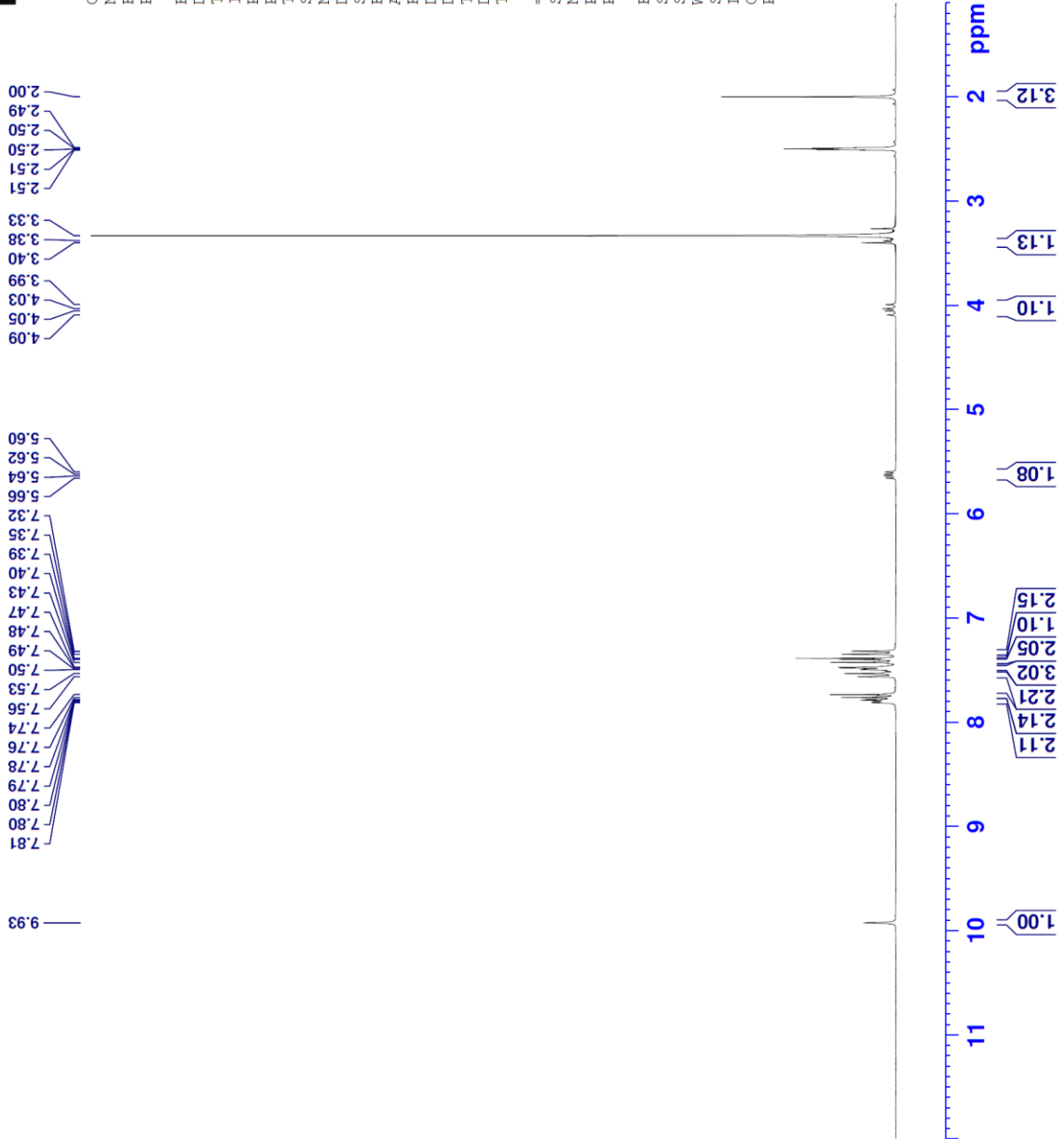


Current Data Parameters
NAME IF-6
EXPNO 12
PROCNO 1

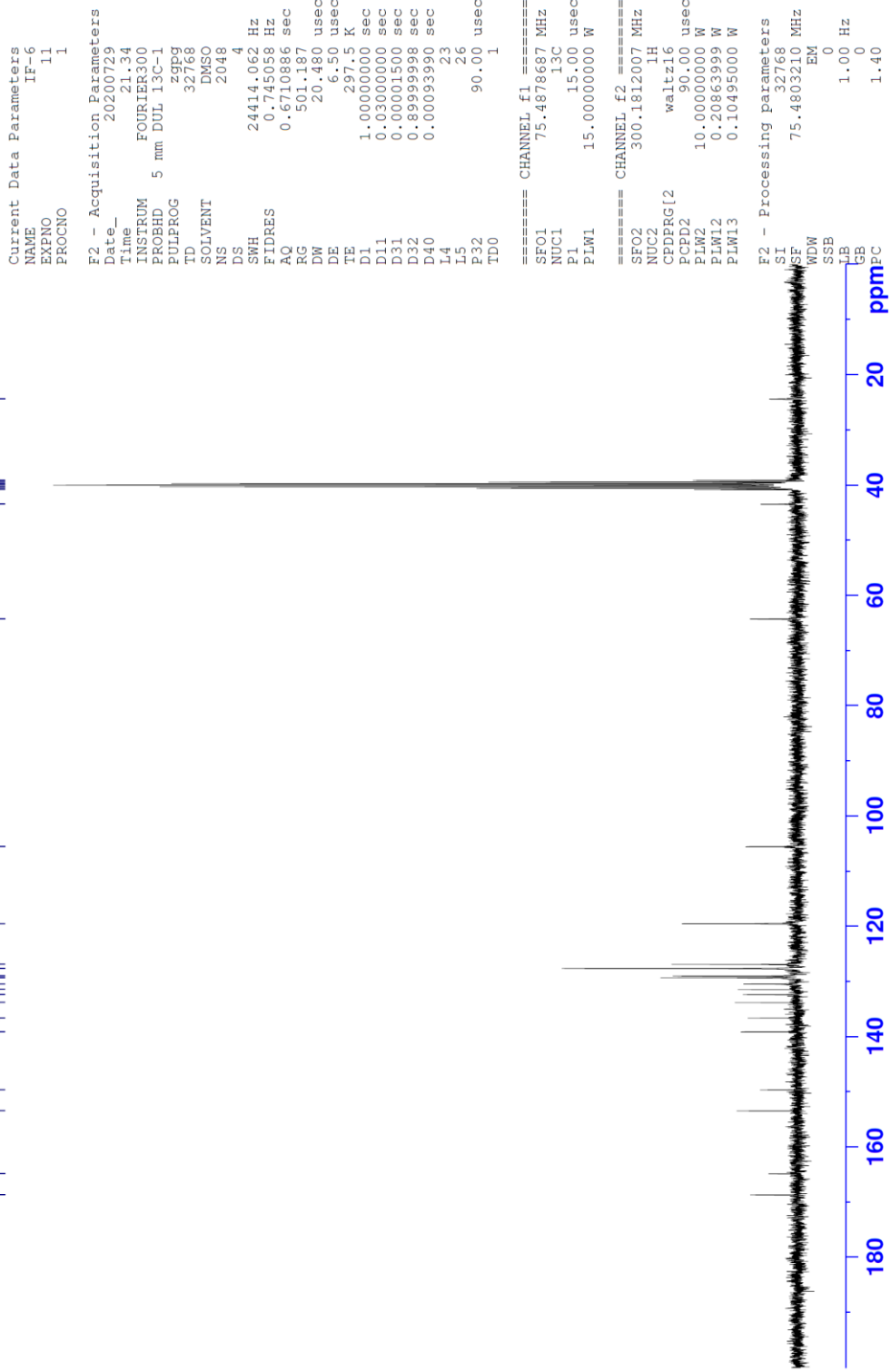
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 21.32
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 31.218
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.5 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EK-11. Bileşik 3f için ^1H -NMR analiz raporu



