

**BAZI PİPERAZİN ALKANOL
TÜREVLERİNİN ANTİNOSESİPTİK
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biol. Bürge DOĞRUER AKAN

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI PİPERAZİN ALKANOL
TÜREVLERİNİN ANTİNOSESİPTİK
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biol. Bürge DOĞRUER AKAN

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Ekim 2013

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Jüri ve Enstitü Onayı

Bürge Doğruer Akan'ın "Bazı piperazin alkanol türevlerinin antinosiseptif etkinliklerinin araştırılması" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 24.10.2013 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Yard. Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Bürge Doğruer Akan
Doğum Tarihi ve Yeri : 1982-ESKİŞEHİR
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi : Yenişehir Mah. Bakü Cad. Kurtköy/ Pendik/İstanbul
Telefon : 0 533 651 53 01
e-posta : bdogruer@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlköğretim : Cumhuriyet İlköğretim Okulu – Eskişehir, 1993
Ortaokul : Atatürk İlköğretim Okulu – Eskişehir, 1996
Lise : Hoca Ahmed Yesevi Lisesi – Eskişehir, 1999
Lisans : Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji– Eskişehir, 2006
Tezsiz Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Öğretmenliği Bölümü, Eskişehir, 2009
Yabancı Dil : İngilizce

Katılınan kurslar ve eğitim programları :

Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), XI. Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitim Kursu, Mayıs 2011.

Yayınlar

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

Ö.D. Can, M.D. Altıntop, Ü.D. Özkay, U.İ. Üçel, B. Doğruer, Z.A. Kaplancikli, Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice, Archives of Pharmacal Research, 659-669 pp., 2012.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

U.İ. Üçel., B. Doğruer, Ö.D. Can, M.D. Altıntop, Türk Farmakoloji Derneği 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet Kitabı" bildiri

kitapçığıındaki "Bazı tiyadiazol türevi bileşiklerin farelerin anksiyete ve depresyon parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması", 227 pp., Eskişehir, Türkiye, Ekim 2011.

B. Doğruer, U.İ. Üçel, Y. Öztürk, G. Turan-Zitouni, Türk Farmakoloji Derneğı 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet Kitabı" bildiri kitapçığıındaki "Bazı hidrazon türevi bileşiklerin antinosiseptif etkilerinin araştırılması", 228 pp., Eskişehir, Türkiye, Ekim 2011.

ÖNSÖZ

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince her zaman benden bilgisini, sabrını, desteğini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Ümide Demir Özkay'a teşekkür ederim.

Farmakoloji'yi bana öğreten ve her türlü desteğiyle benim yanımda olan Eczacılık Fakültesi Dekanı hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e ayrıca teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

Tezim ve diğer çalışmalarım sırasında benden değerli bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim Can'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans dönemim boyunca mesleki bilgi ve dünya görüşleriyle beni kendilerine hayran bırakan Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri hocalarım Prof Dr. Süleyman Aydın'a, Doç. Dr. Miriş Dikmen'e, Yard. Doç. Dr. Rana Arslan'a ve Yard. Doç. Dr. Nurcan Bektaş Türkmen'e teşekkürü bir borç bilirim.

Kişiliğimin oluşmasında ki temelleri atan, beni hayatın zorlu koşullarına hazırlayan, sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan canım babam Nazmi Doğruer ve canım annem Ayşe Doğruer'e sonsuz teşekkürler.

Her zaman paylaşımcı olmuş olan biricik kardeşim Esra Doğruer'e teşekkür ederim.

Tezimi yazarken evimizde sevgi ve sabırla bekleyen sevgili eşim Bülent Akan'a teşekkür ederim.

BAZI PİPERAZİN ALKANOL TÜREVLERİNİN ANTİNOSİSEPTİF ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu tez çalışmasında, piperazin-alkanol türevi kimyasal bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin olası antinosiseptif etkinlikleri bazı nosiseptif test modellerinde araştırılmıştır. Piperazin-alkanol bileşikleri, 1-fenil-2-(4-sübstüüepiperazin-1-il)propanon türevlerinin sodyum bor hidrür ile redüksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları, ¹H-NMR ve Elemental analiz bulguları ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin mekanik, termal ve kimyasal ağırlı uyarana karşı potansiyel antinosiseptif etkileri kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid kıvranma ve formalin testleri ile araştırılmıştır. Test edilen bileşiklerin farelerin motor koordinasyonları üzerine olası etkinliğini değerlendirmek üzere Rota-Rod testi yapılmıştır.

Referans ilaç olarak kullanılan morfin kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid kıvranma ve formalin testlerinde beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. 20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinde mekanik ve termal ağırlı uyarana karşı farelerin reaksiyon sürelerini artırmıştır. Aynı test bileşikleri asetik asid kıvranma testinde ve formalin testinde, kimyasal uyarı aracılıklı nosiseptif cevapları azaltmıştır. C7, C8 ve C11 kodlu test bileşiklerinin antinosiseptif etkileri C3, C6, C9 ve C10 kodlu test bileşiklerinden istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson 5 mg.kg⁻¹ dozda tüm nosiseptif testlerde gözlenen antinosiseptif etkiyi tamamen antagonize etmiştir. Rota-Rod testinin sonuçları antinosiseptif etkinin herhangi bir motor koordinasyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşiklerinin antinosiseptif etkilerini ortaya koymuş ve bu etkinin hem santral hem de periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, nalokson antagonizması söz konusu aktiviteye opioid mekanizmaların katılımını göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, çeşitli piperazin-alkanol türevlerinin antinosiseptif aktivitelerini bildiren önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Piperazin, piperazin-alkanol, kuyruk sıkıştırma testi, sıcak plaka testi, asetik asid kıvranma testi, formalin testi, opioid, Rota-Rod testi

INVESTIGATION OF THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF SOME PIPERAZINE ALKANOL DERIVATIVES

ABSTRACT

In this thesis study, piperazine-alkanol derivatives were synthesized and their probable antinociceptive activities were investigated in some nociceptive test models. Piperazine-alkanol compounds were synthesized as a result of reduction of 1-phenyl-2-(4-substitutedpiperazin-1-yl)propanone derivatives with sodium borohydride. Chemical structures of synthesized compounds were elucidated by $^1\text{H-NMR}$ and Elementary analysis data. Potential antinociceptive activities of the synthesized compounds against mechanic, thermal and chemical nociceptive stimuli were evaluated by tail-clip, hot-plate, acetic acid-induced writhing, and formalin tests. Rota-rod test was performed to evaluate probable effect of the test compounds on motor coordination of mice.

Morphine used as a reference drug exhibited analgesic effect in tail-clip, hot-plate, acetic acid-induced writhing, and formalin tests, as expected. C3, C6, C7, C8, C9, C10, and C11 coded test compounds applied at 20 mg.kg^{-1} dose, increased the reaction time of mice against mechanic and thermal nociceptive stimuli in tail-clip and hot-plate tests, respectively. The same test compounds decreased chemical stimulus induced nociceptive response in acetic acid-induced writhing and formalin tests. Antinociceptive effects of the compounds C7, C8, and C11 were found to be statistically more significant than C3, C6, C9, and C10 in analgesia tests. Naloxone, non-selective opioid receptor antagonist, at 5 mg.kg^{-1} dose, totally antagonized the antinociceptive effect observed in all of the nociceptive tests. Results of the Rota-Rod test revealed that antinociceptive effect was not associated with any impairment of motor coordination in animals.

The findings of this study exhibited the antinociceptive activities of the C3, C6, C7, C8, C9, C10 and C11 coded test compounds and pointed out the participation of both central and peripheral mechanisms in this effect. In addition, naloxone antagonism indicated the involvement of opioid mechanisms in the activity. Findings of this study, supported the results of previous papers reporting the antinociceptive activity of various piperazine-alkanol derivatives.

Keywords: Piperazine, piperazine-alkanol, tail-clip test, hot-plate test, acetic acid-induced writhing test, formalin test, opioid, Rota-Rod test

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
Ağrı	3
<i>Ağrının tanımı</i>	3
<i>Ağrının tarihçesi</i>	3
<i>Ağrı prevalansı</i>	4
<i>Ağrının risk faktörleri</i>	4
<i>Ağrının psikososyal yönü</i>	5
<i>Ağrılı hastaya yaklaşım</i>	6
<i>Ağrı eşiği</i>	6
<i>Ağrı hafızası</i>	6
<i>Ağrının sınıflandırılması</i>	7
<i>Fizyolojik- klinik ağrı sınıflandırması</i>	7
<i>Süresine göre ağrı sınıflandırması</i>	7
Akut ağrı	7
Kronik ağrı	7

<i>Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflandırması</i>	8
Somatik ağrı	8
Visseral ağrı	8
Yansıyan ağrı	8
<i>Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması</i>	9
Nosiseptif ağrı	9
Nöropatik ağrı	9
Deafferentasyon ağrısı	9
Reaktif ağrı	9
Psikosomatik ağrı	10
<i>Ağrının nörofizyolojisi</i>	10
<i>Transdüksiyon</i>	10
<i>Transmisyon</i>	10
<i>Modülasyon</i>	11
<i>Persepsiyon</i>	11
<i>Ekspresyon</i>	11
<i>Ağrı reseptörleri ve bunların uyarılması</i>	11
<i>Ağrı iletimi ile ilgili nöronlar</i>	12
<i>Projeksiyon nöronları</i>	12
<i>Eksitatuvar nöronlar</i>	12
<i>İnhibitör nöronlar</i>	12
Glutamat	12
Nöropeptidler	12
<i>Ağrı anatomisi ve fizyolojisi</i>	12
<i>Nosiseptörler ve primer afferent nöronlar</i>	12
<i>Dorsal boynuz nöronal sistemi</i>	13

<i>Nosiseptif çıkıcı yollar</i>	14
Spino-talamik yol	14
Spino-retiküler yol	15
Spino-mezensefalik yol	15
<i>Antinosiseptif inici sistemler</i>	15
<i>Nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynayan sistemler</i>	16
<i>Ağrının tanısı</i>	16
<i>Ağrının tedavisi</i>	17
<i>Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar</i>	17
Nonopioid analjezikler	18
Salisilatlar	19
Para-aminofenol türevleri	19
Pirazolon türevleri	20
Profenler	20
Fenilasetik asit türevleri	20
İndolasetik asit türevleri	20
Fenamik asit türevleri	21
Oksikamlar	21
COX-2 inhibitörleri	21
Diğer ilaçlar	21
Opioid analjezikler	22
Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri	23
Morfin	23
Kodein	24
Morfinin yarı sentetik türevleri	24
Sentetik agonistler	24

Meperidin	24
Metadon	25
Agonist-antagonist opioidler	25
Buprenorfin	25
Pentazosin	25
Nalbufin	25
Tramadol	26
Opioid antagonistler	26
Nalokson	26
Naltrekson	26
Sekonder analjezikler	26
Antidepresanlar	27
Nöroleptikler	27
Kortikosteroidler	27
Antikonvülsanlar	27
Kalsiyum kanal blokörleri	28
Somatostatin	28
Lokal anestezikler	28
Kafein	28
Baklofen	28
Alfa 2 adenoseptör agonistleri	29
NMDA antagonistleri	29
Bifosfonatlar	29
Radyofarmasötikler	29
Kalsitonin	29
Kapsaisin	29

Antiaritmikler	30
<i>Hayvanlarda deneysel ağrı modelleri</i>	30
<i>Deneysel ağrı modelleri</i>	30
<i>Akut ağrı modelleri</i>	30
<i>Kronik ağrı modelleri</i>	30
<i>İçer boş organların uyarılması</i>	31
<i>Hücreler ağrı modelleri</i>	31
Piperazin	31
<i>Piperazinin yapısı ve kimyası</i>	31
<i>Piperazin suistimali</i>	33
<i>Piperazin'in ağrı ile ilişkisi</i>	34
<i>Piperazin ve türevlerine yönelik farmakolojik aktivite çalışmaları</i>	35
<i>Piperazin alkanol</i>	35
GEREÇLER	37
Deney Hayvanları	37
Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	37
Kullanılan Cihazlar	38
YÖNTEMLER	40
Test Bileşiklerinin Sentezi	40
2-Bromopropiyofenon (A) sentezi	40
1-Fenil-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)propanon türevlerinin (B1-B11) genel sentez yöntemleri	40
1-Fenil-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)propanol türevlerinin (C1-C11) genel sentez yöntemleri	41
<i>1-Fenil-2-(4-metil-piperazin-1-il)propanol (C1)</i>	41
<i>1-Fenil-2-(4-etil-piperazin-1-il)propanol (C2)</i>	41

<i>1-Fenil-2-(4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-il)propanol (C3)</i>	41
<i>1-Fenil-2-(4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il)propanol (C4)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-sikloheksil-piperazin-1-il)propanol (C5)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-fenil-piperazin-1-il)propanol (C6)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-(4-metil-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C7)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-(4-kloro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C8)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-(4-floro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C9)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C10)</i>	42
<i>1-Fenil-2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)propanol (C11)</i>	42
Test Bileşiklerinin Uygulanması	43
Kuyruk sıkıştırma (Tail-clip) testi	43
Sıcak plaka (Hot-plate) testi	43
Asetik asit testi	43
Formalin Testi	44
Dönen mil (Rota-Rod) testi	44
İstatiksel Değerlendirme	44
BULGULAR ve TARTIŞMA	45
Test Bileşiklerinin Sentezleri	45
Kuyruk Sıkıştırma Testine İlişkin Bulgular	45
Sıcak Plaka Testine İlişkin Bulgular	46
Asetik Asid Kıvrınma Testine İlişkin Bulgular	48
Formalin Testine İlişkin Bulgular	50
Dönen Mil (Rota-Rod) Testine İlişkin Bulgular	53
SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	75

Ek-1. C1 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	75
Ek-2. C2 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	76
Ek-3. C3 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	77
Ek-4. C4 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	78
Ek-5. C5 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	79
Ek-6. C6 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	80
Ek-7. C7 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	81
Ek-8. C8 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	82
Ek-9. C9 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	83
Ek-10. C10 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	84
Ek-11. C11 kodlu bileşiğe ait ^1H-NMR spektrumu	85
Ek-12. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	86
Ek-13. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	87

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg^{-1}) ve C1-C11 (20 mg.kg^{-1}) Uygulanan Grupların Asetik Asid Kıvrınma Testindeki % İnhibisyon Değerleri, $n=7$.	49
Çizelge 2 Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg^{-1}) ve C1-C11 (20 mg.kg^{-1}) Uygulanan Grupların Formalin Testinin Erken ve Geç Fazındaki % İnhibisyon Değerleri, $n=7$.	53
Çizelge 3 Etkinliği test edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ve partisyon katsayıları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1	Nosisepsiyon aşamaları 11
Şekil 2	Ağrı ve nosisepsiyon ile ilgili sistemler 13
Şekil 3	Çıkıcı yolaklar 14
Şekil 4	İnici yolaklar 15
Şekil 5	Opioidler ve diğer bazı analjezik ajanların spinal etki yerleri 22
Şekil 6	Piper nigrum (Karabiber bitkisi) 31
Şekil 7	Piperazin'in moleküler yapısı 32
Şekil 8	2-Bromopropiyofenon (A) sentezi 40
Şekil 9	1-Fenil-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)propanon türevlerinin (B1-B11) genel sentez yöntemleri 40
Şekil 10	1-Fenil-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)propanol türevlerinin (C1-C11) genel sentez yöntemleri 41
Şekil 11	Kuyruk Sıkıştırma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi 45
Şekil 12	Kuyruk Sıkıştırma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi. 46
Şekil 13	Sıcak Plaka Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi 47
Şekil 14	Sıcak Plaka Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi 47
Şekil 15	Asetik Asid Kıvrınma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi 48

Şekil 16	Asetik Asid Kıvrınma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Toplam Kıvrınma Sayıları Üzerine Etkisi	49
Şekil 17	Formalin Testinin 1. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi	50
Şekil 18	Formalin Testinin 1. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi	51
Şekil 19	Formalin Testinin 2. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi	51
Şekil 20	Formalin Testinin 2. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi	52
Şekil 21	Dönen Mil Testinde Çiçek Yağı (Kontrol) ve C1-C11 (20 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi	53

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

BZP	: Benzilpiperazin
COX	: Siklooksijenaz
ÇSS	: Çevresel sinir sistemi
EWS	: Erken uyarı sistemi
FDA	: Besin ve ilaç kurulu
GABA	: Gama-amino bütirik asit
i.p	: İntraperitoneal (periton zarı içine)
KOMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
mCPP	: m-klorofenilpiperazin
MDMA	: Metilendioksimetamfetamin
MeOPP	: 1-(4 metoksifenil)- piperazin
MPE	: Maximum Possible Effect (Maksimum olası etki)
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NA	: Noradrenalin
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PG	: Prostaglandin
PSS	: Periferik sinir sistemi
SSS	: Santral sinir sistemi
TFMPP	: Triflurometilfenilpiperazin
5-HT	: Serotonin
6-MNA	: 6-Metoksi-2-Naftiasetik asit

GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, prevalansı ve neden olduğu eksiklikler sebebi ile insanların yaşam kalitesini etkileyen en önemli sağlık sorunlarından birisidir (Nguelefack ve ark., 2010). Ağrı birçok hastalığın genel bir belirtisidir (Buschmann ve ark., 2002; Moore, 2009). Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, opioid analjezikler ve antidepresanlar, lokal anestezikler gibi analjezik adjuvanlar olmak üzere üç başlık altında incelenebilir (Jagerovic ve ark., 2002; Xiong ve ark., 2010).

Ağrı, hem dünyada hem de ülkemizde oldukça yaygın ve giderek artan bir sağlık problemidir. Ağrı prevalansı ülkeler arasında ve aynı topluma ait bireyler arasında farklılık göstermektedir (Kuru ve ark., 2011). Türkiye’de 2001 yılında yapılan çalışma sonucunda, 18-65 yaş arası kişilerde ağrı prevalansının %63.7 olduğu rapor edilmiştir. Cinsiyete göre prevalans erkeklerde %56.8, kadınlarda ise %70.8 olarak bildirilmiştir (Erdine ve ark., 2001). 2008 yılında Afyon’da yapılan çalışmada yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %51, kronik bel ağrısı prevalansı ise %13.1 olarak bildirilmiştir (Altinel ve ark., 2008). Türkiye’de 2009 yılında yapılan bir araştırmada hastaların Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvurma nedenleri incelenmiş ve üçüncü sırada baş ağrısının, altıncı sırada ise sırt ve bel ağrısının yer aldığı rapor edilmiştir (Ünal ve ark., 2009). 2013 yılında Malatya’da yapılan çalışmada hayat boyu bel, boyun ve sırt ağrısı prevalansları sırasıyla %86.3, %79.3 ve %59.5; bel, boyun ve sırt ağrısı nokta prevalansları ise sırasıyla %18.3, %12.0, %3.0 olarak rapor edilmiştir (Özdemir ve ark., 2013).

Günümüzde ağrı tedavisinde kullanılan çeşitli analjezik ilaçlar olmasına rağmen, ilaçların yan etkileri nedeni ile ağrının tedavisi hala büyük bir problemdir (Buschmann ve ark., 2002; Moore, 2009). NSAİ ilaçların gastrointestinal komplikasyonlar (kanama, lezyon, ülser gibi), renal hasar, kardiyovasküler etkiler gibi ciddi yan etkileri varken; opioid analjeziklerin sedasyon, solunum depresyonu, bağımlılık, tolerans gibi yan etkileri vardır (Bertolini ve ark., 2002; Buschmann ve ark., 2002; Jagerovic ve ark., 2002; Simmons ve ark., 2004; Benyamin ve ark., 2008). Bu nedenle, daha güçlü ve daha güvenli analjezik bileşiklerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi için farmasötik alanda çalışmalar yapılmakta ve yeni bileşikler sentezlenmektedir.

Piperazin, birinci ve dördüncü konumunda iki azot atomu ihtiva eden 6 üyeli doymuş bir halka sistemidir. Günümüzde kullanılan birçok ilaç bu halka sistemini içermektedir. Anksiyolitik buspiron (Dimitriou ve Dimitriou, 1998), antihistaminik setrizin (Barnes ve ark. 1993), antipsikotik klozapin (Kane ve ark. 1988), antianginal ranolazin (Hale ve Kloner, 2006), antikanser imatinib (Peng ve ark., 2005), antibakteriyel siprofloksazin (Davis ve ark., 1996), antifungal ketokonazol (Loli ve ark., 1986), antihipertansif prazosin (Day ve ark., 1997), periferik vazodilatör sildenafil (Boolell ve ark., 1996) ve antiiskemik trimetazidin (Abdel-Salam ve El-Batran, 2005) bu ilaçlara örnek olarak gösterilebilir.

Piperazin halkasını taşıyan bileşiklerin farmakolojik etki potansiyelleri, araştırmacıları yeni piperazin türevleri sentezlemeye ve farmakolojik aktivitelerini incelemeye yöneltmiştir. Bu amaçla piperazin yapısı taşıyan çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, piperazin yapısı taşıyan çok sayıda bileşiğin antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Nozaki ve ark., 1983; Nikolova ve ark., 1993; Abdel-

Salam ve El-Batran, 2005; Biancalani ve ark., 2009; Kam ve ark., 2010; Chen ve ark., 2011; Chae ve ark., 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalarda piperazin türevi bazı bileşiklerin antinosiseptif etkinliklerinin opioid sistem ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bileşiklerden BW373U86 (Wild ve ark., 1993), DPI-3290 (Gengo ve ark., 2003) ve SNC-80 (Barn ve ark., 2001) kodlarına sahip araştırma aşamasında olan türevler benzhidrilpiperazin ana yapısını taşımaktadırlar.

Piperazin halka sistemini taşıyan bileşiklerden, piperazin-alkanol grubu türevler antinosiseptif etkinlikleri açısından incelenmektedir. Literatürde, piperazin-alkanol grubunda yer alan bazı bileşiklerin antinosiseptif aktivitelerini içeren patentlenmiş çalışmaların varlığı dikkat çekmektedir (Bernard ve Henri, 1977, Li ve ark., 2011).

Piperazin alkanol türevi bileşiklerin antinosiseptif aktivite potansiyelleri ve daha önce yapılan çalışmalardaki bu grup bileşiklerin kimyasal yapıları dikkate alınarak sentezlenecek yeni bileşiklerin antinosiseptif etki açısından incelenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

2013 yılında çalışma grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada, piperazin halkasının 1. konumunda fenil, 4-süstitüe fenil veya 2-hidroksietil gruplarını taşıyan bazı piperazin alkanol türevlerinin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdikleri ortaya konulmuştur (Demir Özkay ve ark., 2013). Çeşitli antidepresan ilaçların analjezik etkilerini bildiren raporlardan (Lynch, 2001; Sindrup ve ark., 2005; Nagata ve ark., 2009; Park ve Moon, 2010) hareketle; bu tez çalışmasında sözü edilen bileşiklerin antinosiseptif etkinlik potansiyeline sahip olabilecekleri düşünülmüş ve bu etki açısından incelenmeleri planlanmıştır. Antinosiseptif etkiye opioid mekanizmaların olası katılımını araştırmak üzere non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile antagonizma çalışması yapılmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Ağrı

Ağrının tanımı

Türkçe bir kelime olan ağrı Divan ü Lügat-it Türk adlı ilk sözlükte “ağrımak” ve “ağrığ” şeklinde yer almaktadır. Birçok dilde olduğu gibi Türkçe’de de ağrının en eski sözcüklerden biri olma ihtimali oldukça yüksektir (Erdine 2000, Keskin 2007).

Ağrı, Latince ceza, işkence, intikam anlamında olan ‘poena’ kelimesinden gelmektedir (Anonim, 2013).

Organizmayı tehdit eden fizyolojik ve çevresel tehlikeleri veya olası tehlikeleri haber vermek ve organizmayı bu tehlikelerden korumak amacı ile ağrı oluşur. Ağrı kişinin deneyimleri doğrultusunda şekillenir. Oluşan ağrı çok boyutlu, karmaşık ve nahoş bir duygudur (Berker ve Dinçer, 2005).

Ağrı dünyada ve ülkemizde giderek artan bir sağlık problemidir (Kuru ve ark., 2011). Uluslararası ağrı araştırmaları teşkilatı (International Association for the Study of Pain-IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili olan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilişkili, duyuşsal, emosyonel ve hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanmıştır. Doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması da ağrının tanımları arasında yer almaktadır (Merskey, 1986; Yücel, 1997; Erdine, 1999).

Aynı şiddetteki ağrılı bir uyaran, kişiden kişiye değişen şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Hatta aynı kişide bile değişik şartlarda değişik şiddette ağrı oluşabilmektedir. Ağrı biyokimyasal, nörofizyolojik, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (Berker ve Dinçer, 2005).

Hayvanlarda ise ağrı; sakınma davranışı, motor ve vejetatif korunma reaksiyonlarını başlatan gerçek ya da potansiyel hasar sonucu oluşan hoş gitmeyen deneyim olarak tanımlanmaktadır. Hayvanlar ağrıyı sözel olarak ifade edemediği için hayvanların davranışları gözlenir (Kesim, 2002).

Ağrının tarihçesi

Tarih boyunca insanoğlu ağrı olgusuyla mücadele vermiştir. Ağrı ve duygular arasındaki ilişki Yunan ve İbranilere dek dayanmaktadır. Eski dönemlere ait çeşitli metinlerde, fiziksel bir hasarı ifade eden ağrı, genel anlamda acı çekmenin ifadesi olarak kullanılmaktadır (Yücel, 2003). 18. yüzyıldan önce Hipokrat, Celsus, Pliny, Dioscorides ve Galen’in papirüs kayıtlarında ağrı tedavisine yönelik yaklaşımların yer aldığı bilinmektedir. Ağrı olgusu ilk çağlara kadar uzanırsa da nörofizyolojik değerlendirmesi 19. yüzyıldan önce olmamıştır (Jack, 1997; Güleç ve Güleç, 2006).

1763 yılında Stone tarafından salisilat türevi bileşiklerin antipiretik etkili olduğu gösterilmiştir. Serturmer 1806 yılında opium alkaloidlerinden morfin’i izole etmiştir. 1829 yılında Henri Leroux söğüt ağacından saf salisilin elde etmiştir. Gerhart 1853 yılında salisilik asidi, sodyum ve asetil klorür ile tepkimeye sokarak asetil salisilik asidi (aspirin) elde etmiştir. Hermann Kolbe 1859 yılında, salisilik asidin kimyasal sentezini gerçekleştirmiştir. MacLagan ve Stricker tarafından 1874 yılında yapılan klinik çalışma

ile salisilatların antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri doğrulanmıştır. Hoffman 1897 yılında, asetil salisilik asidi stabil ve saf olarak elde etmiştir. Ayrıca, antipirin (1884), antifebrin (1886), fenasetin (1887), asetaminofen (1888), piramidon (1896), fenilbutazon (1949), fenamatlar (1950’li yıllar) ve indometazin (1963) bulunmuştur. 1973 yılında Pert ve Snyder tarafından opioid reseptörle gösterilmiştir. 1975 yılında Floransa’da ilk Dünya Ağrı Kongresi yapılmıştır. 1979 yılında Behar ve arkadaşları epidural morfin kullanımını başlatmışlardır (Jack, 1997; Mackowiak, 2000; Buschmann ve ark., 2002; Erdine, 2003).

1950’li yılların başında A.B.D.’de ağrı tedavisine yönelik yaklaşımlar başlamıştır. 1960’larda geliştirilen kapı kontrol mekanizmasına göre, farklı ağrı inhibe eden ve ilerleten mekanizmalar kognitif ve emosyonel süreç ile birlikte etkileşim göstermektedir. 1970’li yıllarla birlikte ağrı tedavisine verilen önem gelişme kazanmıştır. 20. yüzyılın ortalarına kadar sadece birkaç analjezik ilaç mevcut iken, günümüzde ağrı kesiciler oldukça geniş yelpaze oluşturmaktadır (Erdine, 1999; Mackowiak, 2000; Buschmann ve ark., 2002; Güleç ve Güleç, 2006).

Ağrı prevalansı

Ağrı prevalansı ülkeler arasında ve aynı topluma ait bireyler arasında farklılık göstermektedir. İtalya’da bulunan hastanelerdeki yatan hasta ağrı prevalansı %91.2’dir. İsveç’te yapılan bir çalışmada kronik ağrı prevalansı %54 olarak belirtilmiştir. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada bireylerin %15’inin akut, %29’unun kronik ağrısı olduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise her üç kişiden birinin kronik ağrısı olduğu bildirilmiştir (Kuru ve ark., 2011).

Türkiye’de 2001 yılında yapılan çalışma sonucunda, 18-65 yaş arası kişilerde ağrı prevalansı %63.7 olarak belirtilmiştir. Cinsiyete göre prevalans erkeklerde %56.8, kadınlarda ise %70.8 olarak bildirilmiştir (Erdine ve ark., 2001).

Epidemiyolojik çalışmalar bel, baş, batin, göğüs, eklem, kol ve bacak ağrılarının toplumda en sık görülen ağrılar olduğunu ortaya koymaktadır. Kuru ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarına göre en çok ağrı şikayetlerine neden olan bölgeler sırasıyla omuz, bel, boyun, sırt ve diz bölgesi olarak bildirilmiştir (Kuru ve ark., 2011). Erdine ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre ise ağrı bölgeleri sırasıyla %34.5 baş, %14.1 bel, %12 alt ekstremité bölgeleri ve %10.9 batin bölgesi olarak rapor edilmiştir (Erdine ve ark., 2001).

Genel olarak ağrı bireylerin %24’ünde dört saat süreyle, %20.5’in de otuz dakika ile bir saat arasında sürmektedir. Bu kişilerin %44.6’sı hemen hemen her gün ağrı duymaktadır (Erdine ve ark., 2001). Ağrısı olan bireylerin %33’nün analjezik ilaç kullandığı bildirilmiştir (Kuru ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda kadınların daha sık analjezik kullandıkları belirtilmiştir. Bu nedenle kadınlar yan etki ve bağımlılık açısından daha çok risk altındadırlar (Şahin, 2004).

Ağrının risk faktörleri

Ağrı, pek çok farklı sebeple ortaya çıkabilmektedir. Ağrının ifade ediliş şekli cinsiyet, yaş, altta yatan özürllülük, ağrı davranışı ile ilgili sosyal ve kültürel özellikler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Kuru ve ark., 2011).

Ağrı ile cinsiyet arasındaki ilişki daha önce yapılan araştırmalarda odak noktası olmamıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda cinsiyet, ağrıyı tüm yönleriyle etkileyen bir faktör olarak ele alınmaktadır (Şahin, 1999).

Ağrı uyaranına karşı ağrı eşiği ve toleransı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ağrı eşiği kadınlarda daha düşüktür ve kadınların erkeklere göre daha sık, daha uzun süreli ve vücudun daha çok bölgesinde ağrı şikâyetlerinde bulundukları bildirilmiştir (Şahin, 2004). Cımbız ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, cinsiyet değişkeninin ağrı üzerinde olumsuz etkili bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Çalışmada, ülkemizde sosyo-ekonomik ve çalışma alanında zorluklar yaşayan kadınların, diğer değişkenler sabitken, ağrı riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Cımbız ve ark., 2007). Cinsiyetler arası ağrı duyarlılığı farkı genetik, psikolojik, anatomik, nöral, hormonal, yaşam tarzı, kültürel fark gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Şahin, 2004).

Ağrı ile cinsiyet arasındaki bağlantı oldukça karışıktır. Çalışmalarda kadınların akut hastalıklar ve fatal olmayan kronik hastalıklardaki morbiditesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (en fazla 17-44 yaş arası genç yetişkinlerde). Diğer yandan, yaralanma ile yaşamı tehdit eden kronik hastalık prevalansı, 17-44 yaşları arasındaki erkeklerde daha yüksektir (Şahin, 1999).

Cinsiyet dışında, meslek, yaş, vücut kütle indeksi, stres, uyku süresi, mutluluk düzeyi, masa başında çalışma gibi faktörler de ağrı üzerine etkili risk faktörleridir. Bireyin günlük uyku süresi, bireyin kendini mutlu hissetmesi ve masa başında çalışması ağrı şikayeti olasılığı azaltmaktadır (Cımbız ve ark., 2007). Bir işte çalışıyor olmanın ve stresin ağrı oluşumu için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yaşın ve vücut kütle indeksinin artışı da ağrı oluşma riski artırmaktadır. Masa başında çalışıyor olmak ağrı üzerinde çok daha az negatif bir etki yaratmaktadır. Ancak masa başında geçirilen süre arttıkça kas-iskelet sistemi ağrıları artmaktadır. Bireylerin günlük uyku sürelerinin azalması ise ağrı oluşumunu artırmaktadır (Yıldırım ve ark., 2004; Cımbız ve ark., 2007).

Ayrıca eğitim düzeyinin, ekonomik gelirin ve sigara kullanımının da ağrı oluşumunda risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (Ayvat ve ark., 2012).

Ağrının psikososyal yönü

Ağrı, gerçek ya da potansiyel doku harabiyetine karşı bireyleri uyarmasına karşın, acı vermesinden dolayı bireylerin yaşam kalitesini azaltan bir durumdur. Ağrıyı iyileştirebilmek için ağrının yalnızca fiziksel boyutunun değil aynı zamanda ruhsal boyutunun da ele alınması gerekmektedir (Doksat, 1999; Kara ve Abay, 2000; Güleç ve Güleç, 2006).

Ağrıya karşı olumsuz düşünceleri olan, çaresizlik ve yetersizlik duyguları içinde olan hastaların daha fazla ağrı hissettikleri bildirilmiştir. Diğer yandan, daha az şiddette ağrı hissettiklerini söyleyen bireylerin, daha etkin ve daha az endişeli oldukları rapor edilmiştir (Covic ve ark., 2002; Burns ve ark., 1998).