EK-12. Bileşik 3f için ^{13}C -NMR analiz raporu



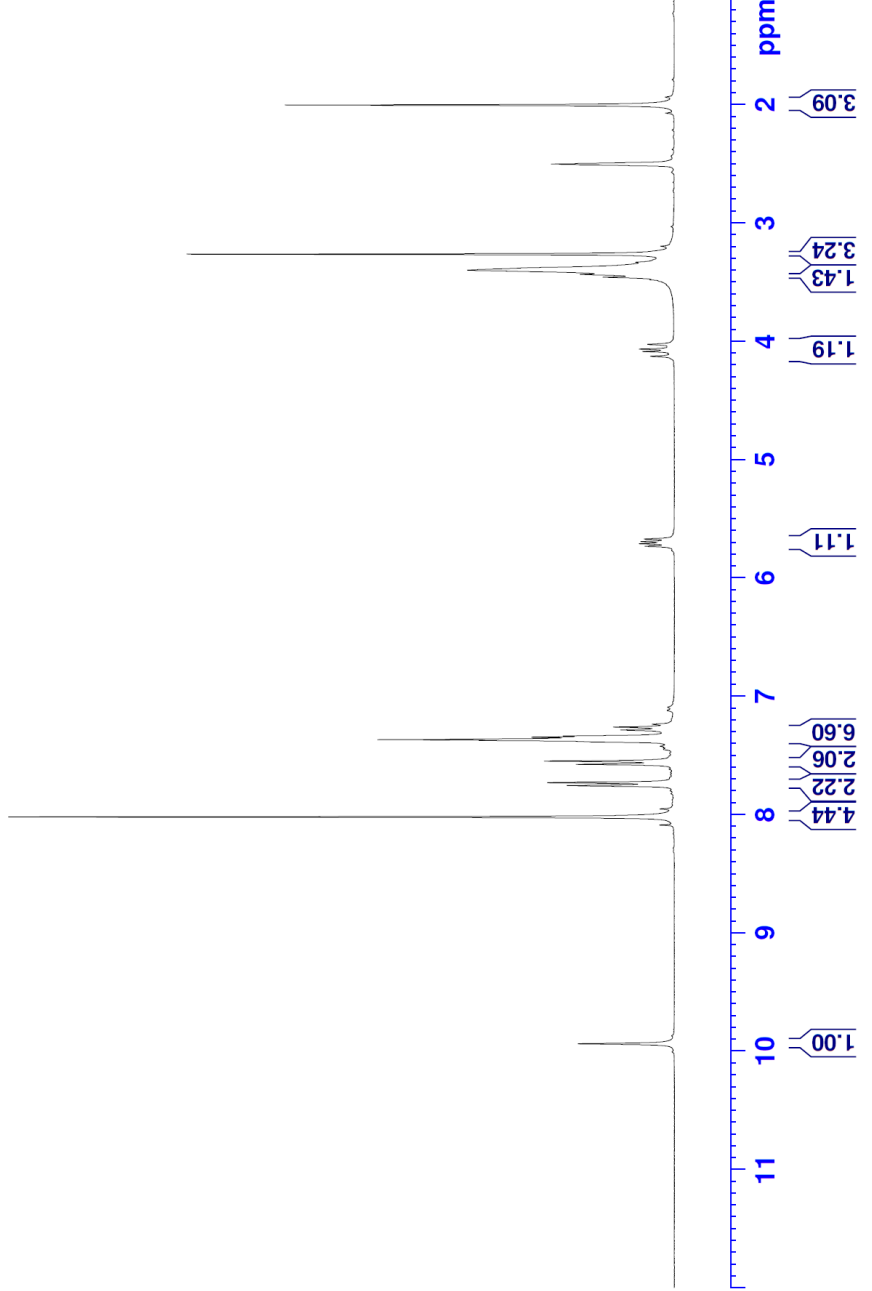
Current Data Parameters
NAME IF-7
EXPNO 14
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 22.34
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 18.301
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.4 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

9.94
8.02
7.75
7.73
7.58
7.55
7.37
7.37
7.37
7.35
7.34
7.28
7.26
7.24
5.73
5.71
5.69
5.67
4.13
4.09
4.07
4.03
3.46
3.43
3.40
3.26
2.51
2.50
2.00



EK-13. Bileşik 3g için ¹H-NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-7
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 22.36
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710896 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.4 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

==== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PLW2 90.00 usec
PLW12 10.00000000 W
PLW13 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-14. Bileşik 3g için ^{13}C -NMR analiz raporu

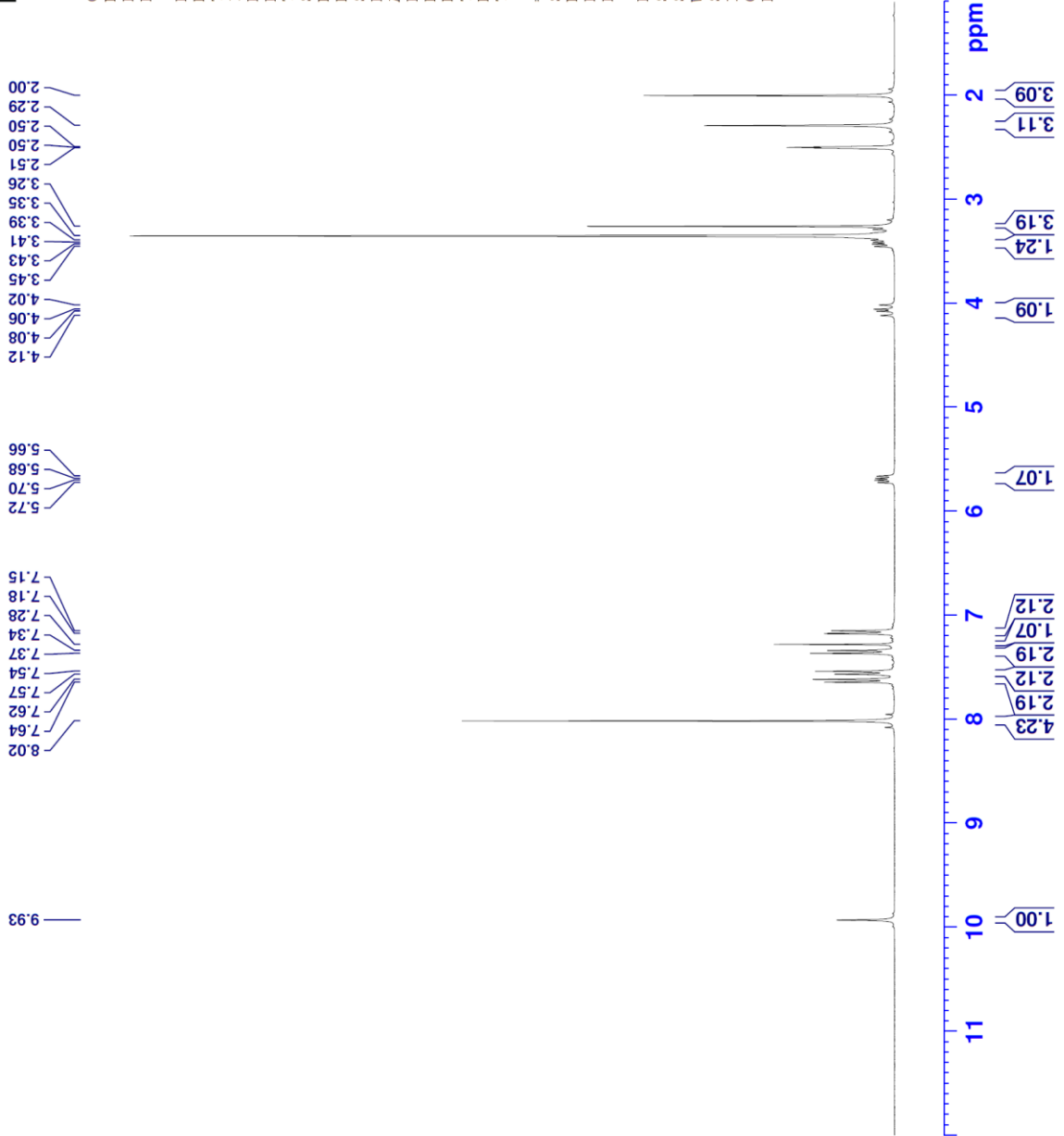


Current Data Parameters
NAME IF-8
EXPNO 16
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time 23.36
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 21.1768
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.4 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EK-15. Bileşik 3h için ¹H-NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-8
EXPNO 15
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200729
Time_ 23.38
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.4 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
I4 23
I5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-16. Bileşik 3h için ^{13}C -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-9
EXPNO 18
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 0.38
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 18.6855
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