Ağrı duyan hastalarda en sık görülen ruhsal bozukluk depresyon, en sık görülen ruhsal belirti ise anksiyetedir. Uzun süren ağrı depresyona yol açabildiği gibi depresif hastalarda da ağrı yakınması olabilir. Anksiyete ağrı algısını artırır, bununla birlikte

ağrı da anksiyeteye neden olur. Ağrı ile karışan affektif durumlar olan depresyon, anksiyete ve öfke, kişide suçluluk ve utanç duygusu oluşturarak bireylerin ağrı ile başa çıkma çabalarında bozulmalara neden olabilir (Güleç ve Güleç, 2006; Özen 2007; Tütüncü ve Günay, 2011).

Ağrılı hastaya yaklaşım

Ağrısı olan hastaya yaklaşırken öncelikli olarak hastanın ruhsal ve bedensel bir bütün olduğu hatırlanmalıdır. Ağrı tedavisinde, gerektiğinde klinisyenler ve psikiyatristler işbirliği içinde olmalıdır (Yücel, 2003).

Ağrısı olan hastada yapılması gereken ilk şey, kişiyi gözlemlemektir. Ağrı hisseden kişinin ağrı şiddeti takip edilmelidir. Ağrı şiddetini arttıran ve azaltan durumlar kayıt altına alınarak değerlendirilmelidir. Bireylerin ağrı eşiğini düşüren durumlardan uzak durması sağlanmalıdır (Erdine, 1999).

Kronik ağrısı olan hastanın ağrısının gerçek olmadığı düşüncesi psikolojik bir değerlendirmeye yöneliştir. Oysaki yapılacak ilk iş hastanın ağrısının gerçekten var olduğunun kabul edilmesi ve hastaya bu gerçekliğe inanıldığının belli edilmesidir. Ayrıca kronik ağrısı buluna hastaya bir ekip çalışmasıyla yaklaşılmalıdır (Erdine, 1999; Yücel, 2003).

Ağrı eşiği

Kişinin tanımlayabileceği en az ağrı düzeyine ağrı eşiği denilmektedir. Diğer bir tanıma göre ağrı eşiği, talamus ve kortekste ağrı deneyimine yol açarak minimum uyarı oluşturan algıdır. Uyarının değerini, uyarı şiddeti, süresi ve uygulandığı alan belirler. Ağrı eşiğini belirleyen faktörler arasında psikolojik durum, kültürel farklılıklar, dini inanç, yorgunluk, ağrı hafızası ve fiziki ortam yer almaktadır. Ağrının katlanılamayacak bir hal aldığı seviyeye, ağrı reaksiyon eşiği denilmektedir. Ağrı eşiği ve ağrı reaksiyon eşiği arasındaki bölge, ağrı toleransı olarak adlandırılır (Esener, 1991; Sütekin, 2005).

Ağrı eşiğinin düşmesi sonucunda, normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarı ağrı hissine neden olabilir. Ağrı eşiğini düşüren nedenler arasında uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku, üzüntü, çaresizlik, öfke, rahatsız edici ortamda bulunma, iş ve prestij kaybı, ailevi kaygılar, tedirginlik, stres, hareketsizlik ve yalnızlık yer almaktadır. Ağrı eşiğini arttıran nedenler arasında ise yeterli uyku, ruhsal durumun iyi olması veya düzelmesi, dinlenme, anlayış, dışa dönük kişilik, gevşeme, umut, her şeyin kontrol altında olmasının verdiği güven ve kaygıdan uzak bir yaşantı yer almaktadır (Ertekin 1993; Erdine, 1999).

Ağrı hafızası

Nörobiyolojik olarak hafıza, öğrenilen bilgilerin kaydedilmesi, saklanması ve gerektiğinde tekrar hatırlanabilmesini şeklinde tanımlanmaktadır. Ağrının tanımında zaman boyutu yer almamaktadır. Oysa periferik bir ağrılı uyaran çok kısa süreli uygulansa bile, uygulamadan sonra uzun süre ağrı duyulabilmektedir. Bu duyumsama ağrı belleği kavramını düşündürmektedir (Uludağ, 2005).

Ağrı hafızası ile ilgili yapılan çalışmalarda, normal bir bireye göre kronik ağrı çekmiş hastalarda ağrılı bir uyaran ile ağrının hatırlanmasında kortikal elektriksel aktivitede çok belirgin değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Ağrı hafızası birden fazla bölgede

çalışmaktadır. Medulla spinalis arka boynuzundaki duysal nöron sinapsından başlayarak beyin sapı ve kortekste çalışır. Periferik sinirlerden medulla spinalise geldikçe işleyiş mekanizmaları karmaşıklaşmaktadır. Özellikle kortikal düzeylere çıkıldıkça mekanizmayı kavramak çok güçleşmektedir. Bu sebeple ağrı deneyimi ya da ağrı hafızası diye ifade edilen süreci anlamlandırmak ve kavramak oldukça güçtür. Ağrı hafızasını öğrenme ve bellek sistemlerinde ayrı tutmak gerekmektedir (Uludağ, 2005).

Ağrının sınıflandırılması

Ağrı çok boyutlu bir kavram olduğu için çeşitli biçimlerde sınıflandırılabilir. Değişik şekillerde sınıflandırılması, ağrının değerlendirilmesi kolaylaştırmaktadır. Ağrıyı fizyolojik-klinik ağrı şeklinde, süresine göre, kaynaklandığı bölgeye göre ve mekanizmalarına göre sınıflandırmak mümkündür (Soykan ve Kumbasar, 1999; Erdine, 1999; Raj, 2000; Tard 2006; Keskin 2007).

Fizyolojik- klinik ağrı sınıflandırması

Ağrılı bir uyarana karşı koruyucu bir yanıt olarak fizyolojik ağrı oluşmaktadır. Vücutta tahribata neden olacak uyarılardan kaçıp kurtulmak için nosiseptörlerin uyarılması ile reaksiyon başlar. Fizyolojik ağrı, vücudu hem korumaya yöneliktir hem de vücut için bir uyarı sistemi oluşturmaktadır (Erdine, 2003; Tard 2006).

Klinik ağrıda, birçok fizyopatolojik süreç devreye girmektedir. Deri ve diğer dokulardaki ağrı reseptörlerinin tümü serbest sinir uçlarından oluşmaktadır. Gelen uyarılar, bu reseptörler vasıtasıyla medulla spinalise taşınır ve oradan da spinotalamik yolla arka beyin, talamus ve kortekse iletilir. Ağrı birey tarafından duyulmuş ve geçmiş deneyimlere dayanılarak ağrı kaynağının yeri bulunur ve davranış geliştirilir (Erdine, 1999; Erdine, 2000, Erdine, 2003).

Süresine göre ağrı sınıflandırması

Süresine göre ağrı, akut ağrı ve kronik ağrı olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Genellikle akut ağrı bir semptom olarak ortaya çıkar, kronik ağrı ise başlı başına bir sendrom olarak gözlenir (Erdine, 1994; Erdine, 1999).

Akut ağrı

Akut ağrı, hızlı, keskin, lokalize, batıcı ve acı verici olarak tanımlanmaktadır. Ani başlayan akut ağrı, kişinin uzmana başvurması için tetikleyici bir uyarandır ve oluşan lezyonun bulunduğu yer, zaman ve şiddet ile yakın ilişkilidir. Fazık ağrıdır. Ağrılı uyarı uygulandığında yaklaşık 0,1 saniye içinde meydana gelir ve vücudu korumak için oluşur. Akut tipteki ağrı, A-delta tipi sinir lifleriyle merkezi sinir sistemi'ne (MSS) taşınmaktadır. Daima nosiseptif niteliktedir. Bu tip ağrı deriye iğne batırıldığında hissedilen ağrı şeklindedir. Vücudun pek çok derin dokusunda akut ağrı ortaya çıkmaz. Yara iyileşmesi süresince ağrı giderek azalır ve kaybolur (Esener, 1991; Erdine, 1999; Çağlayan, 1999; Guyton 2001; Kayaalp, 2009).

Kronik ağrı

Kronik ağrı aynı zamanda yavaş ağrı, yanıcı ağrı, sızı, zonklama ve bulantılı ağrı şeklinde de isimlendirilebilmektedir. Uzun aylar ve yıllar boyu aralıklarla devam eden ağrı olarak tanımlanmaktadır. Tonik ağrıdır. Genellikle doku harabiyeti ile birlikte

bulunur. Ağrılı uyaran uygulandıktan birkaç saniye sonra başlayarak yavaş yavaş saniyeler hatta dakikalar içinde artan ağrı şeklindedir. Kronik tipteki ağrı uyaranları, C tipi sinir lifleri ile MSS'ne iletilmektedir. Hem deride hem de birçok derin doku ve organda ortaya çıkabilmektedir. Kronik ağrı toplumdaki bireylerin psikososyal yaşamlarını ciddi ölçüde etkilemektedir (Erdine,1999; Çağlayan, 1999; Guyton, 2001; Berk ve Bahadır, 2007).

Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflandırması

Kaynaklarına göre ağrı, somatik ağrı, visseral ağrı ve sempatik ağrı olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Erdine,1999).

Somatik ağrı

Somatik ağrı, somatik sinir lifleri ile taşınan ağrıdır. Ağrı ani olarak başlar ve keskin tarzdadır. Çok iyi lokalize edilir. Batma, sızlama ve zonklama tarzındadır. Genellikle kırık, tramva, çıkık gibi durumlarda görülen ağrıdır (Türkoğlu 1993; Kocaman, 1994; Erdine, 1999; Aydın, 2002; Erdine,2003).

Somatik ağrı yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Yüzeysel somatik ağrı, cilt, subkutanöz dokular ve müköz mebranlardan kaynaklanan nosiseptif uyarı şeklindedir. Derin somatik ağrı ise vücudun kas ve iskelet sisteminden kaynaklanır. Yüzeysel ağrı kadar lokalize edilemeyen sızlama şeklinde künt bir ağrıdır (Morgan, 2004).

Visseral ağrı

İç organlardan kaynaklanan ağrılar visseral ağrılardır. Klinik tanıda, çeşitli göğüs ve karın organlarından kaynaklanan hastalıklar, inflamasyon ve diğer bozuklukların teşhisinde kullanılan ağrı sınıfıdır (Guyton, 2001).

Bu tarz ağrılar genellikle künttür ve yavaş bir şekilde artar. Kolik ve kramp tarzında bir ağrıdır. Kolay lokalize edilemezler ve bulundukları bölgeden başka bölgelere doğru yayılma gösterirler. Ağrılarının yansıma bölgeleri vardır. Her organa özgü deride hipersensitivite bölgeleri mevcuttur. İç organlar ağrıya her zaman hassas değildir. Örneğin bağırsaklar ağrıya karşı hassas değildir ancak bağırsak çeperinde bir gerilme meydana geldiği zaman sinir lifleri uyarılır ve visseral ağrı duyumsanmasına yol açar. Visseral ağrı duyusu sempatik sinirlerle taşınmaktadır (Ertekin, 1993; Erdine, 1999; Çağlayan, 1999; Abacıoğlu ve ark., 2000; Aydın, 2002).

Yüzeysel ağrı ile visseral ağrı arasındaki en önemli fark iç organda meydana gelen lokalize bir hasarın nadir olarak şiddetli bir ağrı meydana getirmesidir. Diğer yandan iç organlardaki sinir uçlarının uyarılması çok şiddetli bir ağrı oluşturabilir. Örneğin bağırsak gibi bir organın kesilmesi ağrı oluşturmazken, iskemi, kimyasal uyarılma, spazm sonucu iskemi ve fazla doku gerimi gibi olaylar geniş bir alanı etkilediğinden şiddetli ağrılara neden olabilir (Guyton, 2001).

Yansıyan ağrı

Ağrı duyumsaması sıklıkla ağrıya sebep olan dokudan daha uzaktaki bir vücut kısmında hissedilir. Hissedilen bu ağrıya yansıyan ağrı denilmektedir. Genellikle iç organlardaki bir doku harabiyeti sonucu ağrı başlar ve vücut yüzeyindeki başka bir bölgeye yansır.

Bu ağrı organın lokalize olduğu bir bölgede olmayabilir. Genellikle bunu visseral organın embriyoda köken aldığı dermatom segmentinde hisseder. Kardiyak ağrının sol kolda ve omuzda, diyaframatik ağrının sol omuza yansması bu tip ağrıya örnek olarak verilebilir. Birçok dermal ve afferent lifin, ağrı yolu üzerinde bulunan aynı ikinci nöron üzerine çaprazlanması sonucu meydana gelir (Guyton, 2001; Aydın, 2002; Noyan, 2004).

Mekanizmalarına göre ağrı sınıflandırması

Oluşum mekanizmalarına göre ağrı, 5 grupta incelenmektedir. Bunlar nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deafferantasyon ağrısı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrıdır (Erdine, 1999).

Nosiseptif ağrı

Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan ve nosiseptör adı verilen ağrı algılayıcılarının fizyopatolojik olaylar tarafından uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıya, nosiseptif ağrı denir. Ancak nosiseptörleri uyarın bütün uyarınlar her zaman ağrı olarak algılanmaz. Nosiseptif ağrının giderilmesi için periferik etkili analjezikler ve opioidler kullanılmaktadır (Erdine,1999; Kesim ve ark., 2002; Melek ve ark., 2005).

Nöropatik ağrı

Merkezi ve çevresel sinir sistemi'nin (ÇSS) zedelenmesi, fonsiyonunun veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalması sonucu meydana gelen ağrı tipidir. Nöropatik ağrı, duysal bozukluğun olduğu bölgede hissedilir. Genellikle bu ağrı tipini başlatan bir disfonksiyondur ve ÇSS travması veya metabolik bir doku harabiyeti sonucunda oluşabilir. Aynı zamanda MSS kökenli nedenlerle de ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı, aralıklı, kısa süreli, keskin, batıcı nitelikte ve elektrik çarpması şeklindedir. Tekrarlayan uyarınlar ağrının giderek şiddetlenmesine yol açar. Ağrıya daha önce sebep olan doku harabiyeti iyileşmiş olmasına rağmen ağrı duyumsanmaktadır. Nöropatik ağrıda çoğu kez ağrı kesiciler yeterli olmaz. Bu durumda antidepresanlar ve sedatifler tercih edilmektedir (Ertekin, 1993; Erdine, 1999; Yücel ve Özyalçın, 2002).

Deafferantasyon ağrısı

Santral veya periferik sinir sistemi (PSS) yaralanmalarına bağlı olarak somatosensoryal uyarınların santral sinir sistemindeki (SSS) iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Sinirin elektriksel deşarşı, yani normalde omuriliğe daha sonra MSS'ne ileti, sinir travmasına bağlı olarak kesilmiştir ve iletimde kısa devreler oluşmaktadır. Talamik ağrılar, postherpetik nevralji ve fantom ağrılar örnek olarak gösterilebilir. Ağrı yanıcı tarzdadır (Erdine,1999; Melek ve ark., 2005).

Reaktif ağrı

Motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak oluşan, vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan ağrı tipidir. Miyofasiyal ağrı sendromları, refleks sempatik distrofiler ve reaktif ağrılardır. Bu ağrılar, sürekli, künt, derin ve sızlayıcı niteliktedir. Vücudun kaslarında tetik noktası adı verilen bölgeler bulunmaktadır. Bu bölgelerin uyarılması

halinde yansıyan ağrılar ortaya çıkmaktadır (Erdine,1999; Aydın, 2002; Melek ve ark., 2005).

Psikosomatik ağrı

Kronik ağrılı hastalarda duyumsanan ağrıya bağlı olarak bazı psikolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kronik ağrılı hasta, hissettiği ağrıdan dolayı iş performansı azalmaktadır ve toplumdan uzaklaşmaktadır. Bu nedenle psikolojik semptomların ortaya çıkması doğaldır. Hasta, psişik ve psikososyal sorunlarını ağrı şeklinde ifade etmeye başlar ki bu noktada hastanın bahsettiği şey ağrı değildir. Hasta, bir anlamda ağrıyı kullanarak dikkat çekmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda doku hasarı varmış gibi algılama olmaktadır. Ağrı olarak tanımlanan, somatizasyon ve hipokondriazis gibi durumlardır (Erdine, 1999; Aydın, 2002; Erdine, 2003; Kayaalp, 2009).

Ağrının nörofizyolojisi

Nosisepsiyon yani ağrı süreci, doku hasarlanması ve ağrının algılanması arasında meydana gelen karmaşık elektrokimyasal olaylar zinciridir. Oluşan tahribatın MSS'ne iletilerek algılanmasının sağlanması ve gerekli önlemlerin alınmasıdır. Cilt ve diğer dokulardaki ağrıyı algılayan reseptörlere nosiseptör adı verilir. Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan ağrı süreci, MSS'ne iletilirken çeşitli aşamalardan geçer. Bu aşamalar; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon ve ekspresyondur (Erdine, 1999; Beaulieu ve Rice, 2003).

Transdüksiyon

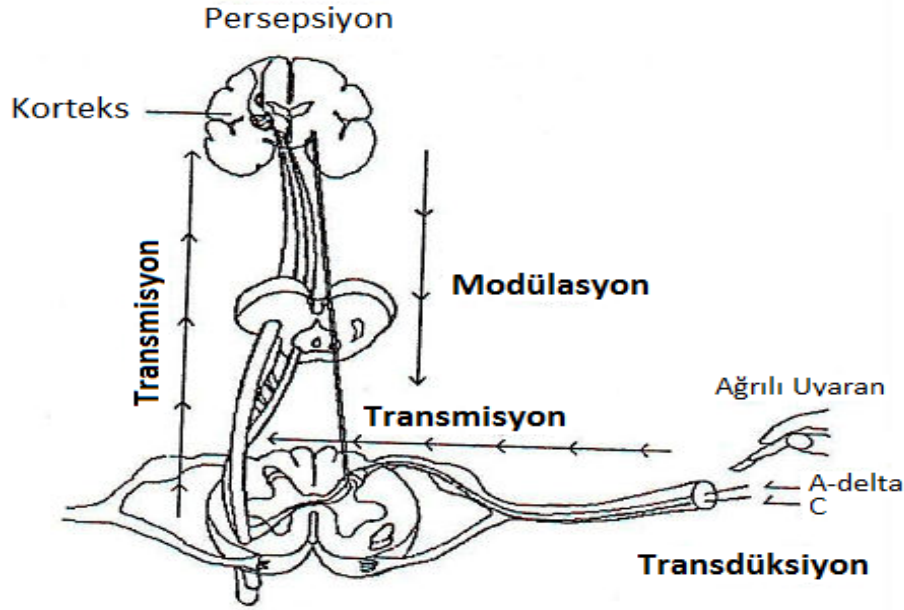
Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesi, transdüksiyon olarak tanımlanır. Normal ısı derecesine sahip bir uyarın ağrıya yol açmazken, ısı belli bir derecenin üzerine çıktığında ağrılı bir uyarın olur ve doku tahribatına yol açar. Nosiseptörler, normal sıcaklığa karşı duyarsızken, sıcaklığın artmasıyla birlikte duyarlı hale gelir. Ağrılı uyarana duyarlı hale gelen afferent sinir uçları, uyarını algılar. Bu sinir uçları, miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarıdır. A-delta liflerinin uçları olan nosiseptörler; termal ve mekanik nosiseptörlerdir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler; mekanik, termal ve kimyasal uyarın ile aktive olan nosiseptörlerdir (Erdine,1993; Erdine, 1999; Yücel ve Özyalçın, 2002; Erdine, 2002; Hudspith ve ark., 2005).

Transmisyon

Ağrılı uyarının omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesine transmisyon denilmektedir. Bu iletimde miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri rol almaktadır. Miyelinli A-delta lifleri, uyarını hızlı ileten liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise, her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan ve yavaş iletimden sorumlu liflerdir. Transmisyonda nöral yollar, üç bileşenden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; spinal korda ulaşan primer duyuşal afferent nöronlar, spinal korddan beyin sapına ve talamusa uzanan kontrol sistemi nöronları ve talamokortikal projeksiyondur (Erdine 1999; Yücel ve Özyalçın, 2002).

Modülasyon

Modülasyon, inen nöral yollar vasıtasıyla transmisyon iletisinin azaltılmasına dayanır. Medulla spinalis seviyesinde gerçekleşir. Ağrılı uyaran, spinal kord düzeyinde bir değişime uğrar ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilir. (Yücel ve Özyalçın, 2002; Talu, 2002).



Şekil 1. Nosisepsiyon aşamaları (Durmuş, 2009)

Persepsiyon

Kişinin emosyonel deneyimleri ile ağrılı uyarıyı algılamasıdır. Ağrılı impulslar, sinir sisteminin üst merkezlerine nosiseptif çıkıcı sistemlerle iletilir. Bunların başlıcaları spino-talamik yol, spino-retiküler yol ve spino-mezensefalik yoldur (Erdine, 2002).

Ekspresyon

Bilginin kortekste değerlendirilmesi, hasar bölgesine iletilmesi ve kişi tarafından ifade edilmesi olayıdır. Bunun sonucunda ağrı davranışı sergilenmektedir (Beaulieu ve Rice, 2003).

Ağrı reseptörleri ve bunların uyarılması

Ağrı reseptörlerinin hepsi deri ve vücudun diğer dokularında serbest sinir uçlarından oluşmaktadır. Derinin yüzeysel tabakaları, eklem yüzeyleri, diş pulpası, kalp kası, tendonlar, arteriyel duvarlar ve kafatası faksı gibi bazı iç dokularda bulunurlar. Derin dokuların çoğunda ise ağrı sonlanmaları oldukça seyrek (Melzack ve Wall, 1965; Guyton, 2001).

Çeşitli mekanik, kimyasal ve termal uyarılarla ağrı ortaya çıkmaktadır. Akut ağrı mekanik ve termal uyarılarla uyarılırken, kronik ağrı her çeşit uyarılarla uyarılabilir. Vücutta bulunan bazı kimyasallar belirli derişimler de ağrı yaratırlar. Kimyasal tipte ağrı oluşturan kimyasallar 5-HT, histamin, bradikinin, potasyum iyonları, hidrojen iyonları, asetilkolin, asitler ve proteolitik enzimlerdir. Bunlara ek olarak ağrı

hassasiyetini arttıran PG ve P maddesi söz konusudur (Noyan, 2004; Khodorova ve ark., 2009).

Vücuttaki ağrı reseptörleri adapte olmazlar ya da çok az adapte olurlar. Ağrı reseptörlerinde ki duyarlılık artışına hiperaljezi denilir (Khodorova ve ark., 2009).

Ağrı iletimi ile ilgili nöronlar

Dorsal boynuzdaki nöronlar üçe ayrılırlar. Bunlar; projeksiyon nöronları yani santral geçiş hücreleri, eksitatuvar nöronlar, inhibitör nöronlardır.

Projeksiyon nöronları

Oluşan impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletilirler. Bu nöronlar iki gruba ayrılırlar. Lamina I'de yoğunlukla bulunan nöronlar, nosiseptife spesifiktirler. Bunlar sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılırlar. Lamina I ve V'de bulunanlar geniş dinamik aralıklı (GDA) nöronlarıdır. Bu nöronlar, hem nosiseptörlerden hem de mekanoreseptörlerden lif uyarımı alabilirler (Heavner ve Willis, 2000).

Eksitatuvar nöronlar

Ağrılı uyarıyı projeksiyon nöronlarına ileten nöronlardır (Heavner ve Willis, 2000).

Inhibitör nöronlar

Uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olan ara nöronlardır. Genellikle A-delta ve C liflerinden gelen sinyallerle aktive olurlar. Ağrılı uyarıları üst merkezlere iletmeye glutamat ve nöropeptid denilen iki nörotransmitter rol oynamaktadır (Ertekin, 1993; Yücel, 1997; Heavner ve Willis, 2000).

Glutamat

A-delta tipi hızlı ağrı liflerinin nörotransmitteridir. A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasittir. Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Kısa süreli etkisini Na/K iyon kanallarını açmasıyla, uzun süreli etkisini ise N-Metil D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir (Dickenson, 1994; Heavner ve Willis, 2000).

Nöropeptidler

C liflerinin eksitasyonu ile oluşurlar. Projeksiyon hücrelerinde yavaş ve uzun süreli depolarizasyona neden olurlar. Nöropeptidler arasında P maddesi, kolesistokinin, kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) ve nörokinin-A yer almaktadır (Dickenson, 1994; Price ve ark., 1994).

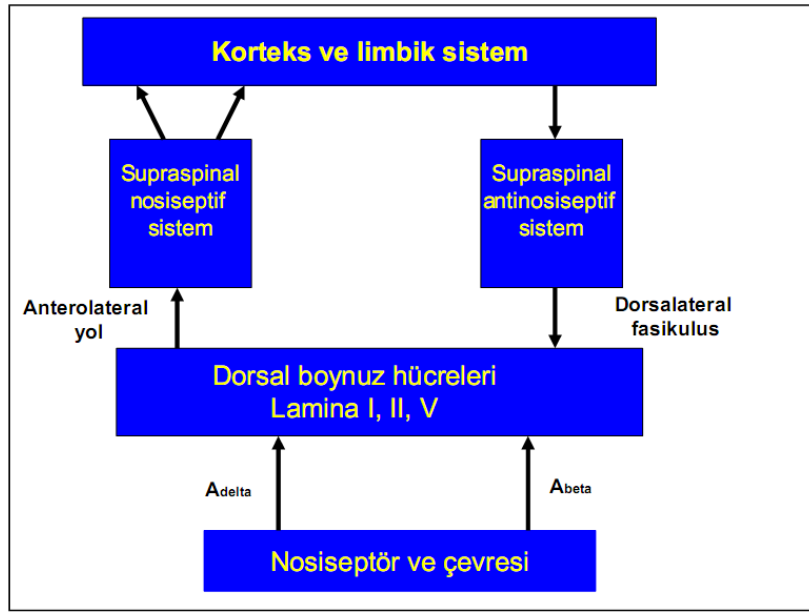
Ağrı anatomisi ve fizyolojisi

Dört grupta incelenebilir. Bu gruplar sırasıyla; nosiseptör ve çevresi, dorsal boynuz nöronal sistemi, afferent sistemler ve antinosiseptif inici sistemlerdir.

Nosiseptörler ve primer afferent nöronlar

Serbest sinir sonlanmalarında bulunan nosiseptörler, ağrının periferik algılanmasının başlangıç noktasıdır. Nosiseptörlerin işlevi transdüksiyon ve transmisyonu gerçekleştirmektir. Dokularda oluşan zararlı uyarıların serbest sinir uçlarında

polarizasyonu başlatması sonucu nosiseptörler aktive olurlar. Stimulusların ağrı duyumsamasına yol açabilmesi için dokuya zararlı olması gerekmektedir. Ağrılı uyarıları algılayan reseptörlerin yanı sıra mediatör işlevi gören endojenler de vardır. Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınmasına yol açar. P maddesi ve diğer taşıkininlerin lokal salınımı, vazodilatasyon meydana getirir. Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için uyarabilir. Doku yaralanması ve P maddesi, mast hücrelerini aktive eder. (Yaksh ve Hammond, 1982; Dubner ve Bennet, 1983; Mense, 1993; Cervero, 1994).



Şekil 2. Ağrı ve nosisepsiyon ile ilgili sistemler (Durmuş, 2009)

Dorsal boynuz nöronal sistemi

MSS’i nöronları geniş algılama alanına sahiptirler. Burada bulunan nöronların ağrılı uyarana cevabı oldukça farklıdır çünkü burada inhibitör etkilerde devreye girmektedir. Primer afferent nöronlar, spinal kordda aynı tarafta ve arka boynuzdaki nöronlarda sonlanırlar. Ancak bazı afferent lifler karşı tarafa geçebilmektedir. Dorsal rizostomide ağrının tekrar ortaya çıkması, primer afferent nöronların bir kısmının ön köklerde spinal korda girmesine bağlıdır (Erdine, 1993; Aydın, 2002).

Primer afferentler kökün ventrolateral kısmından ayrıldıklarında arka köke ulaşmış olurlar. Miyelinli lifler medial’e, miyelinsiz lifler inen ve çıkan dallara ayrılarak spinal gri maddenin dorsa lateral kısmına girerler. Burada Lissauer traktusunu oluştururlar. Sonra Rexed’in I., II., V. ve X. laminalarında sonlanırlar (Erdine, 1993; Guyton, 2001; Aydın, 2002).

Lamina I’den VI’ya dorsal boynuz, lamina VII’den IX’a ventral boynuz oluşmaktadır. Lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içermektedir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina I kısmını oluşturan ve marjinal zone adını alan bölüm ile lamina II’yi oluşturan, iç ve dış olarak iki kısma ayrılan substantia jelatinozanın önemli rolü vardır (Erdine, 1993).

Nosiseptif nöronlar, arka boynuzda projeksiyon nöronları ve ikinci sıra nöronları ile sinaps yapar. Dorsal boynuzda projeksiyon nöronları, lokal eksitator ara nöronları ve inhibitör ara nöronları bulunmaktadır. Spinal kord dorsal boynuzunda nosiseptif spesifik ve geniş dinamik aralıklı iki tip projeksiyon nöronu bulunmaktadır. Bunlardan nosiseptif spesifik nöronlar A-delta ve C lifleri tarafından uyarılırlar. Geniş dinamik aralıklı nöronlar mekanoreseptörlerden uyarı alırlar (Aydın, 2002).

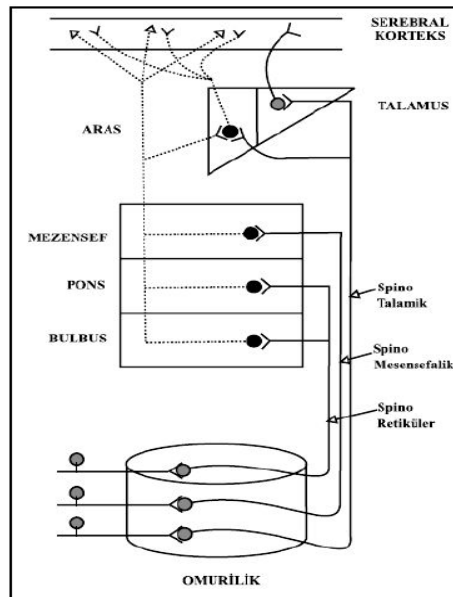
Primer afferent ve spinal kord nöronları arasındaki sinapslar, MSS ve periferik afferentler arasındaki ilk duraktır. Periferden gelen iletimi aktarılmasında sinapstan salgılanan nörotransmitterler rol oynar. Nörotransmitterler primer afferent sinapsta bulunmalı, ağırlı uyararla serbestleşmeli, her nöronda primer afferente yaptığı etkiyi göstermeli ve antagonist bulunmalıdır (Aydın, 2002).

Nosiseptif çıkıcı yollar

I. duyu siniri ile dorsal boynuzda gelen nosiseptif bilgi, buradan II. duyu sinirine geçip, projeksiyon nöronları ile yukarıya iletilir. A-delta ve C lifleri, medulla spinalise girdikten sonra birkaç segment aşağıya ve yukarı doğru ilerleyerek Lissauer Traktus'unun bir bölümünü meydana getirirler. A delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls, aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleks dönüşürken, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak motor refleks neden olur. Oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar (Kerr ve Lippman, 1974).

Spino-talamik yol

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarında köken alır. Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında talamusun çekirdeğinde sonlanır. Talamustan çıkan uzantılar ise kortekse giderek postsentral gyrusta sonlanır. Ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırma boyutları ile algılanmasını sağlar (Aydın, 2002).



Şekil 3. Çıkıcı yollar (Mete, 2008)

NA, bulbus ve ponstaki nukleusların temel nörotransmitteridir. Bu nöronların uzantıları da dorsal funikulus içerisinde inerek projeksiyon nöronlarını inhibe eder (Ertekin, 1993; Aydın, 2002).

Üçüncü bir inhibitör sistem de antinosiseptif spinal segmenttir. Burada spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol oynar. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C hem de A-delta liflerinden gelen kollateraller ile uyarılırlar. Böylece hem presinaptik bir mekanizmayla hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon yaparlar. Spinal enkefalinerjik nöronlar 5-HT ve NA taşıyan inisiyasyon inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile primer afferent sinapslar üzerine inhibisyon meydana getirirler (Aydın, 2002).

Nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynayan sistemler

Bu sistemler, adrenerjik sistem, serotonerjik sistem, opiyaterjik sistem, gama-amino bütirik asit-GABA'erjik sistem, nörotensinerjik sistem ve kolinerjik sistemlerdir (Esener, 1991).

Ağrının tanısı

Ağrı tanımından da anlaşıldığı üzere subjektif bir duygudur. Ağrı bir duyumdur ve hoş gitmeyen bir durum olduğundan dolayı kişiye öznedir. Bu nedenle objektif olarak kolaylıkla ölçülemez. Ağrının fiziksel yönünün yanında, kişiye öznel oluşu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Kişiler tarafından ağrının algılanması, tanımlanması ve ağrıya karşı oluşan tepkiler, kişiler arasında değişiklikler gösterir. Ağrı değerlendirilirken en güvenilir ölçeklendirme kişinin kendi ölçeklendirmesidir. Buna rağmen bazı bireyler ağrılarını tanımlamada güçlük çekebilirler. Ağrısını ifade etmede güçlük çeken gruplar içerisinde yeni doğanlar, ciddi psikolojik bozukluğu olanlar, endotrakeal tüpü olan hastalar, 85 yaşın üzerinde olanlar, sağlık ekibiyle aynı dili konuşamayanlar ve eğitim düzeyi sağlık ekibiyle aynı olmayanlar yer almaktadır (Erdine, 1999; Erdine, 2000; Aslan, 2002; Aslan ve Bahadır, 2005).

Günümüzde ağrı ölçümünde kullanılan birçok ölçeklendirme mevcuttur. Ağrıyı değerlendirmede kullanılan en kolay yöntem, hastaya ağrısının var olup olmadığını sormaktır. Ancak bu yöntem ağrı değerlendirmesi için yeterli değildir. Ağrı değerlendirmesi için temelde iki ayrı ölçeklendirme bulunmaktadır. Bunlar tek boyutlu ölçekler ve çok boyutlu ölçeklerdir (Güzeldemir, 1995; Aslan, 2002).

Tek boyutlu ölçekler ağrı şiddetini ölçmeye yöneliktir. Ağrı değerlendirmesini birey kendisi yapmaktadır. Özellikle akut ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ağrı tedavisi alan hastalarda da tedavi sürecini izlemede kullanılmaktadır. Tek boyutlu ölçekler kendi arasında dörde ayrılmaktadır. Bunlar; sözel kategori ölçeği, sayısal ölçekler, görsel kıyaslama ölçeği ve Burford ağrı termometresidir (Aslan, 2002) .

Çok boyutlu ölçekler, tek boyutlu ölçeklerin kullanım sınırlılığı ve ağrının yeterince açıklanamaması nedenleri ile kullanılmaktadır. Çok boyutlu ölçekler ağrıyı tüm yönleriyle ele alırlar ancak tek boyutlu ölçeklere göre ağrı değerlendirmesi çok daha uzun sürmektedir. Bu ölçeklendirmelerin anlaşılması da oldukça güçtür. Kronik ağrının tüm yönlerini değerlendirmek amacıyla belirli zamanlarda uygulanmaktadır. Bu tip ölçekler çok çeşitlidir. Bunlar arasında; Mc Gill Melzack ağrı soru formu, Dartmouth ağrı soru formu, West Haven-Yale çok boyutlu ağrı çizelgesi, anımsatıcı ağrı

değerlendirme kartı, Wisconsin kısa ağrı çizelgesi, ağrı algılama profili ve davranış modelleri yer almaktadır (Aslan, 2002).

Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi ve ölçülmesi yetişkinlere göre oldukça zordur. Çocukların ağrıyla ilgili geçmiş deneyimleri yoktur. Bu sebeple çocukların ağrıyı algılama ve yorumlamaları sürekli değişkenlik göstermektedir. Ayrıca çocuklar yetişkinlerle iletişim kurmakta zorlanmaktadırlar. Çocukların kişisel ifadeye dayalı testlerinde yüz skalalarından faydalanılmaktadır. Bundan başka kelime ve grafikli değerlendirme ölçeklerinden faydalanılmaktadır. Ağrı değerlendirmesinde en iyi sonucu ağrı termometresi ve renkli analog skalaları vermektedir. Ancak en güvenilir sonuç vizüel analog skalası ile elde edilmektedir. Davranış biçimine dayalı ağrı ölçümlerinde ses tonu, yüz ifadesi ve vücut hareketlerinden faydalanılmaktadır (Uyar, 2004).

Ağrının tedavisi

Yaşamının herhangi bir döneminde ağrı ile yüzleşmemiş insan yoktur. Her yıl milyonlarca birey trafik kazası, cerrahi girişim, travmalar, çeşitli hastalıklar ve herhangi bir nedene bağlı olmadan ağrı duyumsamaktadır. İnsanlığın varoluşundan beri kişiler çektikleri ağrıdan kurtulabilmek için çaba göstermişlerdir. Ağrı, bireyler için bir sorun olmanın yanı sıra toplum içinde bir sorundur. Toplum, bir yılda ağrı sebebiyle yaklaşık 700 milyon iş günü kaybı ve 60 milyar dolar zarara uğramaktadır. Bu nedenle ağrı, tedavi edilmesi gereken bir olgudur (İşsever ve ark., 1998; Uğurlu ve Aslan, 2003;).

Ağrının tedavisi sırasında hastanın ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın genel durumunun yanı sıra ağrının başlangıcı, süresi, şiddeti ve ağrı mekanizmalarının değerlendirilmesi şarttır. Ağrı tedavisinde analjezikler, fizik tedavi yöntemleri, radyoterapi, cerrahi yöntemler, sinir blokları, psikolojik yöntemler, radyofrekans termokoagülasyon, intraspinal sistemler ve alternatif tıp yöntemleri kullanılmaktadır (Erdine, 1999).

Serotonin (5-HT) ve noradrenalin'in (NA) MSS'nde inen ağrı yollarının inhibe edilmesi üzerine etkileri, ağrının farmakolojik olarak tedavisi için tercih edilen diğer bir yoldur. Bu iki nörotransmitter nöroplastik değişiklikleri düzenler ve beyinde nörogenesise sebep olur (Özen, 2007).

Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Analjeziklerin kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Analjezikler, ağrı tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Periferik ve santral etkili analjezikler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Periferik etkililer nonopioid analjezikler, santral etkili ilaçlar ise opioid analjeziklerdir. Opium ve benzeri ilaçlar 5000 yıldan beri kullanılmaktadır. 150 yıldan daha fazla bir süredir de nonopioidlerin öncül ilacı sayılan asetil salisilik asit kullanılmaktadır. Son 60 yıldır her iki gruba yönelik ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır (Erdine, 1999).

Analjezikler toplumda en sık kullanılan ilaçlar olduğundan, gerek hekim gerekse hasta bilgisi ve anlayışının eksikliğinden kaynaklı olarak yanlış kullanımlar ortaya çıkmaktadır. Dünya sağlık teşkilatı bünyesinde (DST), 1980'li yılların başında analjeziklerin doğru kullanımını amaçlayan çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Erdine, 1999).

Analjezik kullanımında en temel ilke, öncelikle en basit ve başka hiçbir ilave gerektirmeyen oral yolun tercih edilmesidir. Oral yol kullanılamıyorsa, nazal, rektal ve subkutan yollar tercih edilir. Diğer bir ilke her hasta için analjeziklerin verilme sıklığını bireyler arası farkları göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmasıdır. Bu ilke, bireye göre analjezik sıklığı belirlendikten sonra analjeziklerin düzenli aralıklarla ve ağrı başlamadan verilmesini kapsar. İlaç aralığı belirlenirken analjeziklerin yarılanma süreleri göz önünde bulundurulmalıdır. Analjezikler seçilirken ağrının şiddeti göz önünde bulundurulur. Analjezikler verilirken en düşük etkiliden en yüksek etkiliye göre sıralanmalıdır. Bunlar sırasıyla nonopiooidler, zayıf opiooidler ve kuvvetli opiooidler olarak sıralanır (Erdine, 1999).

Analjeziklerin kullanımında bir başka ilke sekonder analjeziklerden yararlanılmasıdır. Bunlar trisiklik antidepresanlar, antikonvülsanlar, nöroleptikler ve oral lokal anestezi ilaçlarıdır. Analjezik kullanımında fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilmektedir. Ancak bu durum opiofobi oluşturmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda opiofobi gerekçelerinin aslında abartıldığı ve tolerans gelişiminin en düşük seviyede kaldığı ortaya konulmuştur (Tuğlular ve Katırcıoğlu, 1994; Erdine, 1999).

Nonopiooid analjezikler

Opiooid analjeziklerin haricindeki analjezikler yani nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar) veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler ya da siklooksijenaz (COX) inhibitörleri şeklinde adlandırılabilirler. Antipiretik etkileri bulunduğu için, antipiretik analjezik ilaçlar adı da kullanılmaktadır (Erdine, 1999; Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

NSAİİ'nin en önemli kullanış yerleri artrit çeşitleridir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, psöriyatik artrit, reiter sendromu, romatik ateş, iskelet-kas sistemi ile ilgili lezyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, göz ameliyatları, jenidoüriner hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı durumlarda, hafif ve orta şiddette ki ağrılarda, kronik ağrının ve kanser ağrısının semptomatik tedavisinde (özellikle tümörlerin kemiğe metastasına bağlı kemik ve eklem ağrılarında) kullanılırlar (Erdine, 1999; Kayaalp, 2009).

NSAİİ'nin ağrı kesici etkinlikleri büyük oranda periferik etkilerine bağlıdır. Ağrıya neden olan kimyasallar ve mekanik etkenler, periferde prostaglandinlerin (PG) sentezini arttırırlar. NSAİİ'lerin büyük bir çoğunluğu dokularda arşidonik asitten PG'lerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederler. Ayrıca COX-3 olarak isimlendirilen enzim, analjezik/antipiretik ilaçlarla selektif olarak inhibe edilmektedir. NSAİİ'nin periferik etkilerinin yanında, MSS'de ağrı ile ilgili sinapslarda PG etkinliğini azaltıkları, yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Erdine, 1999; Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Ağrı, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörleri tarafından nosiseptörlerin stimüle edilmesine bağlı olarak duyumsanır. Bunlardan ilki aljezik mediyatörlerdir. Bu mediyatörler sinir ucunu doğrudan stimüle ederler. Bunlara örnek olarak, otakoid aminlerden histamin ve 5-HT, otakoid peptidlerden bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gösterilebilir. İkinci grup mediyatörler ise hiperaljezik mediyatörlerdir. PG'ler (spesifik olarak PGE₂) ve prostosiklin (PGI₂) hiperaljezi yapan mediyatörlerin en başta gelenlerindendir. Bunlar duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek

sAMP düzeyini yükseltirler ve sinir ucuna Ca^{2+} girişini arttırarak hiperaljezi yaparlar (Kayaalp, 2009).

Antipiretik etkilerini, MSS’de hipotalamusta dahil olmak üzere pirojene bağlı PG sentezini inhibe ederek yaparlar. Antiinflamatuvar etkilerini, lökositlerin inflamasyon sahasına göçünü önleyerek, lizozomal enzim salınımını ve süperoksit oluşumunu inhibe ederek gösterirler. Ayrıca NSAİİ’lar tromboksan A_2 sentezini azalttıkları için platelet agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar (Erdine, 1999).

NSAİİ’nin COX seçiciliğini saptaması üzerine, son yıllarda çalışmalar yapılmaktadır. COX-1 selektifler, asetil salisilik asit, indometasin, sulindak, piroksikam ve tolmetindir. COX-2 selektifler, etodolak, meloksikam, nimesulid, rofekoksib ve selekoksib’tir. Her iki enzimide inhibe edenler ise naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, nabumeton ve diklofenaktır (Süzer, 2005).

Nonsteroidal ilaçlar salisilatlar, para-aminofenol türevleri, pirazolon türevleri, profenler, fenilasetik asit türevleri, indolasetik asit türevleri, fenamik asit türevleri, oksikamlar, COX-2 inhibitörleri ve diğer ilaçlar şeklinde sınıflandırılabilir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Salisilatlar

Asetik asitin salisilat esteri olan aspirin, NSAİİ’ler içinde en çok kullanılandır. Asetil salisilik asit’in kimyasal adı 2-(asetiloksi) benzoik asit’tir. Genellikle oral yolla alınırlar. Analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve antitrombotik etkileri vardır. İnflamasyon sonucu salınan histamin ve bradikininine karşı sinir hücrelerini daha da duyarlaşmasını sağlayan PG sentezini azaltarak ağrı algılanmasını azaltır. Aspirin, araşidonik asidin üzerine etki eden iki enzimden biri olan COX enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Aspirin COX-1 ve COX-2 enzimlerinde yer alan serin aminoasidini asetilleyerek etki gösterir. Asetilenmiş COX-1, artık PG üretemez, COX-2, araşidonik asit üretmeye devam eder. Aspirinin COX-1 enzimini inhibe edici etkisi, COX-2’den daha fazladır. Bu sebeple gastrointestinal sisteme ait problemler sık gözlemlenir. Aspirinin analjezik aktivitesinin, periferik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülür, ancak SSS üzerinden direkt etkilerinin olması da muhtemeldir. Salisilatlar, düşük dozlarda alındığında trombositlerin agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar. Bazı bireylerde alerjik reaksiyonlar gözlemlenebilir. Aspirinin toksisitesi, diğer analjeziklere göre düşüktür (Erdine,1999; Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Para-aminofenol türevleri

Bu grupta parasetamol (asetaminofen) ve fenasetin bulunur. Parasetamol, ilk olarak 1893 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Parasetamol’ün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid’dir. Analjezik ve antipiretik etkileri vardır. Parasetamol MSS’ne etki gösterir ve PG sentezi ile ilgili olan COX’ı inhibe eder. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin zayıf inhibitörüdür. Antipiretik ve analjezik etkinliği hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda PG sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilgilidir. Periferik dokulardaki COX’ı inhibe etmediği için antiinflamatuvar etkinliği yoktur. Oral ve rektal yolla kullanılır ve karaciğerde metabolize olur. Suda çözünürlüğü fazla olduğundan sıvı farmasötik şekillerde vermekte mümkündür. Para-aminofenol

türevlerinin antitrombotik etkileri zayıftır ve salisilatlar gibi kanama süresini uzatmazlar. Fenasetin kronik böbrek yetmezliğine sebep olduğundan artık kullanılmamaktadır (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Pirazolon türevleri

Pirazolon türevleri içerisinde aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon ve oksifenbutazon yer almaktadır. İlk üç ilacın analjezik ve antipiretik etkinlikleri çok güçlüdür. Ancak antiinflamatuvar etkinlikleri düşüktür. PG'lerin sentezini inhibe ederek analjezik etki göstermektedirler. Analjezik etkileri periferik etkilerden kaynaklanmaktadır. Buna karşın diğer iki ilacın antiinflamatuvar etkileri çok güçlüdür. Ancak çok toksik olduklarından ve dünyanın birçok yerinde ölümler bildirildiğinden günümüzde artık kullanılmamaktadırlar. Pirazolon türevi ilaçların çok ciddi üç yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar kemik iliği depresyonu, su ve tuz retansiyonu ve gastroenteropatidir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Profenler

Analjezik ve antiinflamatuvar etki gücü salisilatlara benzer. Aspirin ve parasetamoldan sonra en fazla kullanılan analjeziklerdir. Grup içinde en fazla kullanılan ve ilk keşfedileni ibuprofen'dir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlikleri vardır. Naproksen bu grup içerisinde en uzun etki süresine sahiptir. Antiinflamatuvar etkinliğini PG sentezinden sorumlu COX enzimini inhibe ederek gösterirler. Analjezik etkinliğide yine PG sentezini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edici etkileri, grup içerisinde benzerlikler gösterir. Antipiretik etkinin hipotalamustaki santral aktivitesine bağlı olarak, periferik dilatasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fenbufen, bir ön ilaçtır. En sık görülen yan etkileri, gastrointestinal sistemle ilgilidir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Fenilasetik asit türevleri

Diklofenak sodyum ve nabumeton bu grupta yer almaktadır. Diklofenak sodyum'un orta derecede analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Analjezik etkileri, periferik aktiviteye bağlı olmakla birlikte ağrı eşiğini düşürmezler. Kısmen COX-2 selektiftirler. Antiinflamatuvar etkinlikleri PG sentezi için gerekli olan COX enziminin inhibe edilmesiyle ortaya çıkar. Antipiretik etkinliği ise hipotalamustaki santral aktivitesi sonucu oluşan vazodilatasyona bağlıdır. Parenteral yolla kullanılabilir. Gastrointestinal sistemle ilgili yan etkileri zayıftır. Nabumeton, antiinflamatuvar bir ilaçtır. Bir ön ilaçtır ve 6-metoksi-2-naftiasetik asit (6-MNA) aktif metabolitine dönüşür. 6-MNA, COX enzimini inhibe ederek periferdeki PG sentezini sonlandırır. Antipiretik ve analjezik etkiside vardır. Analjezik etkisi periferik nitelikte olup antipiretik etkisi ise santral etkilere bağlı periferik dilatasyon ile ilişkilidir. En sık görülen yan etkisi diyaredir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

İndolasetik asit türevleri

COX inhibitörleri arasında en güçlü inhibisyon yapan ilaç grubudur. Etkilerini PG sentezini inhibe ederek gösterirler. Ayrıca inflamasyonlu bölgede lökositlerin migrasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Ağrı oluşumunu periferik etki göstererek engellerler. Antiinflamatuvar ve antipiretik etkinlikleri aspirinden daha güçlüdür.

Vazokonstriktör etkileri vardır. Osteoartrit, ankilozan spondilit ve romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır. Yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Ayrıca böbrek fonksiyonlarını bozabilmektedirler. MSS'de konvülsiyonlara ve epilepsilere neden olabilirler. Bu grup içerisinde indometazin, tolmetin, ketorolak trometamol ve sulindak yer almaktadır (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Fenamik asit türevleri

Bu grup içerisinde mefenamik asit, flufenamik asit, etofenamat ve tolfenamik asit bulunmaktadır. Mefenamik asidin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Analjezik etkisini COX enziminin inhibisyonuna bağlı olarak periferik PG sentezini inhibe ederek yapar. Antipiretik etki, hipotalamus üzerindeki santral etkiye bağlı periferik dilatasyonla açıklanabilir. Romatoid artrit ve diğer tüm artritlerde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar, gastrointestinal rahatsızlıklar oluştururlar. Özellikle diyare görülür. Etofenamat, sadece lokal olarak uygulanır ve etkisini COX enziminin inhibisyonuna bağlı periferik PG sentezini inhibe ederek yapar (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Oksikamlar

En uzun süreli etkiye sahip analjeziklerdir. Kronik inflamasyonda sık kullanılırlar. Günde bir kez verilmesi yeterli olmaktadır. Piroksikam, en yavaş emilen ve en uzun etki süresine sahip analjeziktir. Analjezik etkinliği PG sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritte kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları gözlemlenmektedir. Nimesulid COX-2 enzimini selektif olarak inhibe eder. Yapıca antiinflamatuvarlara benzemeyen ve asidik olmayan kinazonon türevilerler. Azapropazon, benztiazin türevi bir ilaçtır. Analjezik etkinlikleri periferik aktivitelere kaynaklanır. Gastrointestinal yan etkisi en fazla olan non-opioid ilaç grubudur. Metotrimoprazin, güçlü analjezik olmasına rağmen antipiretik ve antiinflamatuvar etki göstermemektedir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

COX-2 inhibitörleri

COX inhibitörleri, etki güçlerine göre dörde ayrılmaktadır. COX-1'e özgül olanlar, COX'lara özgül olmayanlar, COX-2'ye selektifler ve COX-2'ye özgül inhibitörlerdir. COX-1'e özgül inhibitör etkinliği olan sadece aspirindir. COX inhibitörlerine özgül olmayanlar NSAİİ'lerin birçoğudur. COX-2'ye görece selektif inhibitörler düşük dozlarda COX-1'i etkilemezken yüksek dozlarda COX-1'i inhibe edebilirler. COX-2'nin özgül inhibitörleri ise yüksek dozlarda bile COX-1'i inhibe etmezler. COX-2 inhibitörleri pro-trombik etki göstermektedirler. Gastrointestinal yan etkileri, NSAİİ'ler kadar sık değildir. Selekoksisib ve benzerleri ilaçlar myokard infarktusu riskini arttırdıkları için 2002 yılında piyasadan çekilmişlerdir (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Diğer ilaçlar

Bu gruba glukozamin hidroklorür girmiştir. Etki mekanizması henüz anlaşılmamıştır. Madde henüz ilaç olarak onaylanmamıştır (Kayaalp, 2009).

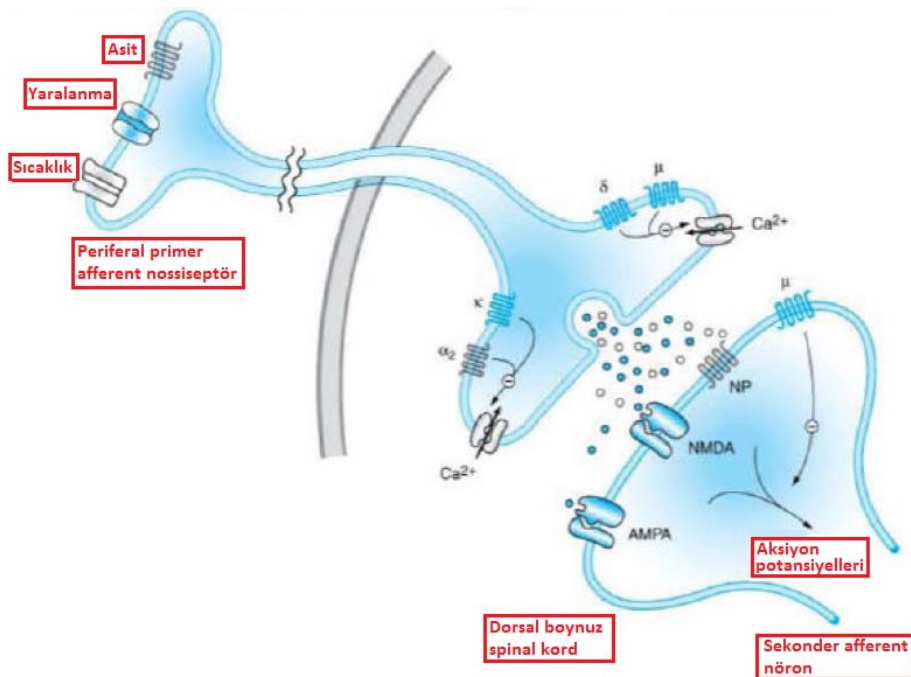
Opiooid analjezikler

Bu gruptaki ilaçlar, narkotik analjezikler olarak da isimlendirilir. Opiooid adı, opiyum'dan gelmektedir. Opiyum'un sözcük anlamı afyonumsu veya afyon benzeri demektir. *Papaver somniferum* bitkisinin yaş meyve kapsülü çizilerek öz suyunun çıkması sağlanmaktadır. Çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile afyon elde edilir. Elde edilen afyon içerisinde 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. Bunlardan bazıları afyon, morfin, kodein, noskapin, tebain ve papaverindir. Bu çıkan özsuynun kurutulmuş şekli içerisinde %10 dolayında morfin bulunur (Erdine, 1999; Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Opiooid ilaçlar, güçlü analjeziklerdir. MSS'de oldukça yaygın bir biçimde depresif etki gösterirler. Opiooidler, uygun dozlarda verildiğinde sedasyon hali meydana getirirler. Bazen kendinden geçme hali de olabilmektedir. Opiooidlerin, NSAİİ'lerden farkı antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinin olmamasıdır (Kayaalp, 2009).

Opiooidler, sürekli ve şiddetli olan kronik ağrıda faydalıdır. Akut myokard infarktusunda kullanılmaktadırlar. Kanseri ve ağır hastalıklara bağlı kronik ağrılarda kullanılabilirler. Doğum sırasında çok sık kullanılmaktadırlar. Renal ve safra koliklerine bağlı şiddetli akut ağrılarda tercih edilirler. Ödeme bağlı dispne, öksürük baskılamada, enfeksiyona bağlı diyarelerde ve anestezide kullanılmaları yaygındır (Erdine, 1999; Kayaalp, 2009).

Opiyat terimi, morfin kaynaklı doğal ve yarı yapay droglar için kullanılmaktadır. Kimyasal kökenli olan morfin benzeri bileşiklerin sentezlenmesi ile opiooid sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır. Opiooid sözcüğü, morfine benzer, doğal, yarı yapay ve tüm ilaçların antagonistlerini ve reseptörleri kapsamaktadır (Erdine, 1999).



Şekil 5. Opiooidler ve diğer bazı analjezik ajanların spinal etki yerleri (Durmuş, 2009)

Opioidler, MSS'deki nöronlarda nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Opioidlere benzer ve opioid reseptörlerine bağlanan endojen opioidlere, opiopeptid denilmektedir. Mü reseptörü (OP₃) Mü₁ ve Mü₂ şeklinde ikiye ayrılır. Mü reseptörleri, spinal ve supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori, sedasyon, barsak peristaltizminin inhibisyonu, bağımlılık gibi etkilerden sorumludur. Kappa (OP₂) reseptörler, spinal analjezi, sedasyon, disfori gibi etkilerden sorumludur. Delta (OP₁) reseptörler ise spinal analjezi, solunum depresyonu, kognitif fonksiyonların ve immün fonksiyonların düzenlenmesi gibi etkilerden sorumludur. Nosiseptin/Orfanin (FQ) reseptörleri mü, kappa ve delta reseptör türü ile yapıcı fazla homoloji gösterir, ancak onların ligandlarına karşı az veya hiç afinite gösterir. N/OFQ sistemine ait opioid peptidlerin etkilerine aracılık ederler. Mü, kappa ve delta reseptörleri inhibitör G proteinine bağlıdır. Etkilerini adenilet siklaz inhibisyonu, K⁺ kanallarının açılması ve Ca⁺ kanallarının açılmasının inhibisyonu ile yaparlar. Yüksek afiniteli opioid bağlanma yerleri olarak sigma, epsilon, zeta, lambda ve iota bağlanma yerleri tanımlanmıştır (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Bunlardan başka intramusküler ve deri altı emilimleri de iyidir. Morfin ve benzeri mü reseptörü agonistleri, pek çok organ ve sistemi etkilemektedir (Kayaalp, 2009).

Tekrarlanan dozlarda kullanıldığında opioidlere fiziksel bağımlılık gelişmektedir. Ayrıca, psişik bağımlılıkta gelişebilmektedir. Ağrı giderme gereksinimi sonucunda oluşan bağımlılık, fiziksel bağımlılıktır. Burada kanserli hasta ağrısını gidermek için opioide fiziki olarak bağımlıdır. Kronik ağrılı hasta bağımlılığı ile sokak bağımlılığını birbirinden ayırmak gerekmektedir. Sokak bağımlılığında kişilik, sosyal pekiştiri ve pozitif pekiştiri vardır (Tuğlular ve Katırcıoğlu, 1994).

Opioid analjezikler morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri, sentetik agonistler ve agonist-antagonist opioidler olmak üzere üçe ayrılırlar (Kayaalp, 2009).

Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri

Bunlara tek bir ifadeyle opiyatlar denilmektedir. Morfin ve kodein afyon sakızında doğal olarak bulunmasına karşın; hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol ve rasemorfan doğal olarak bulunmazlar. Bunlar morfin, kodein ya da tebainden türetilmişlerdir (Erdine, 1999).

Morfin

Morfin, opioid analjezikler içinde en güçlü olanıdır. Morfin, Türkiye'de kırmızı reçeteye yazılmaktadır. Morfin, opioid ilaçların prototipidir. Mü, delta ve kappa reseptör agonistidir. Bu reseptörler, G-protein reseptörleriyle kenetlenmişlerdir. Aferent sinir uçlarında ağrı eşğini değiştirmez. Periferik sinirler boyunca impuls iletmez ancak MSS'nin daha yüksek düzeylerinde ağrının algılanmasını değiştirir. Ağrının algılanmasını her zaman engellememesine karşın bireylerin ağrıya dayanma kapasitelerini artırır. Genellikle subkutan veya intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Hızlı ve tam olarak absorbe edilir. Ağız yoluyla alındığında absorpsiyon tamdır ancak karaciğerden geçerken eliminasyona uğradığı için

biyoyararlanımı düşüktür. Burun mukozasından solüsyon olarak uygulandığında çabuk absorbe edilir. Morfin, opioidler içinde en az lipofilik olandır. Bu sebeple kan beyin engelini daha zor aşar. Böylelikle MSS'ne çok az miktarı ulaşabilir. Morfinin diasetil türevi olan eroin, daha lipofiliktir. Akut opioid zehirlenmesi, genellikle bağımlılar tarafından intihar amacıyla yüksek doz alımıyla oluşur. Aşırı doz alınması durumunda üç temel bulgu meydana gelir. Bunlar koma, solunum depresyonu ve pupillalarda ileri derecede büzülmedir. Bunların dışında çizgili kaslarda gevşeme ve vücut ısısında düşüş gözlemlenir. Reseptör duyarlılığın azalmasına bağlı olarak farmakodinamik tolerans gelişmektedir. Morfin, bireylerde fiziksel bağımlılık geliştirmektedir. Morfine bağımlılık kazanmış kişilerde ilacın kesilmesi halinde yoksunluk sendromu yaşanır (Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Bradikardi, disfori, öfori, sedasyon, hareket etmede isteksizlik, miyozis, hipotansiyon ve solunum depresyonu yapar. Beyin omurilik sıvısında basınç artışına sebep olur. Bulantı, kusma ve hipotansiyona yol açar. Öksürüğü baskılar. Periferik sistemde en önemli etki gastrointestinal sistemdedir. Morfin ağızda kuruluk yapar. İnce bağırsakta peristaltik hareketleri inhibe eder. Böylelikle boşaltımı geciktirir. Oddi sfinkterde spazm ve safra koliği yapar. Mesanede hem sfinkter kasını hem de detrusor kaslarını büzer. Böylelikle işeme güçlüğü ve idrar retansiyonu yapar (Süzer, 2005; Kayaalp, 2009).

Kodein

Opiyum alkaloidi olan kodeinin morfinden farkı üçüncü karbondaki hidroksil grubunun bir metil grubuyla yer değiştirmiş olmasıdır. MSS'deki opiyat reseptörler üzerinde agonist etki gösterir. Opiyat reseptörlerinin uyarılması sonucunda nörotransmitter salıverilmesini azalttığı belirlenmiştir. Kodein, hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde NSAİİ'lerle kombine edilerek kullanılır. Karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine edilir. Antitussif etkilidir. Sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Kötüye kullanım yatkınlığı morfinden daha azdır (Erdine,1999; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Morfinin yarı sentetik türevleri

Bunlar arasında hidromorfon, oksimorfon, pantapon ve eroin yer almaktadır. İlk ikisi morfinden daha güçlü gravimetrik etkileri olan ilaçlardır. Pantapon ülkemizde bulunmamaktadır. Eroin gerçekte bir ön ilaçtır ve morfinden çok daha güçlü bir analjezik etkisi vardır. Morfine göre bağımlılık yapma potansiyeli çok daha yüksektir. İngiltere ve Kanada dışında analjezik ilaç olarak kullanımı yasaklanmıştır (Kayaalp, 2009).

Sentetik agonistler

Tamamen yapay opioidlerdir. Analjezik etkileri morfininkinden daha güçlü değildir. Tam bir mü agonistdirler (Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Meperidin

Fenilpiperidin türevi olan meperidinin analjezik etkinliği, 1939 yılında tesadüfen bulunmuştur. Spinal ve epidural uygulandığında spesifik opioid reseptörlerine (μ , δ , κ ve σ) bağlanarak onları aktive eder ve analjezik etki yapar. Analjezik etki gücü, morfininkinden daha düşüktür. Akut, kronik ve kanser ağrısının tedavisinde kullanılır.

Analjezik etkisi hızlı başlar ve morfinle eş dozlarda verildiğinde daha az sedasyon ve kaşıntı yapar. Antitusif etkinliği yoktur. Solunum depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu ve miyotik etki yapar. Kırmızı reçeteye yazılır (Erdine, 1999; Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Metadon

Difenilpropilamin türevi sentetik bir ilaçtır. Morfinden farklı olarak etkisi geç başlar ve uzun sürer. Morfine oranla daha az sedasyon, öfori ve bulantı yapar. Bazı ülkelerde bağımlılara idame programı adı altında kullanılmaktadır. Metadon terminal kanser gibi kronik ağrısı olanlarda analjezik olarak kullanılmaktadır (Kayaalp,2009).

Agonist-antagonist opioidler

Grupta yer alan ilaçlar parsiyel agonist, agonist veya antagonisttir'ler. Agonistlik ve antagonistlik durumları reseptörlerin çeşidine göre değişir. Bu grupta yer alan ilaçların geliştirilme sebebi tolerans ve bağımlılık yapma potansiyellerini düşürmenin yanısıra istenilmeyen yan etkileri minimumda tutabilmektir. Bunlardan bazıları; buprenorfin, tramadol, pentazosin ve nalbufindir. Tramadol hariç diğerleri Türkiye'de pazarlanmamaktadır. Bu ilaçların analjezik etkinlikleri düşüktür ve analjezik etkinlikleri spinal düzeyde oluşur ancak supraspinal düzeyde belirgin analjezik etkinlikleri yoktur. Morfin uygulanmış kimselerde morfinin etkinliğini ortadan kaldırır ve antagonist etkinlikleri düşük dozlarda daha fazladır. Terapötik dozlarda agonist ilaçlara benzer solunum depresyonu yaparken yüksek dozlarda verildiklerinde daha az solunum depresyonu yaparlar. Sık olarak öfori yapmazlar. Disfori, psikomimetik yan etkiler ve yoksunluk sendromu oluştururlar (Kayaalp,2009).

Buprenorfin

Buprenorfin, tebainden türetilmiş yarı sentetik opiyat agonist-antagonist bir ilaçtır. Mü-reseptörleri üzerinde parsiyel agonist, kappa reseptörleri üzerinde ise antagonist etkilidir. Etkileri geç başlar ancak uzun sürer. Analjezik etkinliği morfine göre çok daha fazla iken daha az solunum depresyonu yapar. Karaciğerde metabolize olur. Opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır. Mü parsiyel agonisti olduğu için morfinin etkilerini antagonize eder. Yoksunluk belirtileri, ilk günlerde hafiftir ancak 15 günden sonra belirgin bir şekilde hissedilir. Kokain bağımlılarında i.v. olarak uygulanan buprenorfin, kokain'in pozitif pekiştirici etkisini azaltır (Süzer, 2005; Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Pentazosin

Kappa reseptörlerinin agonisti, mü ve sigma reseptörlerinin antagonistidir. Morfinden daha az olarak tolerans ve bağımlılık geliştirir. Anjina pektoris şiddetlendirir (Süzer, 2005; RxMediaPharma®, 2013).

Nalbufin

Nalbufin, sentetik bir parsiyel opiyat agonistidir. Mü reseptör antagonistidir, delta ve kappa reseptör agonistidir. Akut ve kronik nitelikteki şiddetli ağrılarda kullanılır (Süzer, 2005; RxMediaPharma®, 2013).