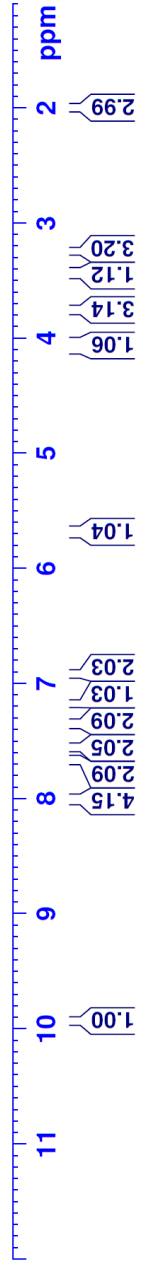
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

4.12
4.07
4.06
4.02
3.76
3.45
3.43
3.39
3.36
3.26
2.51
2.50
2.50
2.00

5.72
5.70
5.68
5.66

8.01
7.68
7.65
7.57
7.54
7.36
7.34
7.19
6.93
6.90

9.94



EK-17. Bileşik 3i için ^1H -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-9
EXPNO 17
PROCNO 1

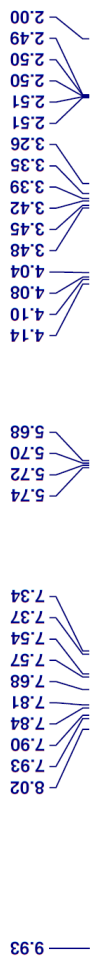
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 0.40
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-18. Bileşik 3i için ^{13}C -NMR analiz raporu



¹H NMR spectrum of 1,2-dichloroethane in CDCl₃. The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from 1 to 11. The spectrum shows several peaks with their corresponding integration values:

- Peak at 4.13 ppm (integration 2.08)
- Peak at 2.05 ppm (integration 2.05)
- Peak at 1.06 ppm (integration 3.19)
- Peak at 0.88 ppm (integration 0.88)

EK-19. *Bileşik 3j için ^1H -NMR analiz raporu*



Current Data Parameters
NAME IF-10
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 1.42
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
F32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-20. Bileşik 3j için ^{13}C -NMR analiz raporu