Tramadol

Fenilsikloheksanol türevi, sentetik yapıda, MSS üzerinde etkili, analjezik bir ilaçtır. Analjezik olarak etkisi, morfinden 10 kez daha düşüktür. Mü, kappa ve delta reseptörlere eşit derecede ve daha düşük oranla afinite gösterir. Nörotransmitter geri alımını engellerler. Bu ilacın santral etkisi, opioid reseptörleri etkilemesinden çok noradrenerjik ve serotenerjik modülasyonunu omurilik düzeyinde güçlendirmesine bağlıdır. Akson uçlarına 5-HT ve NA geri alımını azaltır. Bağımlılık yapma potansiyeli ve öfori etkinliği düşüktür. Hafif ve orta derecede ağrıda etkiliyken, şiddetli ağrıda etkinliği morfine oranla daha düşük kalır. Narkotiklerle ilgili uluslararası kontrol kapsamında yer almaz ancak ülkemizde yeşil reçete kapsamındadır (Süzer, 2005; Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Opioid antagonistler

Analjezik etkinlikleri yoktur. Opioidlerin aşırı dozlarının neden olduğu klinik durumlarda kullanılırlar. Normal kişilerde belirgin etki oluşturmazlar ancak bağımlılarda opioid etkilerini hızla ortadan kaldırırlar. Bunlar nalokson ve naltrekson'dur (Erdine, 1999; Süzer, 2005; Kayaalp,2009).

Nalokson

N-alilnoroksimorfon hidroklorürdür. Tam bir opiyat reseptör antagonisti olan nalokson bağımlılar haricindeki bireylere verildiğinde herhangi bir farmakolojik etki oluşturmaz. Mü, kappa ve delta reseptörlerinin hepsini bloke eder. Mü reseptörlerine afinitesi diğerlerine nazaran çok daha fazladır. Sigma reseptörleri üzerinde zayıf parsiyel agonistik etki gösterir. Nalokson, morfin ve benzeri ilaçların sebep olduğu pek çok olumsuz etkiyi antagonize etmektedir. Bağımlılık yapma potansiyeli ve tolerans oluşturma eğilimleri yoktur. Solunum depresyonuna sebep olmaz. Opioid aşırı dozun neden olduğu solunum depresyonu ve koma tedavisinde kullanılır. Anestezi sonrasında ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin kalıntı etkisini antagonize etmek için kullanılabilir (Süzer, 2005; Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Naltrekson

Tam bir opiyat reseptör antagonisti olan naltrekson'un etki süresi nalokson'a göre çok daha uzundur. μ , κ ve δ reseptörlerine tam antagonist etki göstererek opiyat agonistlerini bu bağlanma bölgelerinden uzaklaştırır. Opioid bağımlıları ve kronik alkolizm tedavisinde kullanılır (Süzer, 2005; Kayaalp,2009; RxMediaPharma®, 2013).

Sekonder analjezikler

Sekonder analjeziklere, adjuvan analjeziklerde denilmektedir. Esas kullanım alanları analjezikler dışında olan ilaçlardır. Bunlar bazı ağrı sendromlarında doğrudan analjezik etki gösterirken, bazılarında dolaylı analjezik etki gösterir. Bu ilaçların hepsi farklı farklı farmakolojik gruplara aittir. Sekonder analjeziklerden bazıları; antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, kafein, antikonvülsanlar, oral lokal anestezipler, baklofen, NMDA antagonistleri, bifosfonatlar, alfa 2 adenoreseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, radyofarmasötikler, kapsaisin, kalsitonin, antiaritmikler ve somatostatin'dir (Edine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Antidepresanlar

Antidepresan etkinliklerinin yanısıra analjezik etkinlikleride mevcuttur. Analjezik etkinliklerinin ağrı ile ilgili yolaklarda 5-HT etkinliğini arttırmalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca antidepresanların MSS’de norepinefrin, 5-HT veya ikisininin presinaptik geri alınımlarını engellediği bilinmektedir. Kronik ağrıda etkili oldukları saptanmıştır. Miyofasiyal ağrılarda, zona ağrılarında, nöropatik ağrıda ve baş ağrılarında kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlar, opioidlere benzer etki gösterirler. Kanseri ağrısına karşı morfin ve benzeri opioidlerin etkinliğini arttırmak için yardımcı olarak kullanılırlar. Amitriptilin ve nortriptilin, nöropatik ağrılara karşı kullanılmaktadır. Kullanımında sedasyon, çarpıntı, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve uykuya meyil gözlemlenmektedir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007; Kayaalp, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Nöroleptikler

Antipsikotik olarak geniş kullanım alanı vardır. Başta şizofreni olmak üzere diğer psikoza tedavisinde kullanılan nöroleptikler, beyinde nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek sinaps aşırımını engellerler. Özellikle diyabetik nöropatide, postherpetik nevraljide ve trigeminal nevraljide kullanılırlar. Bu ilaçların çoğunda, antidepresanlarda olduğu gibi antihistaminik, antimuskarinik ve alfa-adrenerjik blokaj etkileri vardır. Sedasyon, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması olabilir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Kayaalp, 2009).

Kortikosteroidler

Sekonder analjezide en sık kullanılan ilaçlar arasında yer alırlar. Adrenal korteks tarafından salgılanan kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez analoglarıdır. Analjezik etkinlikleri dolaylı yoldandır. Hastalığın patolojik reaksiyonunu önleyerek analjezik etkinlik sağlarlar. Antiinflamatuvar etkinlikleride mevcuttur. Dokudaki inflamasyonu ve ödemi önleyerek ağrı oluşumunu baskırlar. Dokuda inflamasyona yol açan sitokinler, lenfokinler, lökotrienler ve PG’lerin oluşumunu inhibe ederek hem inflamasyon oluşumunu hem de sensöryal liflerin kimyasal mediatörler ile aktivasyonunu önlemiş olurlar. Ayrıca nöronlarda nörokinin konsantrasyonu ve patolojik elektriksel aktiviteyi azaltarak analjezi sağlarlar. Düşük doz spesifik olarak kanserli hastalarda, yüksek doz ise özellikle spinal kord basısı olan hastalarda ya da şiddetli akut ağrı oluşumlarında kullanılmaktadır. Kanseri ağrılarında, kafa içi tümörlerinde ve kemik metastasında kullanılmaktadır (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Antikonvülsanlar

Antikonvülsanlar, epilepsi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Analjezik amaçla karbamazepin, gabapentin, pregabalin ve sodyum valproat kullanılır. Nevraljik ağrılar, nöropatik ağrı ve kronik ağrıda tercih edilirler. Bu ilaçlar, nöral deşarjı baskılamaktadırlar. Kronik ağrı tedavisinde analjezik etkileri iki mekanizmayla olmaktadır. İlk mekanizmada voltaja bağlı sodyum kanallarının blokajı, ikinci mekanizmada ise sodyum kanal blokajı dışındaki etki mekanizmaları geçerli olup; GABA-A reseptörlerine agonistik etki, glutamat reseptör antagonisti ve kalsiyum kanallarının modülasyonu olarak sıralanabilir. Pregabalin, yapıcı gabapentine

benzemektedir ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2004 yılında pregabalin postherpetik nevraljiye bağlı nöropatik ağrının tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Erdine, 1999; Şahin, 2007; RxMediaPharma®, 2013).

Kalsiyum kanal blokörleri

Kardiyolojide önemli bir yere sahiptirler. Analjezik etkinlikleride mevcuttur. Özellikle medulla spinalis ağrılarında kullanılmaktadırlar. Verapamil migren ağrılarında kullanılır (Erdine, 1999).

Somatostatin

Hipofizden salgılanan somatostatin, büyüme hormonunu inhibe etmektedir. Somatostatin reseptörleri üzerinde etki gösterdiğine inanılmaktadır. Ameliyat sonrası ve kanser ağrılarında kullanılmaktadır. Bulantı, ağız kuruluğu ve uyku hali yapabilmektedir (Erdine, 1999; RxMediaPharma®, 2013).

Lokal anestezikler

1930 yılından beri lokal anestetiklerin sistemik uygulamasının analjezi sağladığı bilinmektedir. Bu amaçla ilk önce prokain kullanılmıştır. Kesin olmamakla beraber, periferik ve santral nöronda patolojik olarak artmış olan elektriksel aktiviteyi sodyum kanallarını bloke ederek inhibe ettiği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Bu sebeple periferik ve santral nörojenik kökenli ağrılarda etkili olabilmektedir. Lidokain de bu amaçla kullanılan lokal anestezikler arasındadır. Tedavide, bulantı, kusma, sersemlik, uyuşukluk, karaciğer toksisitesi ve baş dönmesi görülebilmektedir (Erdine, 1999; Şahin, 2007).

Kafein

Kafein, ilk olarak 1819'da Alman Kimyager Friedrich Ferdinand Runge tarafından bulunmuştur. Doğal yapılı bir ksantin türevidir. Analjeziklerin kafein ile birlikte kullanımları, kafein'in hem analjezik etkinliğine hemde uyarıcı etkisine bağlıdır. MSS'ini her düzeyde uyaran hafif bir uyarıcıdır. Kafein endoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanallarını açar ve bu şekilde sitoplazma içine Ca^{+2} salgılanması artar. Adenozin A1, A2A ve A2B reseptör antagonisti olan kafein, genellikle asetil salisilik asit ve parasetamol gibi non-opioid ilaçlarla birlikte daha etkin olmaktadır (Erdine, 1999; Süzer, 2005; Önal, 2006; Camarasa ve ark., 2006; Şahin, 2007; RxMediaPharma®, 2013).

Baklofen

GABA tip B reseptör agonistidir. Baklofen, esas olarak multipl skleroz, spinal kord hasarı ve serebral hasara bağlı kas spazmlarının neden olduğu ağrılarda ve nevraljilerde kullanılmaktadır. Trigeminal nevraljide etkindir ve bazı nöropatik ağrı tiplerinde de kullanılmaktadır. İntratekal baklofen infüzyonu ile etkin analjezi sağlanırken, spinal baklofen antinosiseptif etkilidir ve santral ağrıda da kullanılabilir. Yüksek dozda solunum depresyonu, hallüsinasyon ve katatonî gelişebilir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Alfa 2 adenoseptör agonistleri

Antihipertansif tedavide kullanılmakla birlikte analjezik etkinlikleri uzun zamandır bilinmektedir. Alfa -2 adrenerjik reseptörler MSS’de spinal kord arka boynuz ve PSS’de bulunmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile depresyon, sedasyon ve analjezi meydana gelir. Analjezik etkilerini spinal düzeyde, arka boynuz nöronlarında postspinaptik inhibisyon ve hiperpolarizasyonla spinal nöron uyarılabilirliğini azaltarak, primer afferentlerde P maddesi ve glutamat gibi presinaptik eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltarak ve periferik sempatik liflerden NA salınımını azaltarak meydana getirirler. Endorfin salınımını stimüle ederler. Klonidin, spinal bölgeye verilebilir ve böylelikle morfinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılmaktadır (Erdine, 1999; Şahin, 2007).

NMDA antagonistleri

NMDA reseptör antagonistleri, kanser dışı nöropatik ağrıda analjezik etkinlik göstermektedir. Kemik kanserlerine bağlı kronik ağrılarda etkilidirler ve ilk basamak tedavide tercih edilmektedirler. Bu ilaçları geliştirmek için çalışmalar halen devam etmektedir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik yıkımını önler ve hiperkalsemiyi azaltırlar. Kemik ile ilgili hastalıklarda ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Bulantı, kusma, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi ve diyare gibi yan etkileri gözlemlenmektedir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Radyofarmasötikler

Metastatik kemik hastalığında güçlü terapötik olarak değerlendirilmektedirler. Strontium-89 ve samarium-153, geleneksel radyasyon terapisiyle birlikte kullanıldığında etkindir. Strontium-89 bir radyoizotoptur. Tedaviden 3-4 hafta sonra analjezik etkinliği ortaya çıkmaktadır. Samarium 153, metastatik kemikteki fosfora bağlanır ve B ışığı vererek ağrıyı hafifletir. Tek başlarına kullanıldığında ağrı tedavisinde yeterli cevap alınamamaktadır (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Kalsitonin

Bir tiroid hormonu olan kalsitonin, paratiroid hormonunun antagonisti olarak rol oynar ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde etkindir. Analjezik etkisini ise MSS’de beta-endorfin düzeyini artırarak, PG’ni azaltarak ve serotonerjik inhibe edici sistemi aktive ederek sağlamaktadır. Kemik metastaslarından kaynaklanan ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır. Yan etki olarak bulantı, diyare, iştahsızlık, sersemlik, ateş basması, terleme, yüzde kızarıklık ve poliüri göstermektedir (Erdine, 1999; Önal, 2006; Şahin, 2007).

Kapsaisin

Kapsaisin *Capsicum annuum* L. (acı kırmızı biber) meyvalarından elde edilen bir analjeziktir. Periferik duyuusal nöronlarda P maddesinin tüketilmesini ve tekrar birikmesini engeller. Böylece lokal ağrı impulslarının beyine ulaşması engellenir.

Kapsaisin, postherpetik nevralji, osteoartrit, diyabetik nöropati ve kanserli olguların postoperatif nöropatilerinde uygulanabilmektedir. C liflerinden P maddesinin salınımını inhibe ederek etki gösterirler. Başlıca yan etkileri öksürük, yanma ve kızarıklılıktır (Erdine, 1999; Önal, 2006; RxMediaPharma®, 2013).

Antiaritmikler

Nöropatik ağrı tedavisinde sekonder analjezik olarak kullanılmaktadırlar. Kullanımları antidepresan ve antikonülzanlardan sonra gelmektedir. Kanser dışı nöropatik ağrıda ve periferik sinir hasarında kullanımlarına yönelik çalışmalar vardır. Yan etki olarak aritmi, konvülsiyon, hipotansiyon ve letarji gözlemlenebilir (Önal, 2006).

Hayvanlarda deneysel ağrı modelleri

Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ağrı mekanizmalarının anlaşılabilmesi ve etkin tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için deneysel ve hücresel olarak geliştirilen ağrı modellerinden faydalanılmaktadır (Kartal ve Özyalçın, 2004; Le Bars ve ark., 2001).

Deneysel ağrı modelleri

Deneysel ağrı modellerinde deney hayvanlarından faydalanılmaktadır. Hayvanlar ağrıyı sözel olarak ifade edememeleri nedeniyle yürütülen çalışmalarda hayvanların davranışsal reaksiyonları gözlemlenerek değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu reaksiyonlar, sesler çıkarma, motor aktivite, spontan aktivite, vejetatif aktivite ve davranışlarda oluşan değişikliklerdir. Deneysel ağrı modelleri, elektriksel, ısı, mekanik ve kimyasal stimuluslarla oluşturulabilmektedir (Handwerker ve Kobal, 1993; Treede ve ark., 1995; Yeomans ve ark., 1996; Gilchrist ve ark., 1996; Aydın ve ark., 1998; Bars ve ark., 2001; Kesim ve ark., 2002; Bordet ve ark., 2008).

İlaçların etkilerinin değerlendirilebilmesi için iki çeşit ağrı modeli geliştirilmiştir. Bunlar; akut ağrı modelleri ve kronik ağrı modelleridir (Bars ve ark., 2001; Kesim ve ark., 2002).

Akut ağrı modelleri

Fazık ağrı modeli, kısa süreli uyaran kullanılarak oluşturulan akut ağrı modelidir. Akut ağrı modelleri arasında termal uyaranlar ile yapılan hot-plate (Hajare ve ark., 2000; Önkol ve ark., 2004; Bastos ve ark., 2006;), tail-flick (Tillman ve ark., 1995; Uzbay, 2004), tail-immersion (Aydın ve ark., 2003; Bor ve ark., 2012) pençeyi geri çekme (Kartal ve Özyalçın, 2004) ve soğuk uyarı testleri (Rosellini ve ark., 2012) gibi yöntemler mevcuttur. Mekanik uyaranlar ile yapılan testler, dinamik plantar testi (Bordet ve ark., 2008) ve kuyruk sıkıştırma (Bianchi ve Franceschini, 1954; Dajani ve ark., 1999; Yeşilada ve ark., 2004) testi gibi kuyruk ve ekstremiteye uygulanan testlerdir. Elektriksel uyaranlar ile yapılan testler ise pençe ve kuyruğa uygulanan testlerdir (Crocker ve Russell, 1984; Levine ve ark., 1984; Clavelou ve ark., 1995; Bars ve ark., 2001).

Kronik ağrı modelleri

Tonik ağrı modelleri ise uzun süreli uyaran kullanılarak oluşturulan kronik ağrı modelleridir. Bu tipte ağrı modeli oluşturulurken formalin, hipertonic salin, EDTA, kapsaisin veya asetik asit kullanılmaktadır (Siegmund ve ark., 1957; Koster ve ark.,

1959; Hunskaar ve ark., 1985; Hammond, 1989; Tjølsen ve ark., 1992; Clavelou ve ark., 1995; Omote ve ark., 1998; Gaumond ve ark., 2002).

İçi boş organların uyarılması

Bağırsak, mide, üreter ve mesanenin genellikle hava, gliserol veya su ile şişirilip gerilmesiyle visseral nosiseptörlerin uyarılması esasına dayanmaktadır (Rouzade, 1998; Feng, 1998).

Hücresel ağrı modelleri

Ağrının hücresel ve moleküler mekanizmasının anlaşılması amacıyla neonatal ve embriyonik sıçanlardan izole edilen duysal nöronların primer ve kalıcı kültürleri kullanılarak yapılan çalışmalardır (Hingtgen ve Vasko, 1994; Ayar ve Scott, 1999; Wang ve Wang, 2003).

Piperazin

Piperazinin yapısı ve kimyası

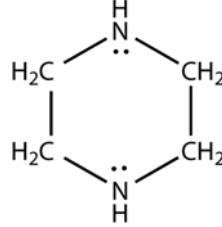
Piperazin bileşikleri, bitkilerden elde edilir ya da sentetik olarak üretilir. Yemeklere tat vermek için kullanılan kara biber (*Piper nigrum* Linn.) ve sivri biber (*Piper Longum* Linn.) piperazin'in elde edildiği temel bitkilerdir (Mao Q ve ark., 2011). Karabiber ve karabibergiller çok yıllık tırmanıcı bitkilerdir. Doğu Hint adaları, Afrika ve Batı yarıküre'nin sıcak bölgelerinde yetişir. Bitkinin karabiber diye adlandırılan meyvelerinden acı baharat elde edilir. Bu meyvenin bileşiminde %1-3 oranında aromatik uçucu yağ bulunur. Meyvenin acı lezzeti bileşimin içerisinde bulunan piperin, kavisin, piperidin ve piperittin maddelerini içeren reçineden kaynaklanır (RxMediaPharma®, 2013).



Şekil 6. *Piper nigrum* (Karabiber bitkisi) (RxMediaPharma®, 2013)

Piperazin, karşılıklı iki azot atomu içeren altılı halkadan oluşmuş organik bir maddedir. Piperazin'in kapalı formülü $C_4H_{10}N_2$ 'dir. Piperazin'in molekül ağırlığı 86.14 g/mol'dür. Kimyasal kütük numarası (chemical abstracts registry number = CAS No) 110-85-0, IUPAC ismi ise 1,4-hekzahidroprazin'dir. Diğer isimleri piperazidin, 1,4 diazasikloheksan, 1,4 dietilendiamin, hekzahidro-1,4-diazin, hekzahidropirazin, antiren ve pirazin hekzahidrid'tir. Piperazin'in erime noktası 109.6 °C ve kaynama noktası 146 °C'dir. Suda, metanol ve etanol içerisinde kolayca çözünür. Ancak dietil eter ve benzen içerisinde az çözünür. Piperazin'in %10'luk sulu çözeltisinin pH'sı 11'dir. Renksiz kristaller şeklinde yüksek derecede higroskopik bir maddedir. Oldukça keskin kokuludur. Yandığı zaman azot oksitleri içeren toksik ve tahriş edici gazlar çıkarır. Sulu çözeltisi orta kuvvette bazik karakterlidir. Güçlü oksitleyicilerle, güçlü asitlerle, asit

anhidritlerle reaksiyonu yangına neden olur (Budevari, 1989; Aydın ve ark., 2003; Stephanie ve ark., 2011; Wiley, 2012; RxMediaPharma®, 2013).



Şekil 7. Piperazin'in moleküler yapısı (RxMediaPharma®, 2013)

Piperazin türevlerinin insandaki farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi azdır. Piperazinler, gastrointestinal sistemden hızla emilmektedir. Oral kullanımları yaygın olup, damar içi uygulamalarının ender olduğu bilinmektedir. Emilen bileşiğin bir kısmı metabolize olmakta ve kalan kısmı idrarla atılmaktadır. Benzilpiperazin (BZP), biyotransformasyonu zayıf olduğu için büyük oranda değişmeden idrarla atılmaktadır (Austin ve Monasterio, 2004). Piperazin, tek doz uygulamasından üç gün sonra idrarda tespit edilebilmektedir. Piperazin sitrat, fosfat ve adipat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda boşaltım kalıplarında bireyler arası farklar bulunurken piperazin tuzları arasında fark yoktur (Wiley, 2012). Atılım hızı bireyler arasında geniş değişkenlik göstermekte ve bu da toksisitesinin değişkenliğini artırmaktadır (Austin ve Monasterio, 2004). Piperazin'in sabit dozlamda bir süre kullanılması herhangi bir semptom oluşturmadan tolere edilebilmektedir. Piperazinler için hepatik sitokrom p450 izoenzimleri ile polimorfizm gösteren CYP2D6 enziminin, ana metabolik yolda rol aldığı saptanmıştır (Maurer ve ark., 2004; Staack ve Maurer, 2005; Wiley, 2012). BZP'in yıkılmasından sorumlu bir diğer enzim katekol-oksi-metil transferaz (KOMT) enzimidir.

Bazı çalışmalarda, piperazinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri incelenmektedir. Piperazin ve piperazin türevleri, küçük boyutlu ve lipofilik doğaları nedeniyle kan beyin bariyerinden geçebilme özelliğine sahiptirler. Bazılarının 5-HT reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir. Bu reseptörlere seçici bağlanmasalar da uygun sübstitüyentlerle daha seçici hale getirilebilmektedirler (Glennon, 1987; de Brito ve ark., 2012). 1-Aril-piperazin bileşikler, sübstitüyentlerine bağlı olarak 5-HT reseptörlerine seçici olup amfetamin benzeri etki göstermektedir. Kısaca enerji vermekte, öfori oluşturmakta ve sosyalleşmeyi uyarmaktadırlar. Söz konusu uyarıcı etki güçleri, amfetaminden az olduğundan yinelenen dozlarda alınmaktadırlar. Bu moleküller, kolay elde edilmeleri ve yasal olmaları nedeni ile kötüye kullanılan ilaç olarak geliştirilmeye uygundurlar (de Boer D ve ark., 2001; Demir ve Sever, 2011). BZP, dopamin ve 5-HT salınımını arttırmırlar. Triflurometilfenilpiperazin (TFMPP), seçici olmayarak 5-HT reseptörlerine agonist bir moleküldür ve 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, ya da "Ecstasy") gibi 5-HT taşıyıcıları aracılı presinaptik 5-HT salınımına yol açtığı, in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (Pettibone ve Williams, 1984; Auerbach ve ark., 1991; de Boer ve ark., 2001; Baumann ve ark., 2005; Hill ve Thomas, 2009). BZP/TFMPP ve MDMA, bu şekilde beyinde monoamin salınımını uyardıklarından yüksek dozlarda piperazin türevlerinin ya da

piperazin türevleri ve MDMA'in birlikte kullanımının ciddi toksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir (Baumann ve ark., 2005).

Piperazin kullanımı sonucu geçici mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, ishal, uyuşukluk, titreme, ürtiker, kas güçsüzlüğü ve koordinasyon bozuklukları meydana gelmektedir. Piperazin, bir dereceye kadar düşük akut toksisiteye sahiptir. Bu akut toksisite piperazin tuzları arasında benzerlik göstermektedir. Genellikle böbrek yetmezliği durumunda nörotoksik bir bileşik olan piperazin kullanılmamalıdır. Piperazin kullanımına bağlı olarak renal yetmezlik bulunan bireylerde ataksi durumu bildirilmiştir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde piperazin kullanımıyla ilişkili olarak koma, stupor, hipotoni, baş dönmesi, hafıza problemleri, halüsinasyon ve duyarsızlaşma tespit edilmiştir (Connors, 1995; Wiley, 2012; RxMediaPharma®, 2013). Piperazin, cilt için aşındırıcıdır ve nekroz oluşturur. Ürtiker ve astım ataklarına neden olabilir. Yapılan hayvan çalışmalarında piperazin, NaNO₂ ile eş zamanlı bir şekilde uygulandığında karsinojeniktir. Piperazin in vitro ve in vivo testlerde mutajenik değildir (Wiley, 2012).

Piperazin suistimali

Ülkemizde ve dünyada uyuşturucu madde kullanımı giderek artmakta ve bu sebeple ülkeler uyuşturucu maddelerle mücadele etmektedir. Birçok kimyasal madde yasal kısıtlılık altındadır. Uyuşturucu dünyasında yeni keşfedilen bir kimyasal madde grubu olan piperazin türevlerine, son birkaç yıldır Avrupa ve Türkiye'de sıkça rastlanmaktadır. Tıbbi amaçla kullanılmayan bu tür maddelere, tasarım ilaçları denilmektedir. Tasarım ilaçları, genellikle gizli üretilmektedir. Tıbbi kullanıma sahip olmamalarından dolayı, güvenlik testlerinde geçmemişlerdir ve toksisiteleri tanımlanmamıştır. Bazı ölümcül zehirlenmelerinin nedeni olarak yeni tasarım ilaçlarından olan piperazin türevleri sorumlu tutulmaktadır (de Boer ve ark., 2001; Austin ve Monasterio, 2004; Gee ve ark., 2005; Wood ve ark., 2007; Çavdar, 2010).

1993 yılında Avrupa'da EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Kurumu) adı altında kurulan kurumun amacı, beklenen uyuşturucular hakkında üye ülkeleri bilgilendirmek ve bu uyuşturucuların taşıdığı riskleri değerlendirme imkânı sağlamaktır. Erken uyarı sistemi (EWS), suistimal edildiği düşünülen yeni maddelerin Avrupa birliği ülkeleri içerisinde izlenmesi, risk değerlendirmelerinin yapılması ve kısa sürede önleyici tedbirlerin alınmasına olanak sağlayan bir sistemdir. Ülkemizde 2006 yılında EWS kapsamında ilk çalışma başlatılmıştır (Aşıcıoğlu, 2010; Aşıcıoğlu ve Akgül, 2011;).

BZP serotoninimetrik etki göstermektedir. 5-HT salınımının inhibisyonu ve 5HT1 reseptörlerine agonist etki göstermektedir. Amfetamin veya MDMA'e benzer uyarıcı etkileri vardır. BZP, 5-HT ve dopamin hormonlarına etkisi MDMA'ya benzer etkiler gösterirler. BZP'in insanlardaki yan etkileri hafiften orta dereceye değişmekte olup; bunlar arasında ağız kuruluğu, uykusuzluk, endişe hali, baş dönmesi, titreme, kaşıntı, korku, uykusuzluk, bulantı, kusma, çarpıntı, distoni ve idrar retansiyonu bulunmaktadır. BZP'in kötüye kullanımı ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında tanımlanmış, takiben İsveç'te 1998 yılında yakalanma vakası bildirilmiştir. Piperazin türevleri, 'Legal E', 'Legal X', XTC, 'A2', 'herbal party pills', 'party pills' gibi sokak isimleri ile anılmaktadırlar. Avusturya ve Danimarkada'da benzer yasal önlemler alınmıştır. Yeni Zellanda'da 2008 yılında yasaklanmıştır. Tablet, kapsül, toz ve hatta

sıvı formda bulunmaktadırlar. BZP dışında 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazin (TFMPP), 1-(4-metoksifenil)-piperazin (MeOPP) ve m-klorofenilpiperazin (mCPP) psiko-aktif etki gösterdiği bildirilen diğer piperazin türevleridir. Gerek BZP gerekse mCPP'nin kontrol altına alınması ile ilgili AB Konsey kararı bulunmaktadır (de Boer ve ark., 2001; Antonatos ve Galanopoulou, 2006; Stanaszek ve Zuba, 2006; Çelik ve ark., 2007; Staack ve ark., 2007; Yonezawa ve ark., 2008; Lin ve ark., 2009; Hill ve Thomas, 2009; Antina ve ark., 2009; Hill ve Thomas, 2009; Poon ve ark., 2010;; Cohen ve Butler, 2011; Arbo ve ark., 2012; Sheridan ve ark., 2013; Wilkins ve Sweetser, 2013).

Ülkemiz de suistimalinin tespiti üzerine BZP, 08.07.2008 tarihinde, 08/13921 sayılı Bakanlar Kurulu Kararınca yasaklanmıştır. EWS kapsamında ülkemizde yasaklanan diğer bir madde ise m-CPP'dir. m-CPP 17.04.2009 tarihinde, 09/14965 sayılı Bakanlar Kurulu Kararınca yasaklanan sentetik maddelerin arasına alınmıştır. Bu madde 2008 yılından itibaren ülkemizde çok ciddi bir pazar payı bulmuş ve ekstazi sokak ismi ile piyasada satılan birçok tabletin içerisinde, MDMA yerine yer almaya başlamıştır. Avrupa'nın birçok ülkesinde yasa kapsamına alınmıştır. Yasaklama sonrasında maddenin bulunurluğu önemli oranda azalmıştır (Demir ve Sever, 2011).

Piperazin'in ağrı ile ilişkisi

Literatürlerde aril piperazinil yapısı bulunduran antinositif ajanlar yer almaktadır. 4-(2-florofenil)piperazin ve 4-(3-triflorometilfenil)piperazin yapısı taşıyan bileşiklerin amit türevlerinin analjezik etkiye sahip olduğu ve aspirine yakın değerlerde etki gösterdikleri bildirilmiştir. Buna ek olarak amit kısmında N-oktil süstitüenti taşıyan bileşiklerin aspirinden daha güçlü analjezik etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Doğruer ve Şahin, 2000; Şüküroğlu ve ark., 2005).

1-(3-klorfenil) piperazin (mCPP) ve 1-(3-trifluorometilfenil) piperazin (TFMPP) geçmişte migren tedavisinde kullanılmıştır (Dawson ve Moffat, 2012).

3-triflorometilfenilpiperazinometil taşıyan bileşiklerin fareler üzerinde yapılan kıvrınma testinde, oldukça iyi analjezik etki gösterdikleri belirtilmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin aspirine eşdeğer antiinflatuvar etkinliğinin olduğu, antipiretik etkinliğinin ise aspirinden daha düşük düzeyde olduğu bulunmuştur (Tosun ve ark., 2001).

Votaj-kapılı sodyum kanalları, sinir ve kas gibi dokularda aksiyon potansiyellerinin transdüksiyonunda kritik modülatörlerdir. Sodyum kanal blokörü olan furan piperazin'in nöropatik ağrı tedavisinde güçlü etkinliğe sahip olduğunu bildiren bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılarak nöropatik ağrı spinal sinir ligasyon modeli oluşturulmuş ve lokomotor aktivitenin gözlemlenebilmesi için açık alan testi uygulanmıştır (Drizin ve ark., 2008).

Yeni bir diamid bileşiği olan 2-(2-(4-((4-klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-oksoetilamino)-N-(3,4,5-trimetoksibenzil)asetamid (HYP-1)'in sıçanlarda yapılan deneyler (formalin testi, rota-rod testi, davranış testleri vb.) sonucunda, voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinde yüksek afiniteye sahip olduğu, güçlü inhibitör aktivite sergileyerek antiinflatuvar etkinlik gösterdiği ve nöropatik ağrıyı hafiflettiği tespit edilmiştir (Kam ve ark., 2012).

Analjezik ajanlar olarak, karbamik asit 1-fenil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil ester türevlerinin sentezlerinin gerçekleştirildiği ve farmakolojik aktivitelerinin

değerlendirildiği bir araştırmada, in vivo ve in vitro şartlarda çalışmalar yapılmıştır. Aktivite çalışmaları sonucunda, analjezik etkinin 5HT_{2A} antagonizmi yoluyla olabileceği kanısına varılmıştır (Chae ve ark., 2012).

Piperazin ve türevlerine yönelik farmakolojik aktivite çalışmaları

1944 yılında sentezlenmiş olan piperazin (1,4-hekzahidroprazin) antihelmintik yani antiparaziter bir ilacın öncül maddesidir. İlk olarak bazı piperazin türevleri insanlarda ve hayvanlarda *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* istilaları tedavisi için potansiyel antihelmintik ajan olarak kullanılmıştır. Piperazin, duyarlı bağırsak nematodlarında, antikolinerjik etkiyle gevşek paralizye neden olur. Bunu nöromusküler kavşakta iyon kanallarını bozarak kas membranında hiperpolarizasyona neden olur ve impuls aşırımını bloka eder. Antihelmintik olarak kullanılan piperazin zaman içerisinde geliştirilmemiştir (Martin, 1985; Connors, 1995; Alabay, 1996; Yereli, 1999; Gasser ve Newton, 2000; Valentine ve ark., 2001; Köhler, 2001; Stanaszek ve Zuba, 2006; Nicolova ve Danchev, 2008; Tamer ve Tamer, 2009; RxMediaPharma®, 2013).

Piperazin, antiparaziter bir ilaç olarak tanınmakla birlikte, piperazin grubunu içeren çeşitli moleküllerin psikoaktif etkileri de bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gelişmekte olan psikoaktif maddeler arasında piperazin türevleride yer alır. Piperazinden türetilen bazı yeni moleküllerin antidepresan (Matsuno ve ark., 1996; Oficialdegui ve ark., 2000; Yüksel, 2007; Carter ve ark. 2010; Andersson ve ark., 2011;), anksiyolitik bozuklukları (Topçuoğlu ve ark., 2005; Erdoğan, 2007; Nozawa ve ark., 2007; de Brito ve ark., 2012;), antipsikotik (Guze ve Guze, 1989; Gülseren ve Erol, 2000; Süzer, 2005; Nagai ve ark., 2007; Bali ve ark., 2009; Bali ve ark., 2010; Johnson, ve ark., 2011; Bruno ve ark., 2012; Amita ve ark., 2011) ve antikonvülzan (Aytemir ve ark., 2010) etkinlikleri bildirilmiştir.

Piperazin türevleri ile psikiyatrik hastalıklar dışında kalan bazı klinik tablolar için de ilaç geliştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bunlar içerisinde alerji, aritmi, bulantı ve kusma, enfeksiyon, malerya, angina pectoris ve demans tedavisine yönelik bazı bileşikler ile sitotoksik, antioksidan olarak kullanılabilen bazı bileşikler bazı ilaçlar sayılabilir (Moriarty ve Nance, 1963; Guze ve Guze, 1989; Budevारी, 1989; Songar ve ark., 1993; Choo ve ark., 1999; Cecchetti ve ark., 2000; Austin ve Monasterio, 2004; Olson, 2004; Xu ve Lu, 2004; Bhat ve Tabassum, 2009; Çoban ve ark., 2009; Amita ve ark., 2011).

Piperazin alkanol

Piperazin alkanol bileşikleri, son yıllarda depresyon tedavisine alternatif olarak geliştirilen ve üzerinde çalışmalar yapılan bir gruptur. Bu amaçla tasarlanan iki yeni aril alkanol piperazin türevi bileşik ile yapılan bir çalışmada, bileşiklerin klasik antidepresanlara göre daha hızlı etki başlangıcına sahip oldukları ve daha iyi farmakolojik yanıt alınan bileşikler oldukları bildirilmiştir (Chu ve ark., 2010).

Benzotiofen alkanol piperazin türevleri de bu grupta değerlendirilebilecek antidepresan etkinlik gösteren bileşiklerdir. Benzotiofen alkanol piperazin türevleri, 5-HT, dopamin ve NA'nın üçünün birden geri alınımını inhibe etmektedir. Klinik olarak kullanılan antidepresanlar ile karşılaştırıldığında (desipramin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin) benzotiofen alkanol piperazin türevlerinin daha geniş farmakolojik aktivite aralığına

sahip oldukları ve sinir sisteminde daha az yan etki gösterdikleri bildirilmiştir (Jianqı ve ark., 2010; Jianqı ve ark., 2011).

Aril-alkanol piperazin türevi bileşiklerin antidepresan özelliklerinin bulunduğu, aynı zamanda klinikte kullanımları olan antidepressanlara kıyasla daha az yan etki profiline sahip oldukları rapor edilmiştir (Jianqı ve ark., 1989).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta, 30-35 g ağırlığında BALB/c erkek fareler kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan hayvanlar $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, iyi havalandırılan odalarda ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde bulundurulmuşlardır. Hayvanlar standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Hayvanlar deneyden en az 48 saat önce deney esnasında bulunacakları odalara alınmışlardır.

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Morfin sülfat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Asetik asid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Formalin solüsyonu	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Çiçek yağı	(Migros, Türkiye)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Piperazin alkanol türevi test bileşikleri	(A.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.)
Propiyofenon	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Hidrobromik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Kloroform	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Brom	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Potasyum karbonat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Aseton	(Merck, Darmstadt, Almanya)
1-Fenilpiperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Metilfenil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Florofenil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Klorofenil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(4-Nitrofenil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)

1-Benzhidrilpiperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-Metilpiperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-Etilpiperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(2-Hidroksietil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-(2-Dimetilaminoetil)piperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
1-Sikloheksilpiperazin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Metanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Sodyum borhidrür	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Anhidr sodyum sülfat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Kullanılan Cihazlar	
Soğuk/Sıcak plaka test cihazı	(Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya)
Rota-Rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Ultrasonik su banyosu	(Bandelin, RK 100 H, Berlin, Almanya)
Hassas Terazı	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Enjektörler	(Hayat A.Ş., Türkiye)
Kronometre	
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR3003, Schwabach, Almanya)
Erime noktası tayini cihazı	(Electrothermal, 9100, ABD)

Elemental analiz cihazı

(Leco, 932 CHNS, ABD)

NMR spektrometresi

(Bruker, UltraShield NMR, ABD)

Rotary Evaporator

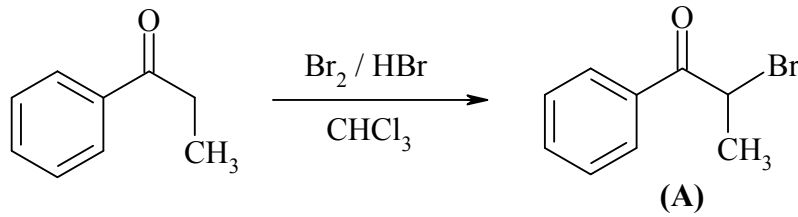
(Heidolph, 9003, Schwabach,
Almanya)

YÖNTEMLER

Test Bileşiklerinin Sentezi

2-Bromopropiyofenon (A) sentezi

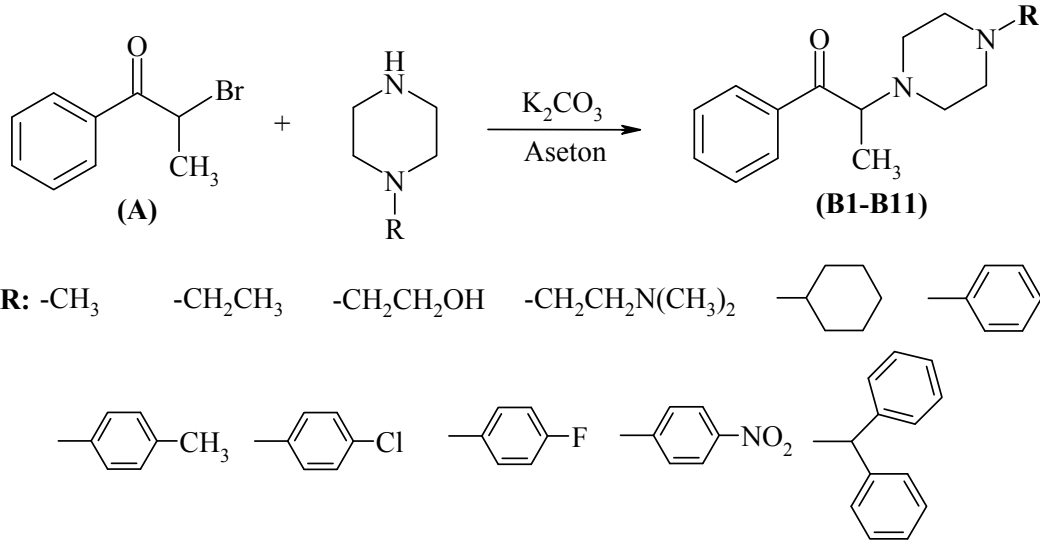
Propiyofenon (150 mmol, 19.8 mL) ve Hidrobromik asit (1 mL) 100 mL kloroformda çözüldükten sonra elde edilen çözeltiye, 20 mL kloroform içerisindeki brom (165 mmol, 8.5 mL) oda sıcaklığında damla damla eklenmiştir. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında manyetik tabanlı karıştırıcı üzerinde 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon ortamına 100 mL su ilave edilerek reaksiyon sonlandırılmış ve kloroformlu faz ayırılarak alınmıştır. Çözücünün uçurulmasından sonra 2-bromopropiyofenon bileşiği (A) sıvı şekilde elde edilmiştir.



Şekil 8. 2-Bromopropiyofenon (A) sentezi

1-Fenil-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)propanon türevlerinin (B1-B11) genel sentez yöntemleri

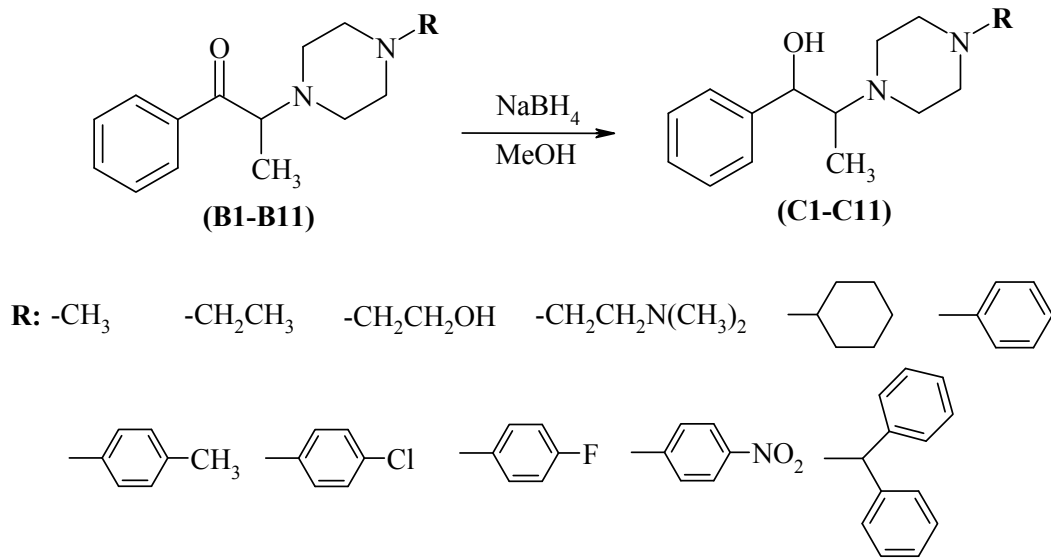
2-bromopropiyofenon (10 mmol, 2.13 g), uygun N-süstitüe piperazin türevi (10 mmol), ve potasyum karbonat (10 mmol, 1.38 g) 30 mL aseton içerisinde çözülmüş ve manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde 40 °C'de 6 saat boyunca ısıtılarak karıştırılmıştır. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün katı şekilde elde edildi ise su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Yağimsı şekilde elde edilen ürünler ise etil asetat ile ekstrakte edilerek alınmış, anhidr sodyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve çözücünün uçurulmasının ardından sonraki reaksiyon basamağında kullanıma hazır hale getirilmiştir.



Şekil 9. 1-Fenil-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)propanon türevlerinin (B1-B11) genel sentez yöntemleri

1-Fenil-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)propanol türevlerinin (C1-C11) genel sentez yöntemleri

B1-B11 ara ürünleri (5 mmol) 20 mL metanolde çözülmüş ve sodyum borhidrür (10 mmol) porsiyonlar halinde çözeltiye eklenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve B1-B11 ara ürünleri gözlenmeyene kadar reaksiyon sürdürülmüştür. Çözücü uçurulduktan sonra kalıntı su ile yıkanmış, katı biçimde elde edilen ürünler (C3, C5-C11) kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Yağimsı şekilde elde edilen bileşiklerin (C1, C2, C4) saflaştırılması ise etil asetat ile ekstrakte edilerek sağlanmıştır.



Şekil 10. 1-Fenil-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)propanol türevlerinin (C1-C11) genel sentez yöntemleri

1-Fenil-2-(4-metil-piperazin-1-il)propanol (C1)

Verim: % 63. E.D: Tespit edilemedi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 2.58-2.88 (m, 9H, -CH ve piperazin), 2.95 (s, 3H, -CH₃), 4.29 (d, H, -CH) 5.06-5.12 (b, H, -OH), 7.24-7.40 (m, 5H, Ar-H). C₁₄H₂₀N₂O için hesaplanan: C %72.38, H %8.68, N %12.06; bulunan: C %71.96, H %8.65, N %12.11.

1-Fenil-2-(4-etil-piperazin-1-il)propanol (C2)

Verim: % 66. E.D: Tespit edilemedi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 1.06 (t, 3H, -CH₃), 2.59-2.87 (m, 9H, -CH ve piperazin), 2.94 (dd, 2H, -CH₂), 4.31 (d, H, -CH) 5.02-5.11 (b, H, -OH), 7.24-7.42 (m, 5H, Ar-H). C₁₅H₂₂N₂O için hesaplanan: C %73.13, H %9.00, N %11.37; bulunan: C %73.69, H %9.02, N %11.42.

1-Fenil-2-(4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-il)propanol (C3)

Verim: % 69. E.D: 109 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.78 (d, 3H, -CH₃), 2.47-2.83 (m, 11H, -CH₂, -CH ve piperazin), 3.64 (t, 2H, -CH₂), 3.98-4.06 (b, H, -OH), 4.25 (d, H, -CH), 5.06-5.18 (b, H, -OH), 7.26-7.37 (m, 5H, Ar-H). C₁₅H₂₄N₂O₂ için hesaplanan: C %68.15, H %9.15, N %10.60; bulunan: C %68.26, H %9.13, N %10.53.

1-Fenil-2-(4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il)propanol (C4)

Verim: % 71. E.D: Tespit edilemedi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.79 (d, 3H, -CH₃), 2.14 (s, 6H, 2x-CH₃), 2.33-2.38 (m, 4H, -CH₂CH₂), 2.47-2.80 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.24 (d, H, -CH), 5.09-5.18 (b, H, -OH), 7.25-7.37 (m, 5H, Ar-H). C₁₇H₂₉N₃O için hesaplanan: C %70.06, H %10.03, N %14.24; bulunan: C %70.09, H %10.03, N %14.40.

1-Fenil-2-(4-sikloheksil-piperazin-1-il)propanol (C5)

Verim: % 66. E.D: 101 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.79 (d, 3H, -CH₃), 1.07-1.29 (m, 6H, sikloheksil), 1.61-1.92 (m, 4H, sikloheksil), 2.18-2.30 (m, H, sikloheksil), 2.48-2.82 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.24 (d, H, -CH), 5.11-5.26 (b, H, -OH), 7.25-7.37 (m, 5H, Ar-H). C₁₉H₃₀N₂O için hesaplanan: C %75.45, H %10.00, N %9.26; bulunan: C %75.81, H %9.98, N %9.31.

1-Fenil-2-(4-fenil-piperazin-1-il)propanol (C6)

Verim: % 69. E.D: 127 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.84 (d, 3H, -CH₃), 2.59-3.22 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.32 (d, H, -CH), 5.08-5.14 (b, H, -OH), 7.01-7.14 (m, 5H, Ar-H), 7.26-7.41 (m, 5H, Ar-H). C₁₉H₂₄N₂O için hesaplanan: C %76.99, H %8.16, N %9.45; bulunan: C %77.16, H %8.18, N %9.38.

1-Fenil-2-(4-(4-metil-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C7)

Verim: % 72. E.D: 112 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 2.32 (s, 2H, -CH₃), 2.62-3.24 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.30 (d, H, -CH), 5.07-5.13 (b, H, -OH), 6.86 (2H, d, Ar-H), 6.98 (2H, d, Ar-H), 7.25-7.39 (m, 5H, Ar-H). C₂₀H₂₆N₂O için hesaplanan: C %77.38, H %8.44, N %9.02; bulunan: C %77.73, H %8.43, N %9.07.

1-Fenil-2-(4-(4-kloro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C8)

Verim: % 74. E.D: 186 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 2.60-3.28 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.30 (d, H, -CH), 5.02-5.11 (b, H, -OH), 6.93 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (2H, d, Ar-H), 7.26-7.42 (m, 5H). C₁₉H₂₃ClN₂O için hesaplanan: C %68.97, H %7.01, N %8.47; bulunan: C %68.74, H %7.02, N %8.42.

1-Fenil-2-(4-(4-floro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C9)

Verim: % 63. E.D: 144 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 2.61-3.31(m, 9H, -CH ve piperazin), 4.31 (d, H, -CH), 4.99-5.11 (b, H, -OH), 6.92 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (2H, d, Ar-H), 7.25-7.41 (m, 5H, Ar-H). C₁₉H₂₃FN₂O için hesaplanan: C %72.58, H %5.57, N %8.91; bulunan: C %72.44, H %5.56, N %8.89.

1-Fenil-2-(4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il)propanol (C10)

Verim: % 81. E.D: 182 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.85 (d, 3H, -CH₃), 2.63-3.29 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.30 (d, H, -CH), 5.02-5.09 (b, H, -OH), 7.25-7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.86 (2H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H). C₁₉H₂₃N₃O₃ için hesaplanan: C %66.84, H %6.79, N %12.31; bulunan: C %66.76, H %6.77, N %12.36.

1-Fenil-2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)propanol (C11)

Verim: % 76. E.D: 193 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.83 (d, 3H, -CH₃), 2.62-3.21 (m, 9H, -CH ve piperazin), 4.31 (d, H, -CH), 5.02-5.18 (m, 2H, -CH ve -OH), 7.21-7.43

(m, 15H, Ar-H). C₂₆H₂₈N₂O için hesaplanan: C %81.21, H %7.34, N %7.29; bulunan: C %81.16, H %7.32, N %7.25.

Test Bileşiklerinin Uygulanması

Hayvanlara kimyasal maddelerin 20 mg.kg⁻¹ dozu oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. Kimyasal maddeler çiçek yağı içerisinde çözülerek uygulandığı için kontrol solüsyonu olarak çiçek yağı kullanılmıştır. Elde edilecek sonuçların karşılaştırılması için referans ilaç olarak hayvanlara 10 mg.kg⁻¹ dozunda morfin sülfat uygulanmıştır (Can ve ark., 2012). Kimyasal madde ve çiçek yağı uygulamalarından 60 dk sonra ve morfin uygulamalarından 30 dk sonra hayvanlar deneylere alınmıştır. Analjezik aktiviteye opioid mekanizmaların katılımını incelemek üzere kimyasal madde uygulamalarından 15 dk önce intraperitoneal (i.p.) yolla 5 mg.kg⁻¹ dozunda nalokson uygulaması yapılmıştır (Kaplancikli ve ark., 2009).

Kuyruk sıkıştırma (Tail-clip) testi

Kuyruk sıkıştırma testi, hayvanların mekanik ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (D'Amour ve Smith, 1941). Testte, deney hayvanlarının kuyruklarına metal klamp takılmış ve hayvanların dönüp klamp ısıрма süreleri kronometre ile ölçülmüştür. Hayvanların reaksiyon süresinde meydana gelen uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir. Deneylerden önce duyarlılık testi uygulanmış ve klampe 10 s içerisinde reaksiyon vermeyen hayvanlar deneye alınmamıştır (Adeyemi ve ark., 2004). Testler sırasında kuyruğun hasar görmesini önlemek için uyarı maksimum 10 saniye süre ile uygulanmıştır (Öztürk ve ark., 2002).

Sıcak plaka (Hot-plate) testi

Sıcak plaka testi, hayvanların termal ağırlı ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Woolfe ve MacDonald, 1944). Testte, sıcaklığı 55±1.0°C 'ye ayarlanmış alüminyum bir plakanın (Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya) üzerine konulan hayvanların, ayaklarını yalamaya başlama ve/veya zıplama süreleri kaydedilmiştir. Hayvanların reaksiyon süresinde meydana gelen uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir (Gabra ve Sirois, 2003, de Fátima Arrigoni-Blank ve ark., 2004). Deneylerden önce duyarlılık testi uygulanmış ve 15 s içerisinde reaksiyon veren hayvanlar deneye alınmıştır (Riditid ve ark., 2008). Doku hasarını önlemek amacıyla uyarı maksimum 30 s süre ile uygulanmıştır (Gabra ve Sirois, 2003, Pavin ve ark., 2011).

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen veriler aşağıda verilen eşitlik kullanılarak maksimum olası etkinin (maximum possible effect, MPE) yüzdesi olarak ifade edilmiştir:

$$\% \text{ MPE} = \frac{(\text{uygulama sonrası süre} - \text{uygulama öncesi süre})}{(\text{cut} - \text{off süresi} - \text{uygulama öncesi süre})} \times 100$$

Asetik asit testi

Asetik asit kıvrınma testi, hayvanların kimyasal nitelikli ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Koster ve ark., 1959). Testte, deney hayvanlarında abdominal ağrı oluşturmak amacıyla %0,6'lık asetik asit solüsyonu (10

mL/kg) i.p. yolla uygulanmıştır. Asetik asid enjeksiyonundan 5 dakika sonra, hayvanların kıvranma davranışı (hayvanın ayaklarını uzatıp, gerilmesi ve karnını yere sürmesi) 10 dakika süre ile sayılarak kaydedilmiştir. Hayvanların kıvranma davranışlarında meydana gelen azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir (Demir Özkay ve Can, 2013).

Formalin Testi

Formalin testi, hayvanların kimyasal nitelikli ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Hunskar ve ark., 1985). Testte, sağ arka pençelerinin dorsal yüzeyine sübkütan olarak 20 mikrolitre %2.5'lik formalin solüsyonu enjekte edilen farelerin pençelerini yalama süreleri enjeksiyondan sonraki 30 dakikanın ilk 5 dakikası (erken faz) ve son 15 dakikası (geç faz) süresince kaydedilmiştir (Riditid ve ark., 2008; Ruangsang ve ark., 2010). Hayvanların pençe yalama sürelerinde meydana gelen azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir.

Asetik asid kıvranma ve formalin testlerinde, hayvanların kıvranma davranışlarının ve ayak yalama sürelerinin % inhibisyon değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(\text{kontrol grubu ortalama} - \text{tedavili grup ortalama})}{(\text{tedavili grup ortalama})} \times 100$$

Dönen mil (Rota-Rod) testi

Rotarod cihazı, hayvanların motor koordinasyon parametrelerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Hayvanlar deneye alınmadan üç gün önce rotarod cihazına alışmaları için denemeler yaptırılmış ve dönen mil üzerinde 180s'den daha uzun süre kalamayan hayvanlar deneye alınmamıştır. 4 rpm'den 40 rpm'e kadar hızlanarak dönen milin üzerine konulan farelerin cihaz üzerinden düşme süreleri cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. Hayvanların milin üzerinde kalma süreleri motor koordinasyon için parametre olarak kabul edilmiştir (Rogers ve ark., 1999; Pollak ve ark., 2005).

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için Graphpad Prism ver. 6.01 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için, yedişer hayvandan alınan veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak analiz edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, GraphPad Prism ver. 6.01 programından yararlanılmıştır.

Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

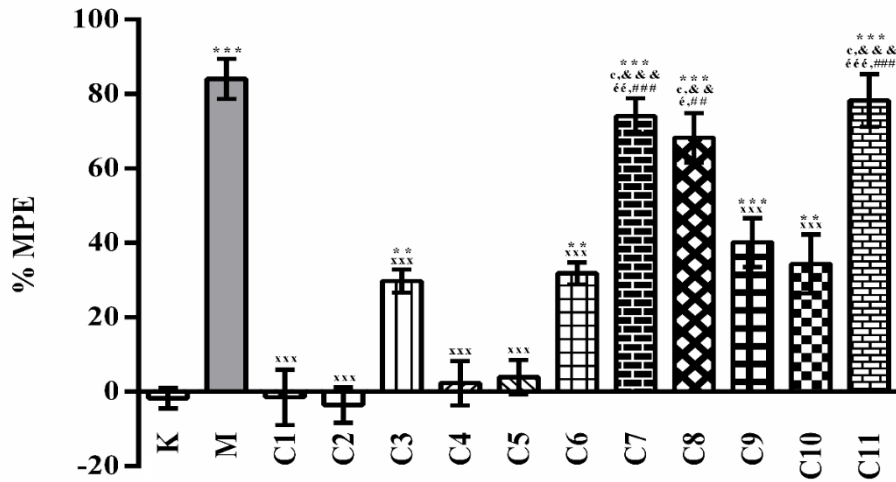
BULGULAR ve TARTIŞMA

Test Bileşiklerinin Sentezleri

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşikler üç basamakta elde edilmiştir. İlk basamakta propiyofenon kloroform içerisinde bromlanarak 2-bromopropiyofenon elde edilmiştir (A). İkinci reaksiyon basamağında A bileşiği, 1-süstitüepiperazin türevleri ile bazik ortamda süstitüsyon reaksiyonuna sokularak 1-fenil-2-(4-süstitüepiperazin-1-il) propanon türevleri (B1-B11) elde edilmiştir. Son basamakta ise B1-B11 bileşikleri, sodyum bor hidrür ile indirgenerek sonuç bileşikleri (C1-C11) kazanılmıştır. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H-NMR spektrumları alınarak ve Elemental analizleri gerçekleştirilerek doğrulanmıştır. Test bileşiklerinden C3-C10 kodlu bileşiklerin sentezleri ve antidepresan-benzeri aktiviteleri, çalışma grubumuz tarafından bildirilmiştir (Demir Özkay ve ark., 2013). Aynı sentez yöntemleri kullanılarak, üç yeni bileşik (C1, C2 ve C11) antinosiseptif aktivitelerinin incelenmesi amacıyla seriye eklenmiştir.

Kuyruk Sıkıştırma Testine İlişkin Bulgular

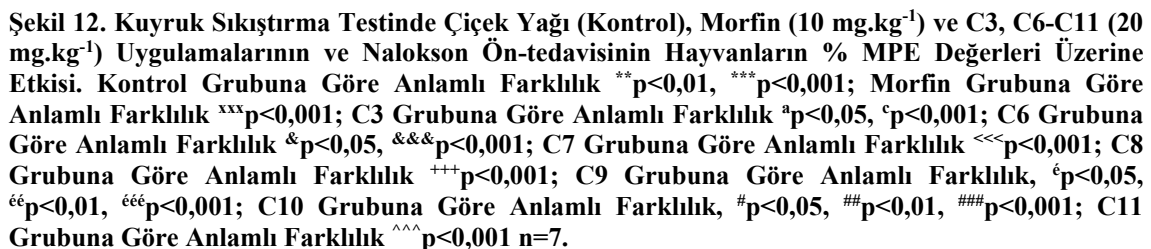
20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan test bileşiklerinin (C1-C11) ve 10 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan morfin'in farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerine etkileri Şekil 11'de verilmiştir.



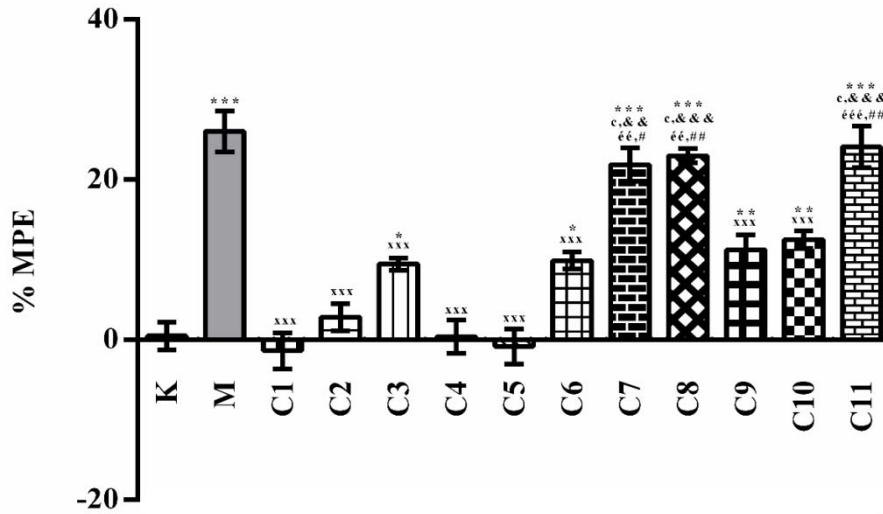
Şekil 11. Kuyruk Sıkıştırma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklılık **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamli Farklılık xxxp<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamli Farklılık ¸p<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamli Farklılık &p<0,01, &&p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamli Farklılık, ¸p<0,05, ¸¸p<0,01, ¸¸¸p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamli Farklılık, ##p<0,01, ###p<0,001; n=7.

20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri, hayvanların %MPE değerlerinin, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmasına neden olmuştur. C7, C8 ve C11 kodlu test bileşiklerinin %MPE değerlerini C3, C6, C9 ve C10 kodlu test bileşiklerine göre istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde artırdığı görülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan morfin de kuyruk sıkıştırma testinde hayvanların reaksiyon sürelerini

Nalokson ön-uygulaması, C3, C6-C11 kodlu test bileşiklerinin ve morfin'in uygulanmasına bağlı olarak %MPE değerlerinde görülen artışı anlamlı biçimde antagonize etmiştir (**Şekil 12**).

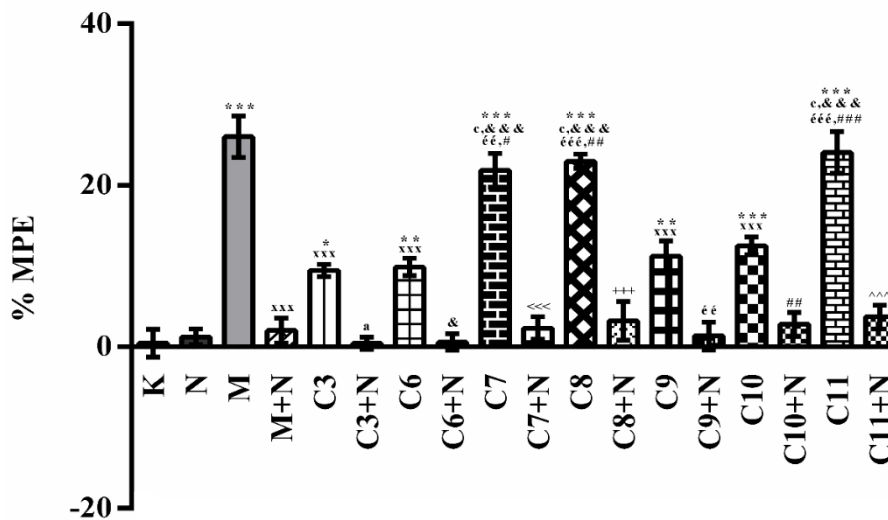


20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri, sıcak plaka testinde hayvanların %MPE değerlerinin, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmasına neden olmuştur. C7, C8 ve C11 kodlu test bileşiklerinin %MPE değerlerini C3, C6, C9 ve C10 kodlu test bileşiklerine göre istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde artırdığı görülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan morfin de sıcak plaka testinde hayvanların reaksiyon sürelerini uzatarak beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Sıcak plaka testinde C1, C2, C4 ve C5 kodlu bileşikler etkisiz bulunmuştur (**Şekil 13**).



Şekil 13. Sıcak Plaka Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, *p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{&&}p<0,01, ^{&&&}p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, [#]p<0,05, ^{##}p<0,01, ^{###}p<0,001; n=7.**

Test bileşikleri (C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11) ve morfin uygulamalarının neden olduğu antinöseptif etki üzerine nalokson ön-tedavisinin etkileri **Şekil 14**'de verilmiştir.

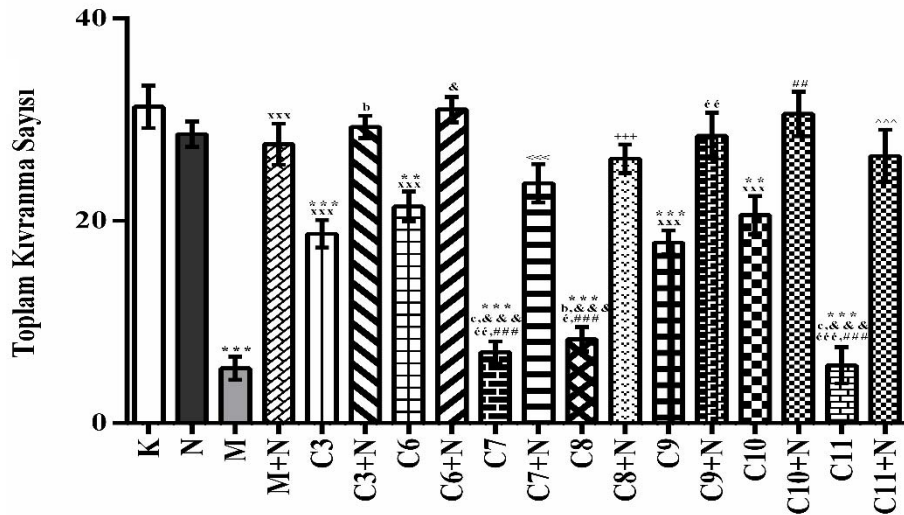


Şekil 14. Sıcak Plaka Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların % MPE Değerleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık **p<0,01, *p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [&]p<0,05, ^{&&&}p<0,001; C7 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<}p<0,001; C8 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001, ^{ééé}p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, [#]p<0,05, ^{##}p<0,01, ^{###}p<0,001; C11 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{^^^}p<0,001 n=7.**

Çizelge 1. Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulanan Grupların Asetik Asid Kıvrınma Testindeki % İnhibisyon Değerleri, n=7.

Tedavi	% İnhibisyon
Morfin	82.65
C1	10.50
C2	15.52
C3	40.18
C4	4.57
C5	13.24
C6	31.51
C7	77.63
C8	73.52
C9	42.92
C10	34.25
C11	81.74

Test bileşikleri (C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11) ve morfin uygulamalarının neden olduğu antinosiseptif etki üzerine nalokson ön-tedavisinin etkileri Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16. Asetik Asid Kıvrınma Testinde Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Toplam Kıvrınma Sayıları Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık xxxp<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [&]p<0,05, ^{&&&}p<0,001; C7 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<}p<0,001; C8 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^ép<0,05, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001.; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{##}p<0,01, ^{###}p<0,001; C11 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{^^^}p<0,001 n=7.

Nalokson ön-uygulaması, C3, C6-C11 kodlu test bileşiklerinin ve morfin'in uygulanmasına bağlı olarak toplam kıvrınma sayılarında görülen azalmayı anlamlı biçimde antagonize etmiştir (Şekil 16).

Formalin Testine İlişkin Bulgular

20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan test bileşiklerinin (C1-C11) ve 10 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan morfin'in farelerin formalin testinin birinci fazında ölçülen pençe yalama süreleri üzerine etkileri **Şekil 17**'de verilmiştir.