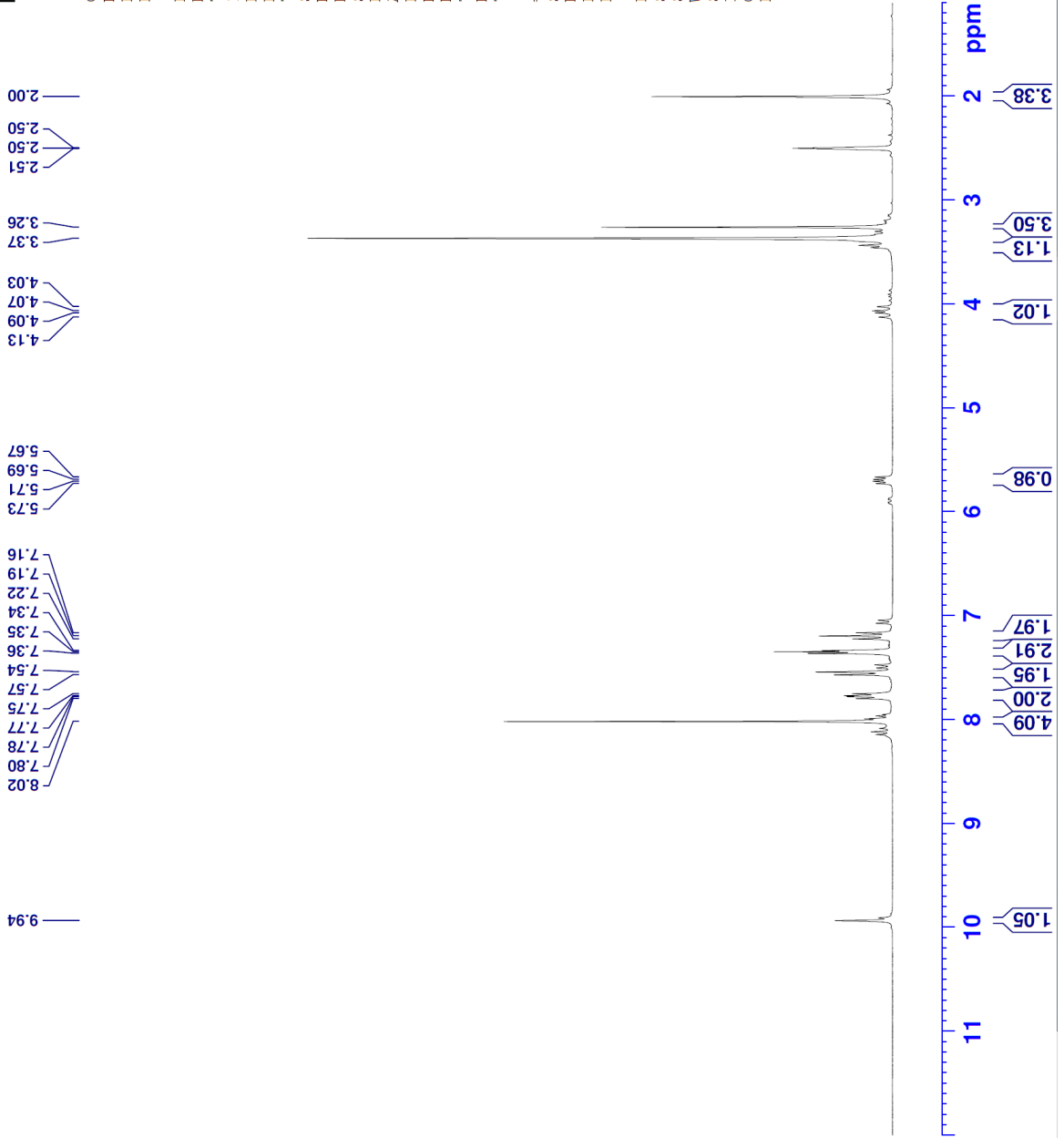


Current Data Parameters
NAME IF-11
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 2.42
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 21.2412
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EK-21. Bileşik 3k için ^1H -NMR analiz raporu



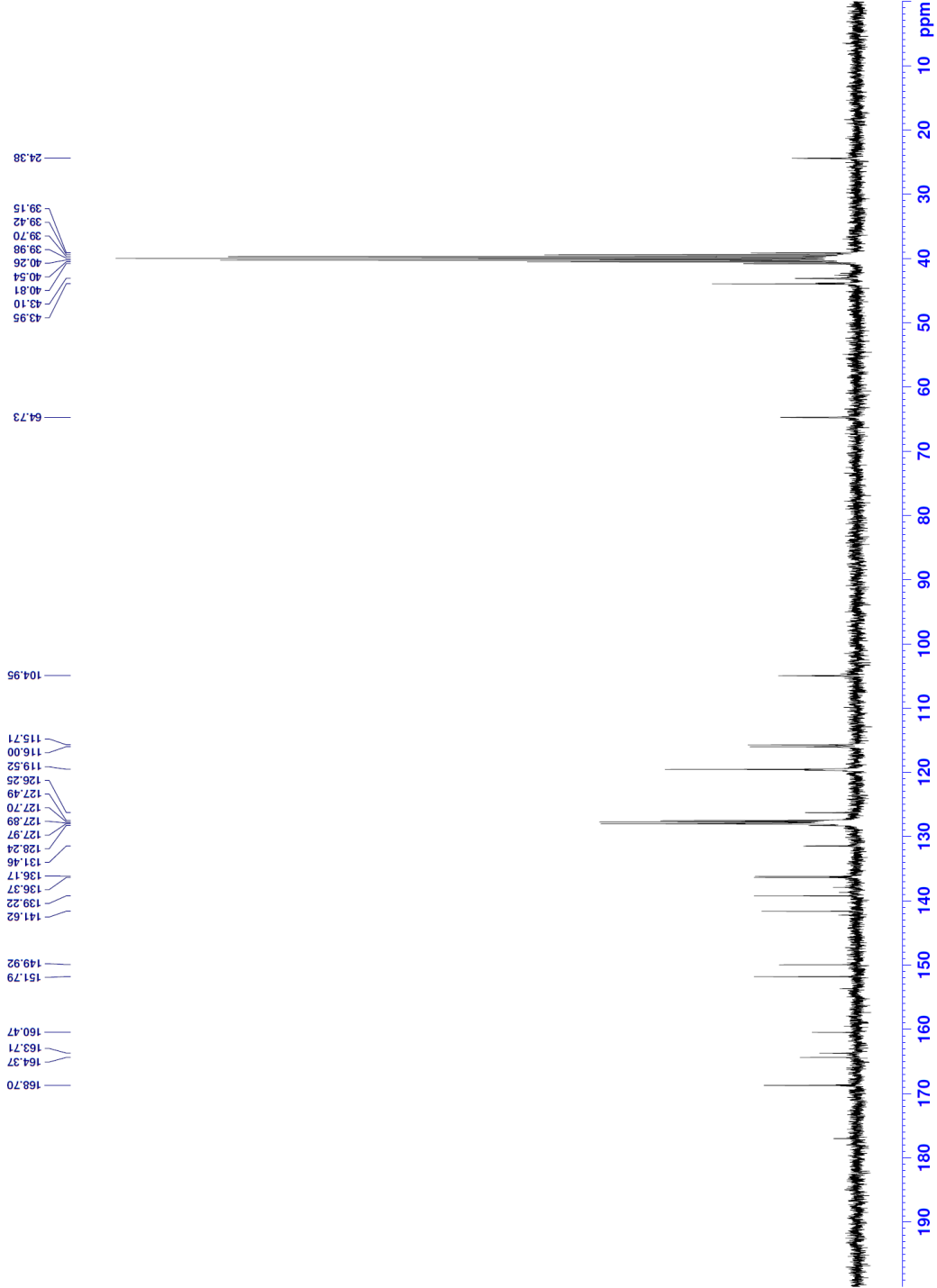
Current Data Parameters
NAME IF-11
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 2.43
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
F32 90.00 usec
L50 1

CHANNEL f1
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

CHANNEL f2
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.2086399 W
PLW13 0.1049500 W

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EK-22. Bileşik 3k için ^{13}C -NMR analiz raporu



Current Data Parameters
NAME IF-12
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 3.43
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 22.3679
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.0000000 W

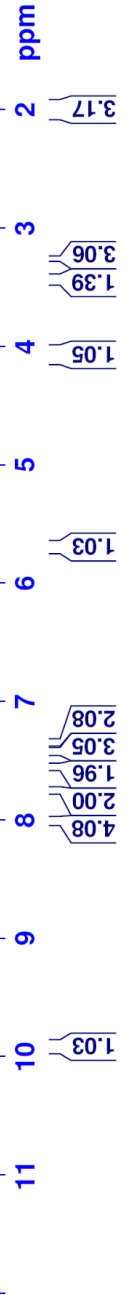
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

4.13
4.08
4.07
4.03
3.46
3.44
3.40
3.37
3.26
2.51
2.50
2.00

5.73
5.71
5.69
5.67

8.02
7.77
7.74
7.57
7.54
7.43
7.41
7.36
7.33

9.93





Current Data Parameters
NAME IF-12
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200730
Time 3.45
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 297.3 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-24. Bileşik 3I için ^{13}C -NMR analiz raporu



T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 2 Dosya Kayıt No:24-02 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Yeni pirazolin türevlerinin olası antinosiseptif etkilerinin araştırılması."
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Dr. Öğr.Üy.Nazlı TURAN YÜCEL Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr.Öğr.Üy.Derya OSMANİYE,Ecz.İlker RAHAT
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c(Erkek/Dişi-196)

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

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Öğr.Üy.Nazlı TURAN YÜCEL'in araştırma yürütücüsü olduğu 24-02- dosya kayıt no'lu ve "Yeni pirazolin türevlerinin olası antinosiseptif etkilerinin araştırılması." başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2024-02	KARAR TARİHİ: 14.02.2024

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	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	
Av.İsmail KARADANA ÜYE	STK Üyesi	☐ 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

EK-25. Etik kurul onayı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İlker RAHAT

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2012-2017, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi.
- 2017-Halen, İlker Eczanesi Eczacı ve Mesul Müdürü

Sertifikaları:

- 2021, Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla.

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

- 2017, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mezunlar Birliği Derneği, Eskişehir.