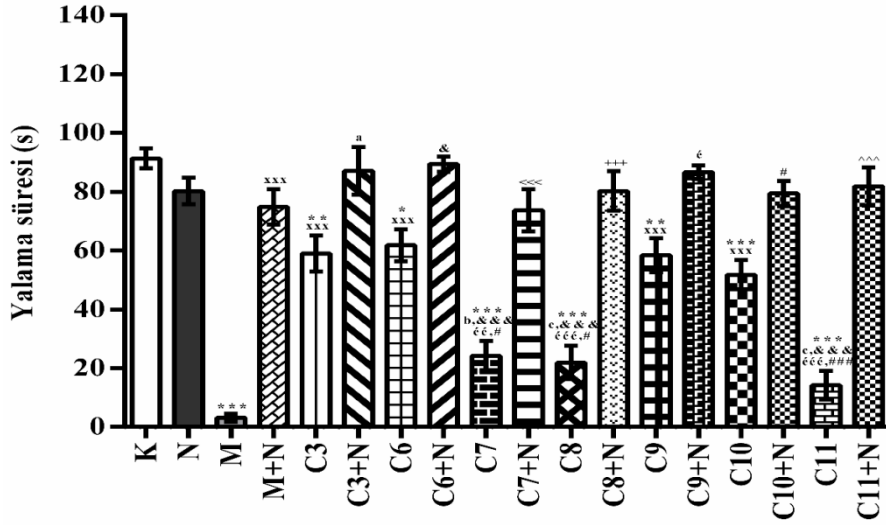
20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikler, hayvanların pençe yalama sürelerinin, kontrol grubunun pençe yalama sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmasına neden olmuştur. C7, C8 ve C11 kodlu test bileşiklerinin pençe yalama sürelerini C3, C6, C9 ve C10 kodlu test bileşiklerine göre istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan morfin formalin testinin birinci fazında hayvanların pençe yalama sürelerini azaltarak beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Formalin testinin birinci fazında C1, C2, C4 ve C5 kodlu bileşikler etkisiz bulunmuştur (**Şekil 17**).



Şekil 17. Formalin Testinin 1. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ***p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *p<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, &&&p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001; n=7.

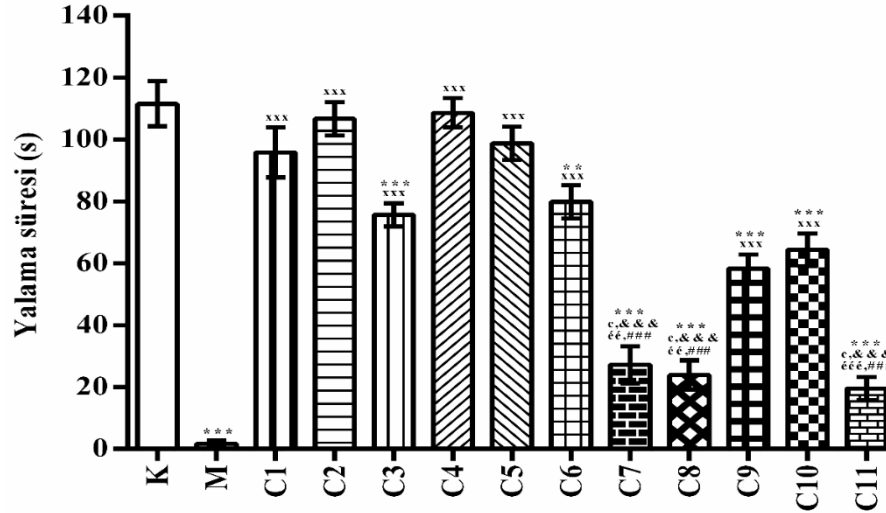
Test bileşikler (C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11) ve morfin uygulamalarının formalin testinin birinci fazında neden olduğu antinosiseptif etki üzerine nalokson ön-tedavisinin etkileri **Şekil 18**'de verilmiştir.

Nalokson ön-uygulaması, C3, C6-C11 kodlu test bileşiklerinin ve morfin'in uygulanmasına bağlı olarak formalin testinin birinci fazında pençe yalama sürelerinde görülen azalmayı anlamlı biçimde antagonize etmiştir (**Şekil 18**).



Şekil 18. Formalin Testinin 1. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [&]p<0,05, ^{&&}p<0,001; C7 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<}p<0,001; C8 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^ép<0,05, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, [#]p<0,05, ^{###}p<0,001; C11 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{^^^}p<0,001 n=7.

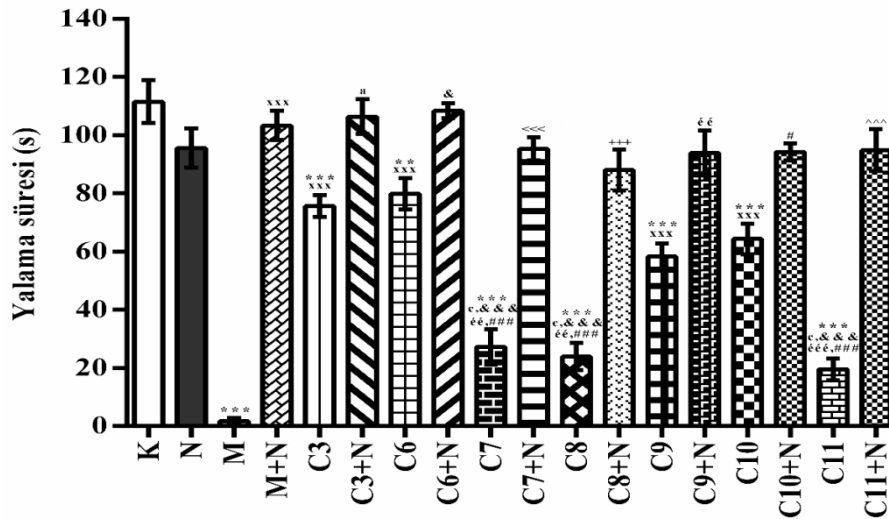
20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan test bileşiklerinin (C1-C11) ve 10 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan morfin'in farelerin formalin testinin ikinci fazında ölçülen pençe yalama süreleri üzerine etkileri Şekil 19'de verilmiştir.



Şekil 19. Formalin Testinin 2. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{&&}p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{###}p<0,001; n=7.

20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri, hayvanların pençe yalama sürelerinin, kontrol grubunun pençe yalama sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmasına neden olmuştur. C7, C8 ve C11 kodlu test bileşiklerinin pençe yalama sürelerini C3, C6, C9 ve C10 kodlu test bileşiklerine göre istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan morfin de formalin testinin ikinci fazında hayvanların pençe yalama sürelerini azaltarak beklenen analjezik etkiyi göstermiştir. Formalin testinin ikinci fazında C1, C2, C4 ve C5 kodlu bileşikler etkisiz bulunmuştur (Şekil 19).

Test bileşikleri (C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11) ve morfin uygulamalarının formalin testinin ikinci fazında neden olduğu antinosiseptif etki üzerine nalokson ön-tedavisinin etkileri Şekil 20’de verilmiştir.



Şekil 20. Formalin Testinin 2. Fazında Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C3, C6-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının ve Nalokson Ön-tedavisinin Hayvanların Yalama Süreleri Üzerine Etkisi. Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; Morfin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0,001; C3 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,05, ^cp<0,001; C6 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [&]p<0,05, ^{&&}p<0,001; C7 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<}p<0,001; C8 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺p<0,001; C9 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, ^{éé}p<0,01, ^{ééé}p<0,001; C10 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık, [#]p<0,05, ^{###}p<0,001; C11 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{^^}p<0,001, n=7.

Nalokson ön-uygulaması, C3, C6-C11 kodlu test bileşiklerinin ve morfin’in uygulanmasına bağlı olarak formalin testinin ikinci fazında yalama sürelerinde görülen azalmayı anlamlı biçimde antagonize etmiştir (Şekil 20).

Formalin testinde test bileşikleri (C1-C11) ve morfin uygulamalarının hayvanların pençe yalama sürelerini inhibe etme yüzdeleri Çizelge 2’de verilmiştir.

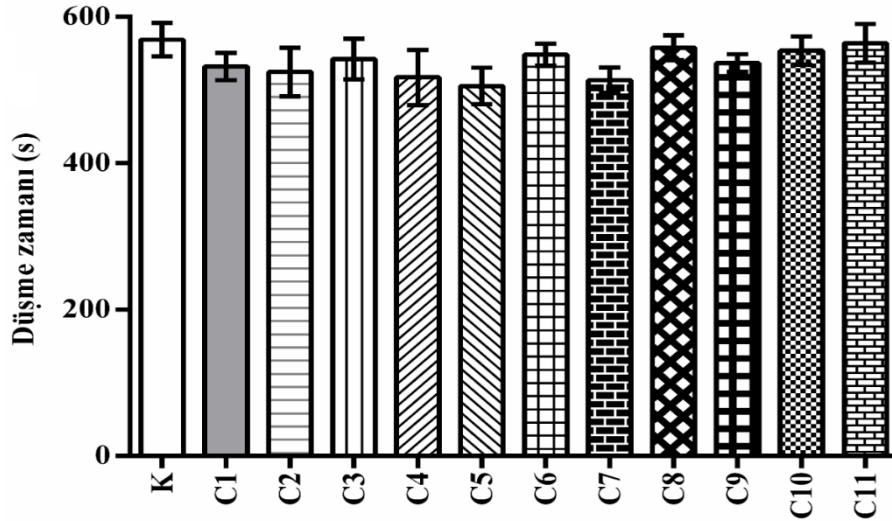
20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşiklerinin ve 10 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan morfin’in hayvanların pençe yalama sürelerini inhibe ettiği görülmüştür.

Çizelge 2. Çiçek Yağı (Kontrol), Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulanan Grupların Formalin Testinin Erken ve Geç Fazındaki % İnhibisyon Değerleri, n=7.

Tedavi	Erken Faz % İnhibisyon	Geç Faz % İnhibisyon
Morfin	96.53	98.51
C1	4.23	14.08
C2	5.06	4.36
C3	35.43	32.17
C4	7.44	2.61
C5	10.79	11.48
C6	32.32	28.37
C7	73.54	75.59
C8	76.01	78.56
C9	36.07	47.74
C10	43.28	42.34
C11	84.46	82.51

Dönen Mil (Rota-Rod) Testlerine İlişkin Bulgular

20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan test bileşiklerinin (C1-C11) Rota-Rod testinde farelerin motor koordinasyonları üzerine etkileri **Şekil 21**'de verilmiştir.



Şekil 21. Dönen Mil Testinde Çiçek Yağı (Kontrol) ve C1-C11 (20 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Hayvanların Dönen Milden Düşme Zamanları Üzerine Etkisi, n=7.

Test bileşikleri uygulanan dozda hayvanların dönen milden düşme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 21**).

C1-C11 kodlu test bileşiklerinin olası antinosiseptif etkinliğini araştırmak için kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid kıvrınma ve formalin testleri uygulanmıştır. Kuyruk sıkıştırma testlerinde, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri uygulamaları mekanik ağırlı uyarana karşı farelerin reaksiyon sürelerini arttırmış yani

antinosiseptif etkiye neden olmuştur (**Şekil 11**). Sıcak plaka testlerinde, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri uygulamalarının farelerin reaksiyon sürelerinin uzamasına neden olması (**Şekil 13**) söz konusu türevlerin termal ağırlı uyarana karşı antinosiseptif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikleri uygulamaları kimyasal ağırlı uyarıların uygulandığı asetik asid kıvrınma testinde ve formalin testinde, sırasıyla farelerin kıvrınma sayılarını azaltarak (**Şekil 15**) ve hayvanların pençe yalama sürelerini azaltarak (**Şekil 17 ve Şekil 19**) antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Sentezlenen türevlerin antinosiseptif etkinliklerinin değerlendirildiği tüm testler, serideki C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşiklerinin termal, mekanik ve kimyasal ağırlı uyarıların taşıyan nosiseptif yollar üzerinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Referans ilaç olarak kullanılan morfin kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid kıvrınma ve formalin testlerinde beklenen analjezik etkiyi göstermiştir (**Şekil 11, Şekil 13, Şekil 15, Şekil 17 ve Şekil 19**).

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testleri santral antinosiseptif etkinliği araştırmak üzere uygulanan testlerdir. Kuyruk sıkıştırma testi özellikle spinal, sıcak plaka testi ise özellikle supraspinal nosisepsiyon ile ilişkili testlerdir (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003). Bu çalışmada, test edilen bileşiklerden C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu türevler hem kuyruk sıkıştırma hem de sıcak plaka testinde farelerin reaksiyon sürelerini uzatarak antinosiseptif etkinlik göstermiştir (**Şekil 11 ve Şekil 13**). Bu bulgular, söz konusu türevlerin santral antinosiseptif etkinlik gösterdiğini ve türevlerin antinosiseptif etkilerinde hem spinal hem de supraspinal mekanizmaların rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Asetik asit kıvrınma testi yeni bileşiklerin antinosiseptif etkinliklerinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan bir visseral ağrı modelidir (De Souza ve ark., 2009). Kimyasal ağırlı uyarı olan asetik asidin i.p. enjeksiyonu, hayvanların arka bacaklarının ve vücutlarının uzamasına eşlik eden karın kaslarının kasılmasına neden olur (Park ve ark., 2012). Fare kıvrınma testi sempatik sistem (biyojenik aminlerin salınımı), COX'lar ve metabolitleri ve opioid mekanizmalar gibi farklı nosiseptif mekanizmaları içerir. Asetik asid indirekt bir şekilde NSAI ilaçlara ve/veya opioidlere duyarlı nosiseptif nöronları stimüle eden çeşitli endojen mediyatörlerin salınımına neden olur (Coelho ve ark., 2005; Pinheiro ve ark., 2010; Pinheiro ve ark., 2012). Bu çalışmada test edilen bileşiklerden C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu türevler farelerin kıvrınma sayılarını azaltmış (**Şekil 15**) ve hayvanları kıvrınma davranışını inhibe etmiştir (**Çizelge 1**). Söz konusu türevlerin uygulanması ile farelerin kıvrınma sayılarının azalması, periferik dokularda inflamatuvar mediyatörlerin salınımının azalması ya da reseptörlerinin direk blokajı ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu antinosiseptif etki ağrı eşiğinin artması ya da ağrı uyarısının sinir lifine iletiminin engellenmesi ile de ilişkili olabilir.

Formalin testinin klinik ağrıya daha çok benzeyen bir model olduğu düşünülmektedir. Hayvanların pençelerinde formalin enjeksiyonuna bağlı olarak oluşan ağrının iki fazlı nosisepsiyona neden olduğu bilinmektedir. Formalin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan erken (nörojenik) faz yoğun nörojenik ağrı ile karakterizedir ve bu fazda nosiseptif uyarı periferik stimülasyondan sonra (nosiseptörlerin direkt stimülasyonu) özellikle C-lifleri tarafından taşınır. Bu nörojenik faz santral aracılıklı ağrıyı yansıtmaktadır. Formalin testinin ikinci fazı geç (inflamatuvar) fazdır. Medulla

spinalis'in dorsal boynuzundaki yapısal ve işlevsel değişiklikler ile ilişkili olan geç fazda 5-HT, histamin, bradikinin ve PG'ler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımı söz konusudur. Formalin testinin geç fazının, periferik mekanizmalar nedeniyle primer aferent nöronlarda devam eden aktivitenin yanı sıra santral nöronların periferik inflamasyon nedeni ile duyarlılaşmalarından kaynaklandığı kabul edilmektedir (Tjølsen ve ark., 1992; Coelho ve ark., 2005; Pinheiro ve ark., 2012).

Formalin farklı mekanizmaları aktive etmektedir. Bu nedenle formalin testi analjezik ilaçların ya da ajanların etki gücünü değerlendirmek ve analjezik etkinin mekanizmasını aydınlatmak için uygun bir testtir (Hunskar ve Hole, 1987; Tjølsen ve ark., 1992). Narkotikler gibi santral analjezik ilaçlar formalin testinin her iki fazını da inhibe ederken steroidler ve NSAİ ilaçlar gibi periferik etkili ilaçlar testin geç fazını inhibe etmektedirler (Hunskar ve Hole, 1987; Coelho ve ark., 2005).

Bu çalışmada test edilen bileşiklerden C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu türevler formalin testinin her iki fazında da farelerin pençe yalama sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmış (**Şekil 17 ve Şekil 19**) ve hayvanları pençe yalama davranışını inhibe etmiştir (**Çizelge 2**). Söz konusu test maddelerinin uygulanması ile farelerin pençe yalama sürelerini formalin testinin birinci fazında azalmış olması santral antinosiseptif etkinliğin değerlendirildiği kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinin sonuçlarını desteklemektedir. Diğer yandan, farelerin pençe yalama sürelerini formalin testinin ikinci fazında azalmış olması ise periferik antinosiseptif etkinin değerlendirildiği asetik asid kıvrınma testi sonuçlarını doğrulamaktadır.

Kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid ve formalin testlerinin sonuçları, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşiklerinin antinosiseptif etkilerinin hem santral hem de periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğu işaret etmektedir.

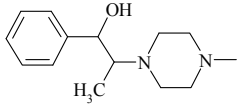
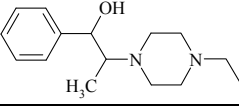
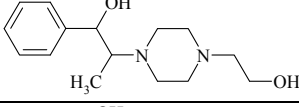
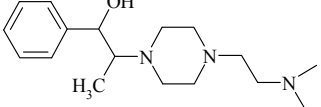
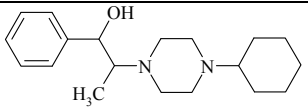
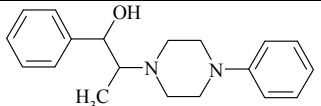
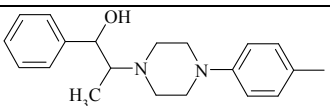
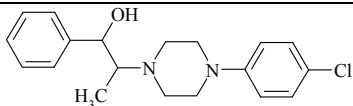
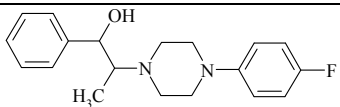
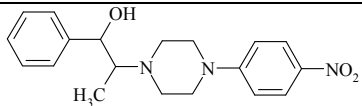
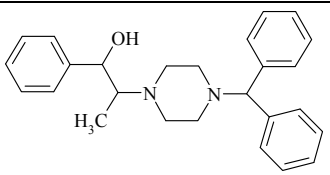
Rota-Rod testinden elde edilen bulgular, test edilen bileşiklerin farelerin motor koordinasyonları üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Farelerin motor koordinasyonlarının bozulmamış olması söz konusu antinosiseptif etkinin hayvanlarda oluşan herhangi bir motor koordinasyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada test edilen bileşiklerin hem santral hem de periferik düzeyde antinosiseptif etkiler göstermiş olmaları, söz konusu antinosiseptif etkinin hem santral hem de periferik düzeyde etkili olduğu bilinen opioidlere benzer olabileceğini düşündürmüştür (Kanjhan, 1995; Le Bars ve ark., 2001). Diğer yandan, BW373U86 (Wild ve ark., 1993), DPI-3290 (Gengo ve ark., 2003) ve SNC-80 (Barn ve ark., 2001) gibi çeşitli piperazin türevlerinin opioid sistem aracılıklı antinosiseptif etkinliklerini bildiren çalışmalar da göz önünde bulundurularak, bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkinliğe opioid mekanizmaların olası katılımının incelenmesi planlanmıştır. Bu amaçla non selektif opioid reseptör antagonisti nalokson (5 mg.kg^{-1}) ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Deneyler sonucunda C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşikler uygulaması ile kuyruk sıkıştırma, sıcak plaka, asetik asid kıvrınma ve formalin testlerinde ortaya çıkan antinosiseptif etki nalokson ön-tedavisi ile antagonize edilmiştir (**Şekil 12, Şekil 14, Şekil 16, Şekil 18 ve Şekil 20**). Bu bulgu, söz konusu türevlerin antinosiseptif etkilerinde opioid mekanizmaların rol oynadığını

işaret etmektedir. Bu etkiler, türevlerin opioid reseptör agonisti aktiviteleri ve/veya endojen opioid salınımının stimülasyonu ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada antinosiseptif etkinlikleri araştırılan C1-C11 kodlu bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri ile kimyasal yapıları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Çizelge 3. Etkinliği test edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ve partiyon katsayıları

Bileşik	Kimyasal Formül	logP
C1		1.41
C2		1.75
C3		0.89
C4		1.41
C5		2.96
C6		3.49
C7		3.97
C8		4.04
C9		3.64
C10		3.52
C11		4.86

Lipofilite ilaçların etki yörelerine ulaşmasında ve biyolojik membranlardan geçerek farmakolojik etkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir özelliktir (Testa et al., 2000; Patil et al., 2010). Yüksek lipofiliteye sahip ilaçların kan beyin bariyerini daha kolay geçerek

SSS’de etkinlik gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle, ilaçların lipofilik karakterlerinin bir göstergesi olan partiyon katsayısı (logP) test bileşikleri için ChemBioDraw 12.0 bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmış ve etkili türevler ile olası bir korelasyon araştırılmıştır. Etkinliği test edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ve partiyon katsayıları **Çizelge 3**’de belirtilmiştir.

Çizelge 3’de görüldüğü gibi piperazin halkasının dördüncü konumunda fenil, 4-süstitüe fenil veya benzhidril yapısal parçacıklarını taşıyan C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu bileşiklerin logP değerleri seri içerisindeki diğer türevlere göre daha yüksek düzeydedir. Bu bileşiklerin kan beyin engelini daha kolay aşmaları sonucu SSS’de daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmeleri ve SSS’de farmakolojik aktiviteden sorumlu endojen maddeler ile hidrofobik etkileşimlere girebilmeleri olasılıkları diğer türevlere göre daha yüksektir. İlgili bileşiklerin antinosiseptif etkinliklerinin diğer türevlere göre fazla oluşu bu olasılık ile ilişkilendirilebilir.

Lipofilik karakterin yüksek oluşu seri içerisindeki C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 bileşiklerinin yapı etki ilişkilerini araştırmaya yardımcı olmakla birlikte tek başına yetersiz kalmaktadır. Çünkü seri içerisindeki C3 bileşiği, logP değeri en küçük bileşik olmasına rağmen antinosiseptif etkinliği yüksek türevler arasındadır. C3 bileşiğinin kimyasal yapısı incelendiğinde, piperazin halkasının dördüncü konumunda aromatik yapısal parçacık taşımayan C1-C5 kodlu bileşikler içerisinde, bu konumdan hidrojen bağı yapma yeteneğine sahip tek bileşik olduğu göze çarpmaktadır. Bu sonuç, ilgili bileşiğin diğer bileşiklere göre hedef yöresinde daha fazla kimyasal etkileşimde bulunabileceğinin bir göstergesidir ve farmakolojik aktivitedeki artışın nedeni olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak test bileşikleri üzerinde gerçekleştirilen yapı etki ilişkileri incelemesi, piperazin halkasının dördüncü konumundaki süstitüsyonun aktivite üzerindeki önemi ortaya koymaktadır. Yüksek antinosiseptif etkinlik için bu konumda yer alan süstitüentlerin hedef yöredeki endojen makromoleküller ile hidrofobik etkileşimde bulunabilecek aromatik gruplar veya hidrojen bağı yapabilecek gruplar olması durumunda antinosiseptif aktivite gösterme olasılığı bulunan bileşikler elde edilmesi mümkündür. Benzer kimyasal yapılara sahip bileşikler ile gerçekleştirilecek ileriki çalışmalarda, bu çalışmada sunulan yapı-etki ilişkilerinin kullanılması başarı şansını yükseltecektir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda, farmakofor olarak piperazin halka sistemine sahip kimyasal bileşiklerin antinosiseptif etki gösterdiğine ilişkin çeşitli farmakolojik çalışmalar ile karşılaşılmaktadır (Nozaki ve ark., 1983; Nikolova ve ark., 1993; Abdel-Salam ve El-Batran, 2005; Biancalani ve ark., 2009; Kam ve ark., 2010; Chen ve ark., 2011; Chae ve ark., 2012). Piperazin halka sistemini taşıyan bileşiklerden, piperazin-alkanol grubu türevler antinosiseptif etkinlikleri açısından ön plana çıkmaktadır. Literatürde, piperazin-alkanol grubunda yer alan bazı bileşiklerin antinosiseptif aktivitelerini içeren patentlenmiş çalışmaların (Bernard ve Henri, 1977, Li ve ark., 2011) varlığı dikkat çekmektedir. Diğer yandan, çalışma grubumuz tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada, piperazin halkasında fenil ya da 4-süstitüe fenil grupları taşıyan veya 2-hidroksietil grubu taşıyan türevlerin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bu tez çalışmasında, piperazin/piperazin-alkanol halka sisteminin antinosiseptif etkilerine ilişkin raporlara ve antidepresanların analjezik aktivite potansiyellerine dayanılarak (Lynch, 2001; Sindrup ve ark., 2005; Nagata ve ark., 2009; Park ve Moon, 2010) Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda sentezlenmiş olan ve birbirleri ile yapısal ilişki gösteren 11 adet test bileşiğinin olası antinosiseptif etkileri araştırılmıştır.

Tez çalışması sonucunda, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu test bileşiklerinin antinosiseptif etkilerinin hem santral hem de periferik mekanizmalar ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile yapılan antagonizma çalışmaları, C3, C6, C7, C8, C9, C10 ve C11 kodlu türevlerin antinosiseptif etkilerinde opioid mekanizmaların rol oynadığını işaret etmektedir.

Günümüzde, klinikte kullanılan ilaçların oldukça büyük bir kısmının sentetik olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bir amaca yönelik olarak sentezlenmiş kimyasal maddelerin farmakolojik etkilerini araştırmanın, daha güçlü ve daha güvenilir yeni analjezik ilaçlar geliştirebilmek açısından önemi açıktır. Aynı zamanda, günümüzde klinikte kullanılan analjezik ilaçların ciddi yan etkilere sahip olması tedavide büyük zorluklara neden olmaktadır (Bertolini ve ark., 2002; Buschmann ve ark., 2002; Jagerovic ve ark., 2002; Simmons ve ark., 2004; Benyamin ve ark., 2008). Bu nedenle antinosiseptif etkinlikleri belirlenmiş olan türevlerin yan etki profili açısından incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Sentezlenmiş olan piperazin-alkanol türevi bileşiklerin farmakolojik etki sonuçları, bileşiklerin antinosiseptif etkileri ile lipofililiteleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, benzer kimyasal yapıya sahip, daha yüksek lipofiliteli yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve antinosiseptif aktivitelerinin incelenmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Abacıoğlu, N., Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M., Aljezi, inflamasyon, pirezis ve NSAİİ, Farmakoloji ders kitabı, Gazi kitabevi, Ankara, 473-484, (2000).
- Abdel-Salam, O.M., El-Batran, S., Pharmacological investigation of trimetazidine in models of inflammation, pain and gastric injury in rodents, *Pharmacology*, 75 (3), 122-132, (2005).
- Adeyemi, O.O., Okpo, S.O., Okpaka, O., The analgesic effect of the methanolic extract of *Acanthus montanus*, *J. Ethnopharmacol.*, 90 (1), 45-48, (2004).
- Alabay, M., Veteriner antelmentikler, Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, Cilt:2, Sayı:2, 237-245, (1996).
- Altinel, L., Köse, K.C., Ergen, V., Işık, C., Aksoy, Y., Özdemir, A., Toprak, D., Doğan, N., The prevalence of low back pain and risk factors among adult population in Afyon region, Turkey, *Acta Orthop. Traumatol. Turc.*, 42 (5), 328-333 (2008).
- Amita, T., Miridula, M., Manju, V., Piperazine: The molecule of diverse pharmacological importance, *IJRAP*; 2(5), 1547-1548 (2011).
- Andersson, J.D., Pierson, M.E., Finnema, S.J., Gulyas, B., Heys, R., Elmore, C.S., Farde, L., Halldin, C., Development of a PET radioligand for the central 5-HT_{1B} receptor: radiosynthesis and characterization in cynomolgus monkeys of eight radiolabeled compounds, *Feb* (2011).
- Anonim (2013). International Association for the study of pain. Erişim: (<http://www.iasppain.org/terms>) (2013).
- Antonatos, S., Galanopoulou, P., Effects of m-CPP and mesulergine on dietary choices in deprived rats: Possible mechanisms of their action, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 30, 112 – 119 (2006).
- Arbo, M.D., Bastos, M.L., Carmo, H.F., Drug and alcohol dependence; Piperazine compounds as drugs of abuse, Elsevier Ireland: 122; 174-185 (2012).
- Aslan, Eti F., Ağrının değerlendirme yöntemleri, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi; 6(1) (2002).
- Aslan, Eti F., Bahadır, A., Ağrı kontrol gerçeği; Hemşirelerin ağrının doğası, değerlendirilmesi ve geçirilmesine ilişkin bilgi ve inançları, *Ağrı*; 17:2; 41-42 (2005).
- Aşıcıoğlu, F., Yeni psiko-aktif maddeler: Avrupa birliği ülkeleri ve Türkiye’de uygulanan yasal süreç, *Klinik farmakoloji bülteni*, 20(4): 334-339 (2010).
- Aşıcıoğlu, F., Akgül, A., Uyuşturucu maddelerde yeni trendler ve erken uyarı sistemi (2011).
- Auerbach, S.B, Rutter, J.J, Juliano, P.J. Substituted piperazine and indole compounds increase extracellular serotonin in rat diencephalon as determined by in vivo microdialysis. *Neuropharmacology*; 30(4):307-11 (1991).
- Austin, H., Monasterio, E., Acute psychosis following ingestion of 'Rapture', *Australas Psychiatry*; 12(4):406-8 (2004).

Ayar, A, Scott, RH., The actions of ryanodine on Ca^{2+} -activated conductances in rat cultured DRG neurones; evidence for Ca^{2+} - induced Ca^{2+} release. *Naunyn - Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 359: 81-91,(1999).

Aydın, S., Beis, R., Öztürk, Y., Hüsni, K., Baser, C., Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 813–817 (1998).

Aydın, O.N., Ağı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, *A.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*; 3(2), 37-48 (2002).

Aydın, S., Beis, R., Can, Ö.D., Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2- nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: evidence for the importance of the 2-(o-substitutedphenyl) group, *Pharmazie*, 58, 405–408 (2003).

Aytemir Dilsiz, M., Septioğlu, E., Çalış, Ü., Synthesis and anticonvulsant activity of new kojic acid derivatives. *Arzneimittelforschung*; 60(1), 22-29 (2010).

Ayvat, P.Ü., Aydın, O.N., Oğurlu M., Algoloji polikliniğine başvuran bel ağrılı hastaların risk faktörleri, *Ağrı*; 24(4), 165-170 (2012).

Bali, A., Malhotra, S., Dhir, H., Kumar, A., Sharma, A., Synthesis and evaluation of 1-(quinoliloxypentyl)-4-aryl piperazines for atypical antipsychotic effect, *Bioorganic & Medicinal chemistry letters*; 19, 3041-3044 (2009).

Bali, A., Sharma, K., Bhalla, A., Bala, S., Reddy, D., Singh, A., Kumar, A., Synthesis, evaluation and computational studies on a series of acetophenone based 1-(aryloxypentyl)-4-(chloroaryl) piperazines as potential, *European Journal of medicinal chemistry*; 45, 2656-2662 (2010).

Barn, D.R., Caulfield, W.L., Cottney, J., McGurk, K., Morphy, J.R., Rankovic, Z., Roberts, B., Parallel synthesis and biological activity of a new class of high affinity and selective delta-opioid ligand, *Bioorg. Med. Chem.*, 9 (10), 2609-1624 (2001).

Barnes, C.L., McKenzie, C.A., Webster, K.D., Poinsett-Holmes, K., Cetirizine: a new, non-sedating antihistamine, *Ann. Pharmacother.*, 27 (4), 464-470 (1993).

Bars, D.L., Gozariu, M., Codden, S.W., Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*;53(1):597-65 (2001).

Bastos, G.N.T., Santos, A.R.S., Ferreira, V.M.M., Costa, A.M.R., Bispo, C.I., Silveira, A.J.A., Do Nascimento, J.L.M., Antinociceptive effect of aqueous extract obtained from roots of *Physalis angulata* L. On mice, *J. Ethnopharmacol.*, 103, 241–245 (2006).

Baumann, MH, Clark, RD, Budzynski, AG, Partilla, JS, Blough, BE, Rothman, RB. N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*; 30(3):550-60 (2005).

Beaulieu, P., Rice, A.S.C., Applied physiology of nociception. In: Rowbotham, D.J., Macintyre, P.E. (editors). *Acute pain*. Second Edition, London: Arnold Press: 3- 16 (2003).

Benyamin, R., Trescot, A.M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S.E., Vallejo, R., Opioid complications and side effects, *Pain Physician.*, 11 (2 Suppl), 105-120 (2008).

Berk, H. Ö., Bahadır, G., Kronik ağrı yaşantısı ve inançları, *Ağrı*; 19:4 (2007).

Berker, E., Dinçer, N., Kronik ağrı ve rehabilitasyon, *Ağrı*; 17:2 (2005).

Bernard, F., Henri, P, Piperazine alkanols. U.S Patent Documents, Appl. No: 782,051 (1977).

Bertolini, A., Ottani, A., Sandrini, M., Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: critical remarks, *Curr. Med. Chem.*, 9 (10), 1033-1043 (2002).

Bhat, I., Tabassum, S., Synthesis of new piperazine derived Cu(II)/Zn(II) metal complexes, their DNA binding studies, electrochemistry and anti-microbial activity: Validation for specific recognition of Zn(II) complex to DNA helix by interaction with thymine base, *Spectrochimica Acta Part A* 72, 1026–1033 (2009).

Biancalani, C., Giovannoni, M.P., Pieretti, S., Cesari, N., Graziano, A., Vergelli, C., Cilibrizzi, A., Di Gianuario, A., Colucci, M., Mangano, G., Garrone, B., Polenzani, L., Dal Piaz, V., Further studies on arylpiperazinyl alkyl pyridazinones: discovery of an exceptionally potent, orally active, antinociceptive agent in thermally induced pain, *J. Med. Chem.*, 52 (23), 7397-7409 (2009).

Bianchi, C., Franceschini J., Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs, *Br. J. Pharmacol.*, 9, 280–284 (1954).

Boolell, M., Allen, M.J., Ballard, S.A., Gepi-Attee, S., Muirhead, G.J., Naylor, A.M., Osterloh, I.H., Gingell, C., Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction, *Int. J. Impot. Res.*, 8 (2), 47-52 (1996).

Bor, Z., Arslan, R., Bektaş, N., Pırıldar, S., Dönmez, A.A., Antinociceptive, antiinflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Crataegus orientalis* leaves, *Turk J Med Sci*; 42 (2), 315-324 (2012).

Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M., Pruss, R. M., Specific Antinociceptive Activity of Cholest-4-en-3-one, Oxime (TRO19622) in Experimental Models of Painful Diabetic and Chemotherapy-Induced Neuropathy, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, JPET 326: 623–632 (2008).

Bruno, R., Matthews, A.J., Dunn, M., Alati, R., Mcllwraith, F., Hickey, S., Burns, L., Sindicich, N., Emerging psychoactive substance use among regular ecstasy users in Australia, *Drug and Alcohol Dependence*; 124, 19–25 (2012).

Budevari, S, editor. The Merck Index. 11th ed. Merck & Co., (1989).

Burns, J.W., Johnson, B.J., Mahoney, N., Devine, J., Pawl, R., Cognitive and physical capacity process variables predict lung-term outcome after treatment of chronic pain. *J Consult Clin Psychol*; 98: 434-439 (1998).

Buschmann, H., Christoph, T., Friderichs, E., Maul, C., Sundermann, B., Analgesics: From chemistry and pharmacology to clinical application. Weinheim: Wiley-VCH Germany, 1–264 (2002).

Camarasa, J., Pubill, D., Escubedo, E., Association of caffeine to MDMA does not increase antinociception but potentiates adverse effects of this recreational drug, *Brain Research*; 1111, 72-82 (2006).

Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Özkay, U.D., Uçel, U.İ., Doğruer, B., Kaplancikli, Z.A., Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice, *Arch. Pharm. Res.*, 35 (4), 659-669 (2012).

Carter, D.S., Cai, H., Lee, E.K., Iyer, P.S., Lucas, M.C., Roetz, R., Schoenfeld, R.C., Weikert, R.J., 2-Substituted N-aryl piperazines as novel triple reuptake inhibitors for the treatment of depression, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; 20, 3941–3945 (2010).

Cecchetti, V., Schiaffella, F., Tabarrini, O., Fravolini, A. (1,4-Benzothiazinyloxy) alkylpiperazine derivatives as potential antihypertensive agents. *Bioorg Med Chem Lett*; 10(5): 465-8 (2000).

Cervero, F., Sensory innervation of the viscera: peripherals basis of visceralpain. *Physiol Rev.*; 74: 95-138. 46 (1994).

Chae, E., Yi, H., Choi, Y., Cho, H., Lee, K., Moon, H., Synthesis and pharmacological evaluation of carbamic acid 1-phenyl-3-(4-phenyl-piperazine-1-yl)-propyl ester derivatives as new analgesic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (7), 2434-2439 (2012).

Chen, Y., Wang, G., Xu, X., Liu, B.F., Li, J., Zhang, G., Design, synthesis and biological activity evaluation of arylpiperazine derivatives for the treatment of neuropathic pain, *Molecules*, 16 (7), 5785-5806 (2011).

Choo, H.P., Chung, B., Chung, S., Synthesis of piperazine derivatives and evaluation of their antihistamine and antibradykinin effects, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; 9, 2727-2730 (1999).

Chu, Y., Dai, X., Jiang, D., Jiang, G., Fang, X., Ding C., Studies on the non-covalent interactions between cyclodextrins and aryl alkanol piperazine derivatives by mass spectrometry and fluorescence spectroscopy, Published online in Wiley interscience, *Rapid communications in mass spectrometry*; 24, 2255-2261 (2010).

Cımbız, A., Uzgören, N., Aras, Ö., Öztürk, S., Elem, E., Aksoy, C.C., Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi: pilot çalışma, *Fizyoterapi Rehabilitasyon*; 18(1), 20-27 (2007).

Clavelou, P., Dallel, R., Orliaguet, T., Woda, A., Roboisson, P., The orofacial formalin test in rats: effects of differnt formalin concentrations. *Pain*;62:295-301 (1995).

Coelho, L.P., Reis, P.A., De Castro, F.L., Gayer, C.R., Da Silva Lopes, C., Da Costa E Silva, M.C., De Carvalho Sabino, K.C., Todeschini, A.R., Coelho, M.G.,

Antinociceptive properties of ethanolic extract and fractions of *Pterodon pubescens* Benth. seed, *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 109-116 (2005).

Cohen, B.M.Z., Butler, R., BZP-party pills: A review of research on benzyloperazine as a recreational drug, *International Journal of Drug Policy*; 22, 95–101 (2011).

Connors, G.P., Piperazine neurotoxicity: Worm wobble revisited, *The journal of emergency medicine*, Vol:13, No:3, pp 341-343(1995).

Covic, T, Adamson, B, Howe, G, Spencer, D: The role of passive coping and helplessness in rhomatoid arthritis, depression and pain. *J App Health Beh*; 4: 31-35 (2002).

Crocker, A.D., Russell, R.W., The up-and-down method for the determination of nociceptive thresholds in rats. *Pharmacol Physiol Behav*;21: 133-136 (1984).

Çağlayan, Ş., Yaşam bilimi fizyolojisi, Panel matbaacılık, İstanbul; 44-50 (1999).

Çavdar, A., Meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) örnekleri için analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ve örnekler arasında ilişki kurulması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye (2010).

Çelik, Y.P, Aşıcioğlu F., Belce A., Piperazin Türevlerinin Kötüye Kullanımı, *Adli Tıp Dergisi*, 21 (3), 31-38 (2007).

Çoban, A.Y., Bayram, Z., Milletli Sezgin, F., Durupınar, B., Dışa atım pompa inhibitörü 1-(1-naphthylmethyl)-Piperazin'in siprofloksasine dirençli gram-negatif bakterilerin siprofloksasin mik değerlerine etkisi, *Mikrobiyol Bul*; 43, 457-461 (2009).

Dajani, E.Z., Larsen, K.R., Taylor, J., Dajani, N.E., Shahwan, T.G., Neeleman, S.D., Taylor, M.S., Dayton, M.T., Mir, G.N.; 1,1-Dimethylheptyl-delta-8-tetrahydrocannabinol-11-oic acid: a novel, orally effective cannabinoid with analgesic and anti-inflammatory properties, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 291(1), 31- 38 (1999).

D'Amour, F.E, Smith, D.L., A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72 (1), 74-79 (1941).

Davis, R., Markham, A., Balfour, J.A., Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability, *Drugs*, 51 (6), 1019-1074 (1996).

Dawson, P., Moffat, J.D., Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: Lessons from the past, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 39 244–252 (2012).

Day, H.E., Campeau, S., Watson Jr, S. J., Akil, H., "Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord, *J. Chem. Neuroan.*, 13 (2), 115-139 (1997).

de Boer, D., Bosman, I.J, Hidvegi, E, et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Sci Int*; 121(1-2):47-56 (2001).

de Brito, A.F., Martins, J.L.R., Fajemiroye, J.O., Galdino, P.M., Lima, T.C.M.D., Menegatti, R., Costa, E.A., Central pharmacological activity of a new piperazine

derivated: 4-(1-Phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester, Life science; 90, 910-916 (2012).

de Fátima Arrigoni-Blank, M., Dmitrieva, E.G., Franzotti, E.M., Antoniolli, A.R., Andrade, M.R., Marchioro, M., Anti-inflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae), J. Ethnopharmacol., 91 (2-3), 215-218 (2004).

Demir, O., Sever, M., Uluslararası Terörizm ve Sınır aşan Suçlar Sempozyumu (UTSAS 2010) Seçilmiş Bildirileri, Ankara, Haziran, (2011).

Demir Özkay, U., Can, O.D., Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice, Pharmacol. Biochem. Behav., 109, 23-30 (2013).

De Souza, M.M., Pereira, M.A., Ardenghi, J.V., Mora, T.C., Bresciani, L.F., Yunes, R.A., Delle Monache, F., Cechinel-Filho, V., Filicene obtained from *Adiantum cuneatum* interacts with the cholinergic, dopaminergic, glutamatergic, GABAergic, and tachykinergic systems to exert antinociceptive effect in mice, Pharmacol. Biochem. Behav., 93 (1), 40-46 (2009).

Dickenson, A.H., NMDA receptor antagonists as analgesics, In: Fields HL, Liebeskind (eds), Pharmacological approaches to the treatment of pain. Seattle: IASP Press,; 173-87 (1994).

Dimitriou, E.C., Dimitriou, C.E., Buspirone augmentation of antidepressant therapy, J. Clin. Psychopharmacol., 18 (6), 465-469 (1998).

Drizin, I., Greig, R.J., Scanio, M.J.C., Shi, L., Gross, M.F., Atkinson, R.N., Thomas, J.B., Johnson, M.S., Carrol, W.A., Marron, B.E., Chapman, M.L., Liu, D., Krambis, M.J., Shieh, C., Zhang, X., Hernandez, G., Gauvin, D.M., Mikusa, J.P., Zhu, C.Z., Joshi, S., Honore, P., Marsh, K.C., Roeloffs, R., Werness, S., Kfarte, D.S., Jarvis, M.F., Faltnek, C.R., Kort, M.E., Discovery of potent furan piperazine sodium channel blockers for treatment of neuropathic pain, Bioorganic & Medicinal Chemistry; 16, 6379-6386 (2008).

Dubner, R., Bennet, G.J., Spinal and trigeminal mechanism of nociception, Annu Rev Neurosci; 6: 381-418 (1983).

Durmuş, N., NO/cGMP yolğunun sıçanlarda ağrıya, morfin analjezisine ve morfine karşı gelişen toleransa etkilerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye (2009).

Doğruer, D.S., Şahin, M.F., Ünlü, S., Ito, S., Studies on some 3(2H)-Pyridazinone derivatives with antinociceptive activity, Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69451, Weinheim, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.; 333, 79-86 (2000).

Doksat, M. K., Ağrı ve psikiyatri, Psikiyatri dünyası; 1:23-31 (1999).

Erdine, S., Akut ağrı ilkeleri, Ağrı Dergisi; Cilt:6, Sayı:1 (1994).

Erdine, S., Akut Ağrı Fizyopatolojisi, Ağrı; Nobel kitabevi, İstanbul; 111-119 (2002).

Erdine, S., Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı, Türk Eczacıları Birliği (1999).

Erdine, S., Hamzaoğlu, O., Özkan, Ö., Balta, E., Domaç, M., Türkiye’de erişkinlerin ağrı prevalansı, Ağrı, 13:2-3 (2001).

- Erdine, S., Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı, Türk Algoloji Derneği, 4-5 (2003).
- Erdine, S., Ağrı mekanizmaları; Erdine S. (Editör), Ağrı, İkinci baskı, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul, 20-29 (2002).
- Erdine, S., Ağrının Tarihçesi, Ağrı; İstanbul, 1. Baskı, Alemdar Ofset; 3-11 (2000).
- Erdine, S., Sinir blokları, 25-48, 124-142 (1993).
- Erdoğan, S., Panik bozukluğun nörobiyolojisi, Klinik psikiyatri; 10(Ek 4), 3-13 (2007).
- Ertekin, C., Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi, Ağrı ve tedavisi, İbrahim Yegül (ed.) İzmir: Yapım Matbaacılık, 1-18, (1993).
- Esener, Z., Klinik anestezi, Logos yayıncılık, Ankara; 648-655 (1991).
- Feng, Y., Cui, M.L., Al-Chaer, E.D., Willis, W.D., Epigastric antinociception by cervical dorsal column lesions in rats. *Anesthesiology*; 89: 411-420 (1998).
- Gabra, B.H., Sirois, P., Beneficial effect of chronic treatment with the selective bradykinin B1 receptor antagonists, R-715 and R-954, in attenuating streptozotocin-diabetic thermal hyperalgesia in mice, *Peptides*, 24 (8), 1131-1139 (2003).
- Gasser, R.B., Newton, S.E., Genomic and genetic research on bursate nematodes: signifiante, implications and prospects, *International journal for parasitology*, 30, 509-534 (2000).
- Gaumond, I., Arsenault, P., Marchand, S., The role of sex hormones on formalin induced nociceptive responses. *Brain Res*;958:139-145 (2002).
- Gee, P., Richardson, S., Woltersdorf, W., Moore, G., Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *N Z Med J*; 118(1227):U1784 (2005).
- Gengo, P.J., Pettit, H.O., O'Neill, S.J., Wei, K., McNutt, R., Bishop, M.J., Chang, K.J., DPI-3290 [(+)-3-((alpha-R)-alpha-((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-methylbenzamide]. I. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307 (3), 1221-1226 (2003).
- Gilchrist, H.D., Allard, B.L., Simone, D.A., Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of capsaicin in rats. *Pain* 67: 179-188 (1996).
- Glennon, R.A., Central serotonin receptors as targets for drug research. *J Med Chem*; 30(1):1-12 (1987).
- Guyton, C., Tıbbi fizyoloji, Nobel tıp kitapevi, Onuncu baskı, Ankara; 552-562 (2001).
- Guze, B.H., Guze, P.A., Psychotropic Medication Use During Pregnancy, *Clinical review, The Western journal of medicine*, 151: 296-298, (1989).
- Güleç, G., Güleç, S., Ağrı ve ağrı davranışı, Ağrı; 18:4 (2006).
- Gülseren, L., Erol, A., Şizofrenide ilaç sağaltımı, Klinik psikofarmakoloji bülteni; 10, 213-227 (2000).

- Güzeldemir, E., Ağrı değerlendirme yöntemleri, Sendrom; Haziran 11:21 (1995).
- Hale, S.L., Kloner, R.A., Ranolazine, an inhibitor of the late sodium channel current, reduces postischemic myocardial dysfunction in the rabbit, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 11 (4), 249-255 (2006).
- Hammond, D.L., Inference of pain and its modulation from simple behaviors. In: Chapman, C.R. and Loeser, J.D. (eds), *Issues in Pain Measurement: Advances in pain research and therapy* Raven Press, New York, 69-91(1989).
- Handwerker, H.O., Kobal, G., Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73: 639-671(1993).
- Heavner, J.E., Willis, W.D., Pain pathways: Anatomy and physiology, In: Raj, P.P. (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: Mosby Inc., 107-45 (2000).
- Hill, L., Thomas, H.L., What's new in... Toxicity of drugs of abuse, *Medicine*; 37:11, Elsevier (2009).
- Hingtgen, C.M., Vasko, M.R., Prostacyclin enhances the evoked-release of substance P and calcitonin gene-related peptide from rat sensory neurons. *Brain Res.* 655: 51-60 (1994) .
- Hudspith, M.J., Sindall, P.J., Munglani, R., Physiology of pain, Hemmings, H.C., Hopkins, P.M. (editors). *Foundations of Anesthesia*. Second Edition, Mosby Elsevier Philadelphia: 267-285 (2005).
- Hunskar, S., Fasmer, O.B., Hole K., Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics, *J. Neurosci. Methods*, 14 (1), 69-76 (1985).
- Hunskar, S., Hole, K., The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain, *Pain*, 30 (1), 103-114 (1987).
- Hylden, J.L., Hayashi, H., Bennett, G.J., Lamina I mesencephalic neurons in the catascient via the dorsolateral funiculi. *Somatosens Res* 1986; 4 (1): 31-41.25. Fürst S. Transmitter involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bulletin*; 48: 129-14 (1999).
- İşsever, H., Aslan, Eti F., Özyalçın, S., Şelimen, D., Sabuncu, H., Olgun, N., Işık, E., Bireylerin yaşadıkları bölgeler ve ağrı ile başatme yöntemleri arasındaki ilişki, *Ağrı*, 10:2 (1998).
- Jack, D.B., One hundred years of aspirin. *Lancet*; 350 (9075) : 437- 439 (1997).
- Jagerovic, N., Cano, C., Elguero, J., Goya, P., Callado, L.F., Meana, J.J., Girón, R., Abalo, R., Ruiz, D., Goicoechea, C., Martín, M.A., Long-acting fentanyl analogues: synthesis and pharmacology of N-(1-phenylpyrazolyl)-N-(1-phenylalkyl-4-piperidyl)propanamides, *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (3), 817-827 (2002).
- Jianqi, L., Liying, H., Wenxin, D., Xia, G., Chengjin, S., Aryl-alkanol piperazine derivatives and their uses as antidepressant, Shanghai institute of pharmaceutical industry (2005). John, E.G., Peter, E., United States Patent, Patent number: 4,797,401; Jan (1989).

Jianqi, L., Kai, G., Na, L., Benzothioephene alkanol piperazine derivatives and their use there of as antidepressant medicaments, Zhongqi pharmaceutical technol, (2010).

Jianqi, L., Kai, G., Na, L., Benzothioephene alkanol piperazine derivatives and their use as antidepressant, Publ. of application with search report- European patent Office (2011).

Johnson, W.J., Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology, and Neurochemistry. RajPP (editor). Practical Management of Pain. Third Edition, Mosby Missouri;117-143 (2005).

Johnson, D.S., Choi, C., Fay, L.K., Favor, D.A., Repine, J.T., White, A.D., Akunne, H.C., Fitzgerald, L., Nicholls, K., Snyder, B.J., Whetzel, S.Z., Zhang, L., Serpa, K.A., Discovery of PF-00217830: Aryl piperazine naphthyridinones as D2 partial agonist for schizophrenia and bipolar disorder, Bioorganic & Medicinal Chemistry letters 21, 2612-2625 (2011).

Kam, Y.L., Rhee, H.K., Rhim, H., Back, S.K., Na, H.S., Choo, H.Y., Synthesis and T-type calcium channel blocking activity of novel diphenylpiperazine compounds, and evaluation of in vivo analgesic activity, Bioorg. Med. Chem., 18 (16), 5938-5944 (2010).

Kam, Y.L., Back, S.K., Kang, B., Kim, Y., Kim, H., Rhim, H., Nah, S., Chung, J., Kim, D.H., Choi, J., Na, H.S., Choo, H.P., HYP-1, a novel diamide compound, relieves inflammatory and neuropathic pain in rats, Pharmacology, Biochemistry and Behavior;103, 33-42 (2012).

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine, Arch. Gen. Psychiatry., 45 (9), 789-796 (1988).

Kanjhan, R., Opioids and pain, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 22 (6-7), 397-403 (1995).

Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Can, O.D., Chevallet, P., Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives, Eur. J. Med. Chem., 44 (6), 2606-2610 (2009).

Kara, H., Abay, E., Kronik ağrıya psikiyatrik yaklaşım, Anadolu Psikiyatri Dergisi; 1(2):89-99 (2000).

Kartal, F., Özyalçın, N.S., Hayvanlarda akut ve kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. Önal, S.A. (editör), Algoloji, Nobel tıp kitabevleri, Birinci baskı, İstanbul; 299-324 (2004).

Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, Pelikan yayıncılık, Ankara, 705-915 (2009).

Kerr, F., Lippman, H.H., The spinothalamic tract as demonstrated by anterolateral cordotomy and commissural myelotomy in: Bonica, J.J. ed., Advances in neurology. Vol4. New York: Raven Pres, 144-156 (1974).

Kesim, M., Duman, E., Kadioğlu, M., Yarış, E., Hayvanlarda deneysel akut ağrı modelleri, Ağrı; 14:16-21 (2002).

Keskin, S, Ağrı ve Hemşirelik, (2007).

Khodorova, A., Montmayeur, J.P., Strichartz, G., Endothelin receptors and pain, The journal of pain, Vol: 10, No:1, pp 4-28 (2009).

Kocaman, G., Ağrı-hemşirelik yaklaşımları, Birinci baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir (1994) .

Koster, R., Anderson, M., De Beer, E.J., Acetic acid for analgesic screening, Fed. Proc., 18, 412-415 (1959).

Köhler, P., The biochemical basis of antihelmintic action and resistance, International journal for parasitology, 31, 336-345 (2001).

Kuru, T., Yeldan, İ., Zengin, A., Kostanoğlu, A., Tekeoğlu, A., Akbaba, Y., Tarakçı, D., Erişkilere ağrı ve farklı ağrı tedavilerinin prevalansı, Ağrı, 23 (1), 22-27 (2011).

Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., Animal models of nociception, Pharmacol. Rev., 53 (4), 597-652 (2001).

Levine, J.D., Feldmesser, M., Tecott, L., Gordon, N.C., Izdebski, K., Pain induced vocalization in the rat and its modification by pharmacological agents. Brain Res; 296: 121-127 (1984).

Loli, P., Berselli, M.E., Tagliaferri, M., Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome". J. Clin. Endocrinol. Metab. 63 (6): 1365-71 (1986).

Lynch, M.E., Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials, J. Psychiatry Neurosci., 26 (1), 30-36 (2001).

Mackowiak, A.P., Brief history of antipyretic therapy. Clinical infectious diseases, 31: 154-156 (2000).

Mao, Q., Huang, Z., Ip, S., Xian, Y., Che, C., Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the antidepressant-like effect of piperine in the forced swim test, Neuroscience Letters 504, 181-184 (2011).

Martin, R.J., γ - Aminobutyric acid- and piperazine-activated single channel currents from *Ascaris suum* body muscle, Br. J. Pharmac., 84, 445-461 (1985).

Matsuno, K., Kobayashi, T., Tanaka, M.K., Mita, S., σ 1 Receptor subtype is involved in the relief of behavioral despair in the mouse forced swimming test, European Journal of Pharmacology; 312,267-271 (1996).

Maurer, H.H, Kraemer, T, Springer, D, Staack, RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. Ther Drug Monit; 26(2):127-31 (2004).

Melek, I.M., Serarslan, Y., Duman, T., Nöropatik ağrı mekanizmaları, Osmangazi Tıp Dergisi; 27(2), 97-105 (2005).

Melzack, R, Wall, P.D., Pain mechanisms: A new theory. Science;150: 971-979 (1965).

Mense, S., Nociception from skeletal muscle in relation to clinical musclepain. Pain; 54: 241-89 (1993).

Merskey, H.M., Pain terms, Pain; suppl.3: 215-21 (1986).

- Mete, H. E., Noyan, A., Sertöz, Ö.Ö., Ağrının psikososyal yönü, *Ağrı*; 18:1 (2006).
- Mete, S., Deneyssel akut ağrı modelinde Tramadol-Agmatin etkileşmesi ve olası mekanizmaların araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye (2008).
- Moore, N.D., In search of an ideal analgesic for common acute pain, *Acute Pain*, 11 (3), 129-137 (2009).
- Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J., Ağrı tedavisi. In: *Klinik Anesteziyoloji*, Tulunay, M, Cuhruk, H., Çeviri editörleri, Güneş Kitabevi, Ankara,; 309- 58 (2004).
- Moriarty, A.J., Nance, M.R., Letter to the journal, *Canad Med. Ass.J.*, Vol. 88, Feb. 16, (1963).
- Nagai, F., Nonaka, R., Kamimura, K.S.H., The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain, *European journal of pharmacology*; 559, 132–137 (2007).
- Nagata, K., Imai, T., Yamashita, T., Tsuda, M., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K., Antidepressants inhibit P2X4 receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief, *Mol. Pain*, 5, 20 (2009).
- Nguelefack, T.B., Dutra, R.C., Paszcuk, A.F., Andrade, E.L., Tapondjou, L.A., Calixto, J.B., Antinociceptive activities of the methanol extract of the bulbs of *Dioscorea bulbifera* L. var *sativa* in mice is dependent of NO-cGMP-ATP-sensitive-K(+) channel activation, *J. Ethnopharmacol.*, 128 (3), 567-574 (2010).
- Nikolova, M., Fajad, K., Natova, L., Synthesis and pharmacological screening of a group of piperazine derivatives. Analgesic activity, *Farmaco.*, 48 (4), 459-472 (1993).
- Nikolova, I. and Danchev, N., “Piperazine based substances of abuse: a new party pills on Bulgarian drug market”, *Biotechnol. & Biotechnol. eq.* 22, 2, 652-655 (2008).
- Noyan, A., Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji, Meteksan basım, Ondördüncü baskı, 267-333 (2004).
- Nozaki, M., Niwa, M., Imai, E., Hori, M., Fujimura, H., (1,2-Diphenylethyl) piperazines as potent opiate-like analgesics; the unusual relationships between stereoselectivity and affinity to opioid receptor, *Life Sci.*, 33 (Suppl 1), 431-434 (1983).
- Nozawa, D., Okuba, T., Ishii, T., Takamori, K., Chaki, S., Okuyama, S., Nakazato, A., Novel piperazine: Potent melanocortin-4 receptor antagonist with anxiolytic-like activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 2375-2385 (2007).
- Oficialdegui, A.M., Martinez J., Pe’rez S., Heras B., IrurzunM., Palop J.A., Tordera R., Lasheras B., del Río J., Monge A., Design, synthesis and biological evaluation of new 3-[(4-aryl)piperazin-1-yl]-1-arylpropane derivatives as potential antidepressants with a dual mode of action: serotonin reuptake inhibition and 5-HT1A receptor antagonism, *Il Farmaco*; 55, 345–353(2000).
- Olson, K.R, editor. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. McGraw-Hill: 96 98 (2004).

Omote, K., Kawamata, T., Kawamata, M., Namiki, A., Formalin induced release of excitatory amino acids in the skin of the rat hind paw. *Brain Res*;787(1):161-164 (1998).

Önal, S.A., Analjezik adjuvanlar, *Ağrı*, 18:4 (2006).

Önkol, T., Şahin, M.F., Yıldırım, E., Erol, K., Ito, S., Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2(3H)-Benzoxazolone-3-yl) Propanamide derivatives, *Arch. Pharm. Res.*, 27(11), 1086–1092 (2004).

Özdemir, F., Karaoğlu, L., Özfırat, Ö., The lifetime and point prevalence of neck, upper back and low back pain of the people living in central Malatya with influencing factors, *Agri*, 25 (1), 27-35 (2013).

Özen, N.E., Temporomandibuler bozuklukların psikiyatrik yönü ve bruksizm, *Klinik psikiyatri*; 10: 148-156 (2007).

Öztürk, N., Baser, K.H., Aydın, S., Öztürk, Y., Calis, I., Effects of *Gentiana lutea* ssp. *symphyandra* on the central nervous system in mice, *Phytother. Res.*, 16 (7), 627-631 (2002).

Park, H.J., Moon, D.E., Pharmacologic management of chronic pain, *Korean J. Pain*, 23 (2), 99-108 (2010).

Park, S.H., Sim, Y.B., Kang, Y.J., Kim, S.S., Kim, C.H., Kim, S.J., Seo, J.Y., Lim, S.M., Suh, H.W., Hop extract produces antinociception by acting on opioid system in mice, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 16 (3), 187-192 (2012).

Patil, M., Hunoor, R., Gudasi, K., Transition metal complexes of a new hexadentate macrocyclic N2O4-donor Schiff base: inhibitory activity against bacteria and fungi, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 2981-2986 (2010).

Pavin, N.F., Donato, F., Cibir, F.W., Jesse, C.R., Schneider, P.H., de Salles, H.D., Soares Ldo, A., Alves, D., Savegnago, L., Antinociceptive and anti-hypernociceptive effects of Se-phenyl thiazolidine-4-carboselenoate in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 668 (1-2), 169-176 (2011).

Peng, B., Lloyd, P., Schran, H., Clinical pharmacokinetics of imatinib, *Clin. Pharmacokinet.*, 44 (9), 879-894 (2005).

Pettibone, D.J., Williams, M., Serotonin-releasing effects of substituted piperazines in vitro. *Biochem Pharmacol*; 33(9):1531-5 (1984).

Pinheiro, M.M., Bessa, S.O., Fingolo, C.E., Kuster, R.M., Matheus, M.E., Menezes, F.S., Fernandes, P.D., Antinociceptive activity of fractions from *Couroupita guianensis* Aubl. Leaves, *J. Ethnopharmacol.*, 127 (2), 407-413 (2010).

Pinheiro, M.M., Boylan, F., Fernandes, P.D., Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: evidence for the involvement of apigenin, *Life Sci.* 91 (9-10), 293-300 (2012).

Pollak, D., Weitzdoerfer, R., Yang, Y.W., Prast, H., Hoeger, H., Lubec, G., Cerebellar protein expression in three different mouse strains and their relevance for motor performance, *Neurochem. Int.*, 46, 19-29 (2005).

Poon, W.T., Lai, C.F., Lui, M.C., Chan, A.Y.W., Mak, T.W.L., Piperazines: a new class of drug of abuse has landed in Hong Kong, Hong Kong Med J, Vol:16, No: 1, February (2010).

Poyraz, İ.H., 6-[4-(Süstitüefenil)piperazin]-3(2H)piridazinon-2-İl morfolinoasetamid türevlerinin sentezi, analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye (2009).

Price, D.D., Mao, J., Mayer, D.J., Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields, H.L., Liebeskind (eds). Pharmacological approaches to the Treatment of Pain. Seattle: IASP Press., 61-84 (1994).

Raj, P.P., Ağrının Taksonomisi Ed; Erdine S. Ağrı; 12 – 19 (2000).

Ridditid, W., Sae-Wong, C., Reanmongkol, W., Wongnawa, M., Antinociceptive activity of the methanolic extract of Kaempferia galanga Linn. in experimental animals, J. Ethnopharmacol., 118 (2), 225-230 (2008).

Rogers, D.C., Jones, D.N., Nelson, P.R., Jones, C.M., Quilter, C.A., Robinson, T.L., Hagan, J.J., Use of SHIRPA and discriminant analysis to characterise marked differences in the behavioural phenotype of six inbred mouse strains, Behav. Brain Res., 105 (2), 207-217 (1999).

Rosellini, W., Casavant, R., Engineer, N., Beall, P., Pierce, D., Jain, R., Dougherty, P.M., Wireless peripheralner ve stimulation increases pain threshold in two neuropathic rat models, Exp. Neurol., 235 (2), 621-626 (2012).

Ruangsang, P., Tewtrakul, S., Reanmongkol, W., Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activities of Curcuma mangga Val and Zijp rhizomes, J. Nat. Med., 64 (1), 36-41 (2010).

Rouzade, ML, Fioramonti, J, Bueno, L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. Neurogastroenterol Motil;10: 157-163 (1998).

RX Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2013.

Sheridan, J., Dong, C.Y., Butler, R., Barnes, J., İnternational journal of drug policy, The impact of New Zealand's 2008 prohibition of piperazine-based party pills on young people's substance use: Results of a longitudinal, web-based study, Elsevier, February (2013).

Siegmund, E., Cadmus, R., Lu, G., A metod for evaluating bath non-narcotik analgesics, Proc. Soc.Exp.Biol. Med., 95, 739-731 (1957).

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T., Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, Pharmacol. Rev., 56 (3), 387-437 (2004).

Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 96 (6), 399-409 (2005).

Songar, A., Balçioğlu, İ., Kocabaşoğlu, N., Psikoaktif ilaçlar-Laktasyon ve gebelik, Perinatoloji dergisi 1: 178-181 (1993).

Soykan, A, Kumbasar, H., Kronik Ağrı tedavisinde Psikiyatrik yaklaşımlar, Klinik Psikiyatri Dergisi, cilt: 2, sayı:2 (1999).

Staack, R.F., Maurer, H.H., Metabolism of designer drugs of abuse. Curr Drug Metab; 6(3), 259-274 (2005).

Staack, R.F., Paul, L.D., Schmid, D., Roider, G., Rolf, B., Proof of a 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP) intake—Use as adulterant of cocaine resulting in drug–drug interactions?, Journal of Chromatography B 855, 127-133 (2007).

Stanaszek, R., and Zuba, D., “1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) – A new designer drug that is still a legal substance”, Problems of Forensic Sciences, LXVI, 220–228 (2006).

Stephanie, A., Rochelle, F., Rochelle, G., Termal degradation of piperazine and its structural analogs, Energy Procedia; 4, 43-50 (2011).

Sütekin, E., Çeneler ve yüz bölgesi ağrıları (2005).

Şahin, Ş., Ağrı ve cinsiyet, Ağrı; 11:4 (1999).

Şahin, Ş., Ağrı ve cinsiyet, Ağrı; 16:2 (2004).

Şahin, Ş., Kronik ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar, Klinik, 141-216 (2007).

Şüküroğlu, M., Ergün Çalışkan, B., Ünlü, S., Şahin, M.F., Küpeli, E., Synthesis, Analgesic, and anti-inflammatory activities of [6-3,5-Dimethyl-4-Chloropyrazole-1-yl]-3(2H)-Pyridazinon-2-yl]Acetamides, Arch. Pharm. Res. Vol. 28, No:5, 509-517 (2005).

Talu, G.K., Nöropatik Ağrı, Erdine, S. (editör)., Ağrı, 2. Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 368-374 (2002).

Tamer, G.S., Tamer, Y., Olgu sunumu: Ascariasis'e bağlı intestinal obstrüksiyon, Türkiye parazitoloji dergisi, 33 (2): 185-187 (2009).

Testa, B., Crivori, P., Reist, M., Carrupt, P. A., The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples, Perspect Drug Discov. Des., 19, 179-211 (2000).

The MAK collection for occupational health and safety published online, Wiley online library, Vol:9, pp 303-313, 31 Jan (2012).

Tillman, D.B., Treede, R.D., Meyer, R.A., Campbell, JN. Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. J Physiol; 485: 767-774 (1995).

Tjølsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H., Hole, K., The formalin test: an evaluation of the method, Pain, 51 (1), 5-17 (1992).

Topçuoğlu, V., Karabekiroğlu, A., Yazgan, Ç., Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları, Anadolu psikiyatri dergisi; 6, 197-205 (2005).

Tosun, A.U., Çakır, B., Önkol, T., Doğruer, D.S., Akkurt, Y., Kozanoğlu, D., 3(2H)-Pridazinon-2-alkonoik asit ve amit türevlerinin sentezi ve antinosiseptif etkilerinin araştırılması, Proje no: SBAG-AYD-289, Ankara, Mayıs (2001).

Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N., Campbell, J.N., Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 483: 747-758 (1995).

Tuğlular, I., Katırcıoğlu, K., Kronik ağrı tedavisinde opioidlere bağımlılık sorunu, *Ağrı dergisi*, Cilt:6, Sayı:2 (1994).

Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (TARD), Anestezi Uygulama Kılavuzları, Postoperatif, Ağrı Tedavisi; 3 – 6, Mart (2006).

Türkoğlu, M., Ağrı tanımlaması ve ölçümü, *Ağrı ve Tedavisi*, Yapım Matbaacılık , İzmir, 19-28 (1993).

Tütüncü, R., Günay, H., Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon, *Dicle Tıp Dergisi*; 38 (2): 257-262 (2011).

Uludağ, B., Ağrı hafızası, *Ağrı*; 17:4 (2005).

Uğurlu, A. G., Aslan Eti, F., Ağrı geçirirmede kullanılan geleneksel yöntemler, *Ağrı*, 15:4 (2003).

Uyar, M., Çocuklarda ağrı değerlendirme yöntemleri, *Ağrı*; 16:1 (2004).

Uzbay, T., Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri, Ankara, Çizgi tıp yayınevi; 139-45 (2004).

Ünalın, P.C., Uzuner, A., Çiftçili, S., Akman, M., Apaydın, K.Ç., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğinin Sağlık Hizmeti Sunduğu Aileler, *Marmara Medical Journal*, 22 (2), 90-96 (2009).

Valentine, C.C., Hoffner, R.J., Henderson, S.O., Three common presentations of ascariasis infection in an urban emergency department, *The journal of emergency medicine*, Vol.20, No.2, 135-139 (2001).

Wang, LX, Wang, Z., Animal and cellular models of chronic pain. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55: 949–965 (2003).

Wild, K.D., McCormick, J., Bilsky, E.J., Vanderah, T., McNutt, R.W., Chang, K.J., Porreca, F., Antinociceptive actions of BW373U86 in the mouse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267 (2), 858-865 (1993).

Wilkins, C., Sweetsur, P., The impact of the prohibition of benzylpiperazine (BZP) 'legal highs' on the prevalence of BZP, new legal highs and other drug use in New Zealand, *Drug and Alcohol Dependence*; 127, 72–80 (2013).

Wong, C.H, Day, P., Yarmush, J., Wu, W., Zbuzek, U.K., Nifedipine induced analgesic after epidural injections in rats, *Anesth. Anal.*, 79 (2), 303-306 (1994).

Wood, D.M., Dargan, P.I., Button, J., Holt, D.W., Ovaska, H., Ramsey, J., Jones, A.L., Collapse, reported seizure and an unexpected pill. *Lancet*; 369(9571):1490 (2007).

Woolfe, G., McDonald, A.D., The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol), *JPET.*, 80, 300-307 (1944).

Xiong, Y., Zhao, X., Sun, Q., Li, R., Li, C., Ye, J., Antinociceptive mechanism of the spirocyclopiperazinium compound LXM-10 in mice and rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 95 (2), 192-197 (2010).

Xu, Y., Lu, Z., Characterization of inward-rectifier K⁺ channel inhibition by antiarrhythmic piperazine, *Biochemistry*, 43, 15577-15583 (2004).

Yaksh, T.L., Hammond, D.L., Peripheral and central substrates in the rostral transmission of nociceptive information, *Pain*, 13: 1-85 (1982).

Yeomans, D.C., Pirec, V., Proudfit, H.K., Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: behavioral evidence. *Pain* 68: 133-140 (1996).

Yereli, K., Helmintiasis sağaltımı, *Ankem dergisi* 13 (No.3): 248-251 (1999).

Yeşilada, A., Asal Altıparmak, M.B., Yıldırım, E., Erol, K., Synthesis and investigation of antinociceptive and antidepressant effects of stereoisomers of a new dipeptoid analog of cholecystokinin, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 24(2), 57-64 (2004).

Yıldırım, Y., Gelecek, N., Özcan, A., Altın, Ö., Kılıç, M., Bilgisayar kullananlarda boyun ağrısına etki eden risk faktörleri, *Fizyoterapi rehabilitasyon*; 15(3), 114-119 (2004).

Yonezawa, A., Yoshizumi, M., Ebiko, M., Ise, S., Watanabe, C., Mizoguchi, H., Kimura, Y., Sakurada, S., Ejaculatory response induced by a 5-HT₂ receptor agonist m-CPP in rats: Differential roles of 5-HT₂ receptor subtypes, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; 88, 367-373(2008).

Yücel, A., Akut ağrı fizyolojisi, Hasta kontrollü analjezi (PCA), İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık: 5-19 (1997).

Yücel, A., Nöropatik ağrıda periferik ve santral mekanizmalar, *Ağrı*; 14:17-22 (2002).

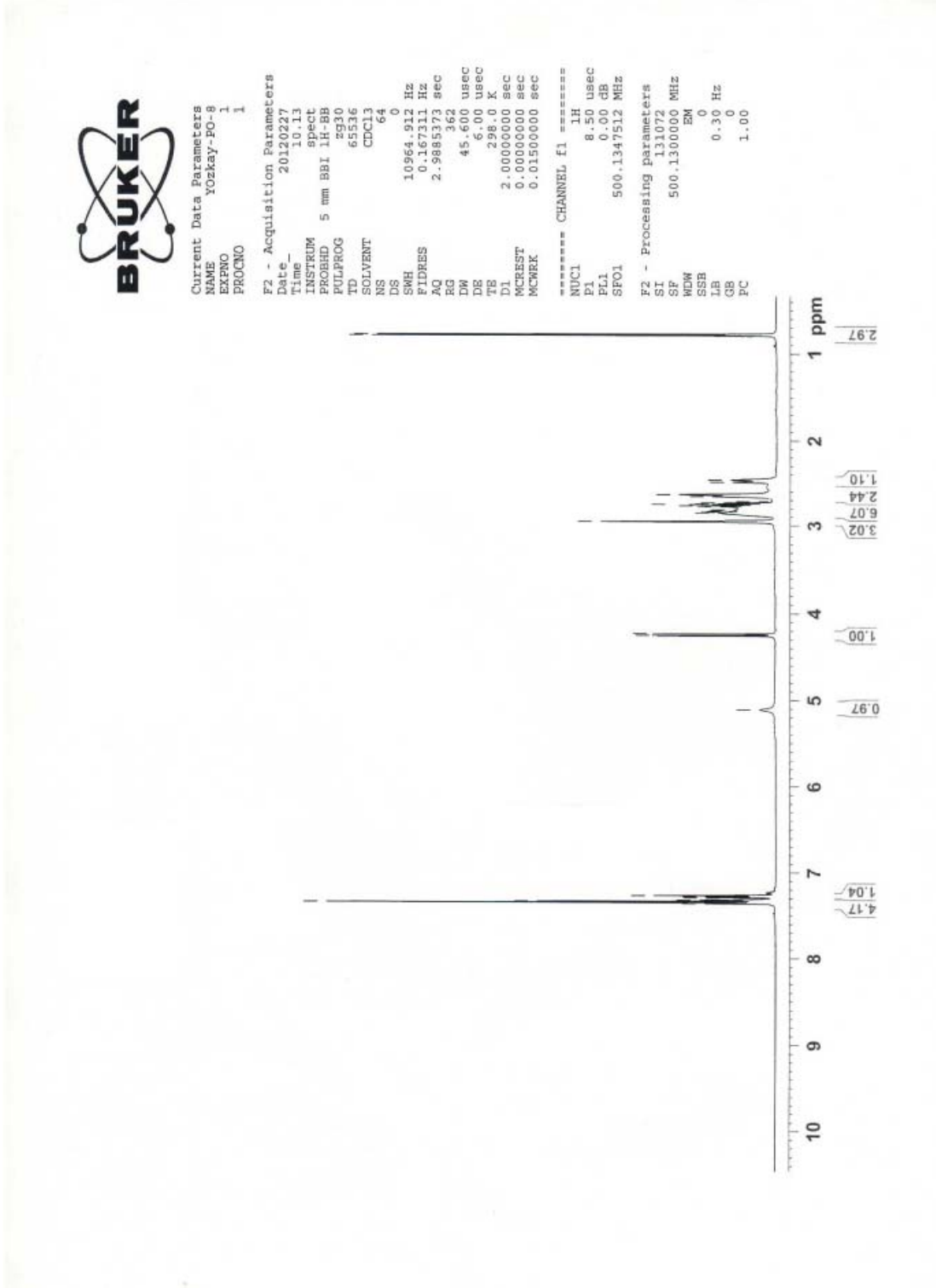
Yücel, A., Özyalçın, S., Çocukluk çağında ağrı; 17-19 (2002).

Yücel, B., Kronik ağrı – ruhsal etkileşim: çok konuşulan az sorgulanan bağlantı, *Ağrı*; 15:1 (2003).

Yüksel, N., Paroksetinin nörofizyolojik etkileri ve klinik farmakolojisi, *Klinik Psikiyatri*;10(Ek 1):9-16 (2007).

EKLER

Ek-1. C1 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Ek-2. C2 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu

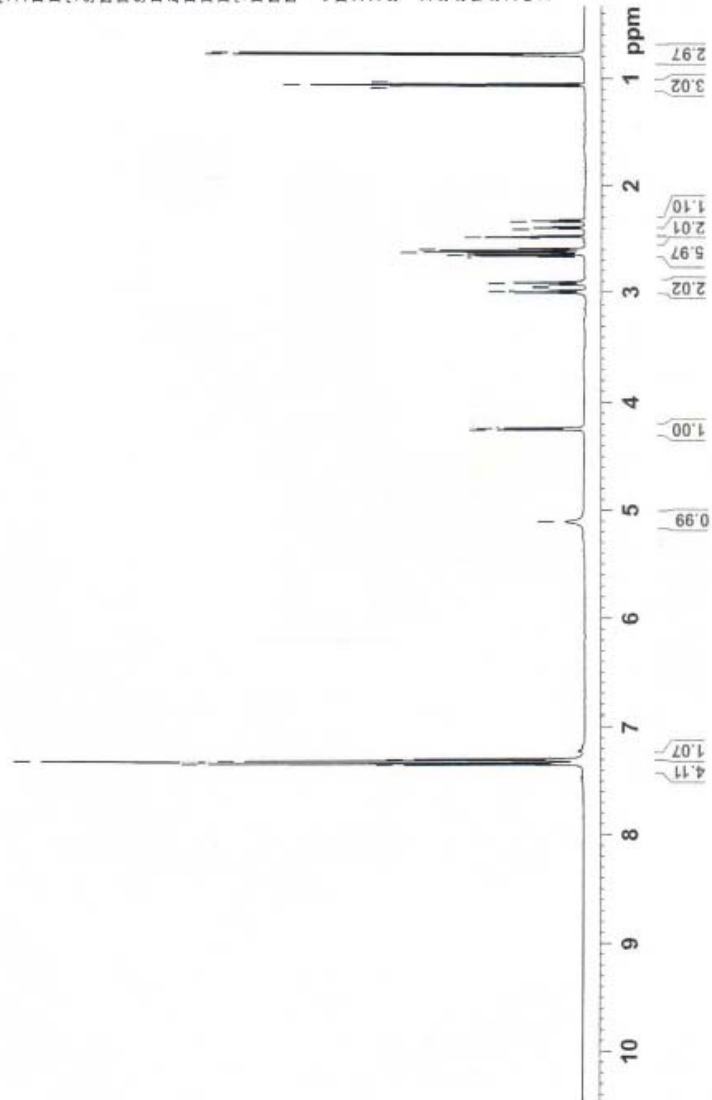


Current Data Parameters
NAME Yozkay-FO-9
EXPNO 1
PROCNO 1

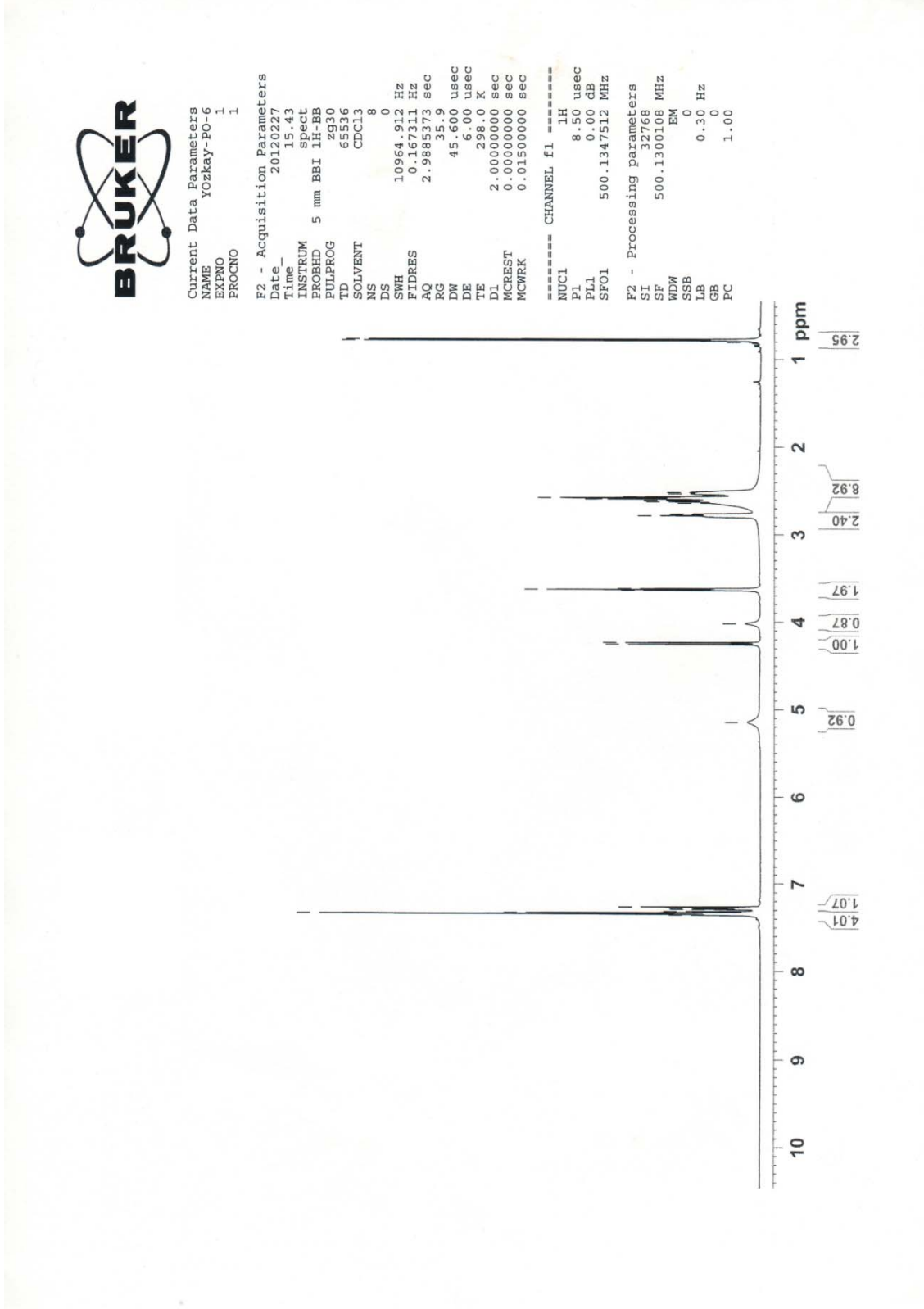
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120227
Time 13.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 161.3
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

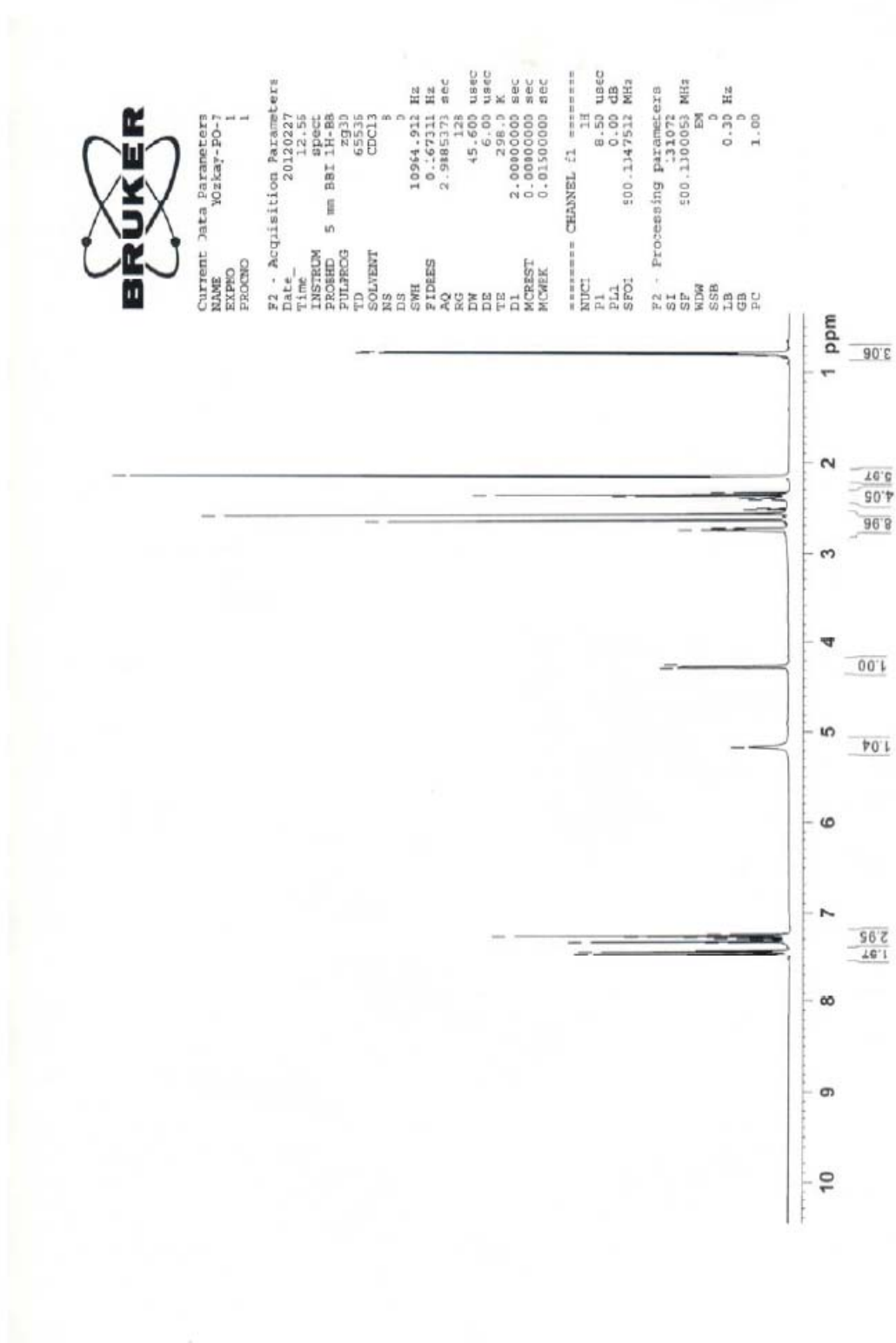
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300053 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



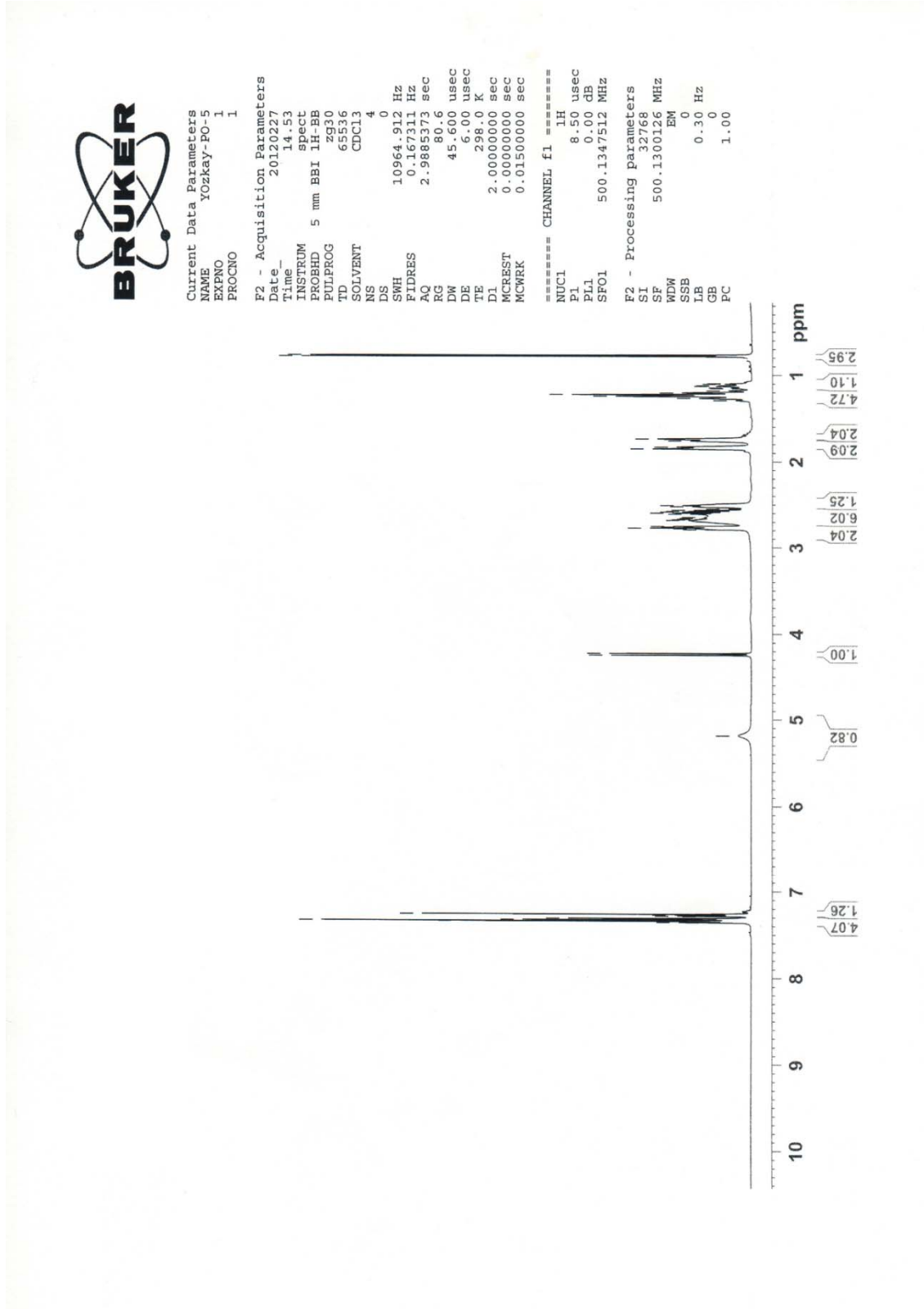
Ek-3. C3 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



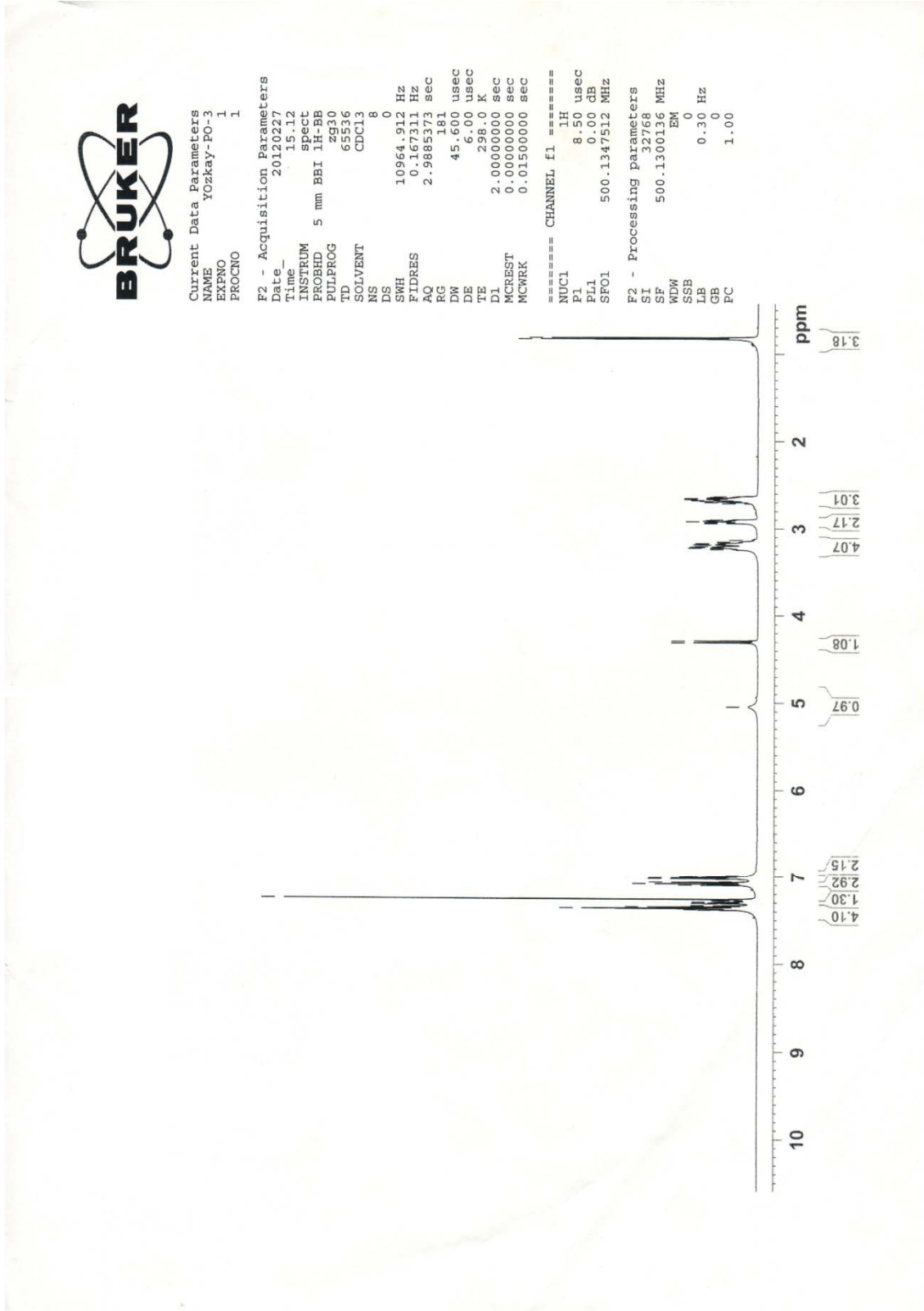
Ek-4. C4 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



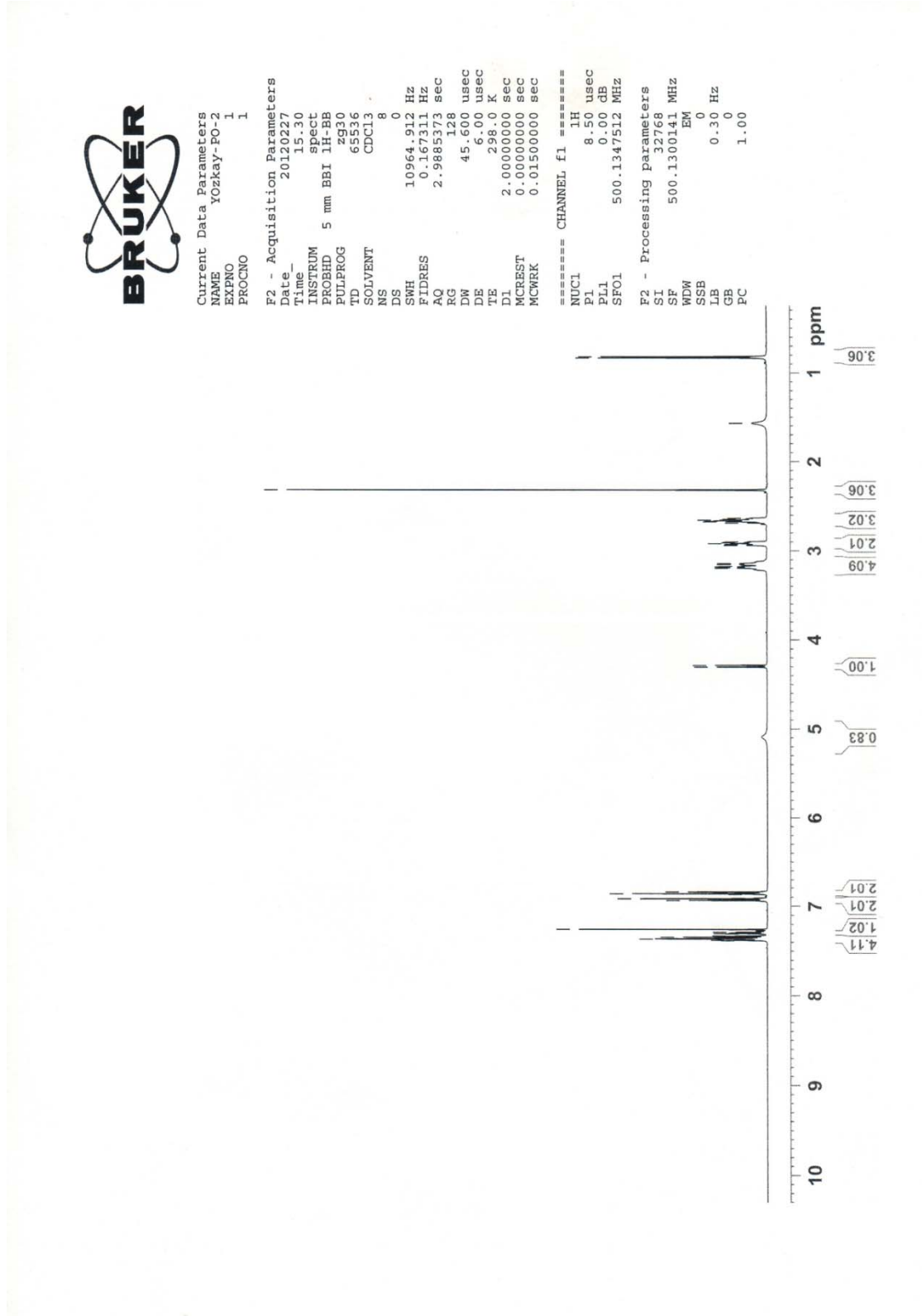
Ek-5. C5 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



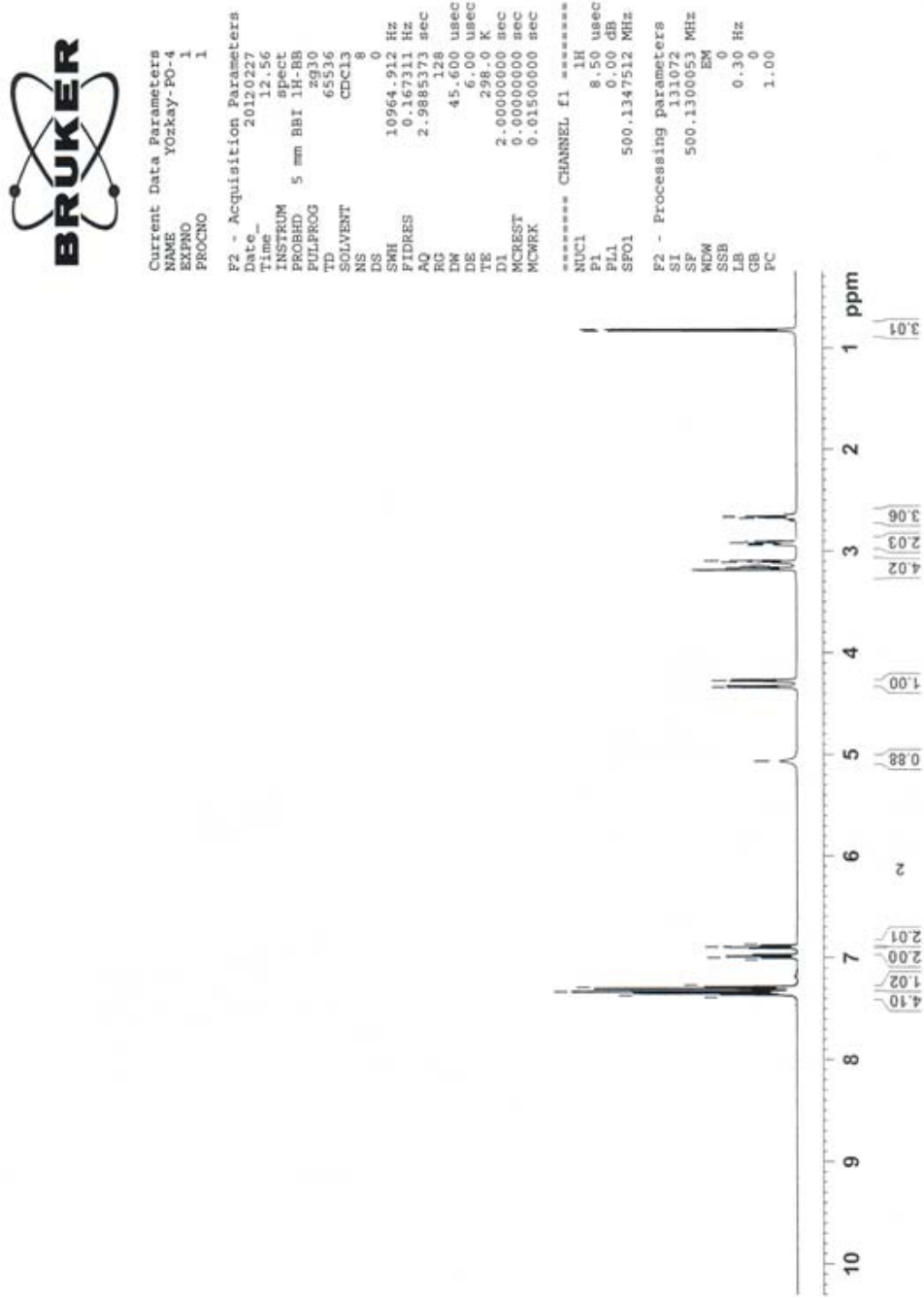
Ek-6. C6 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



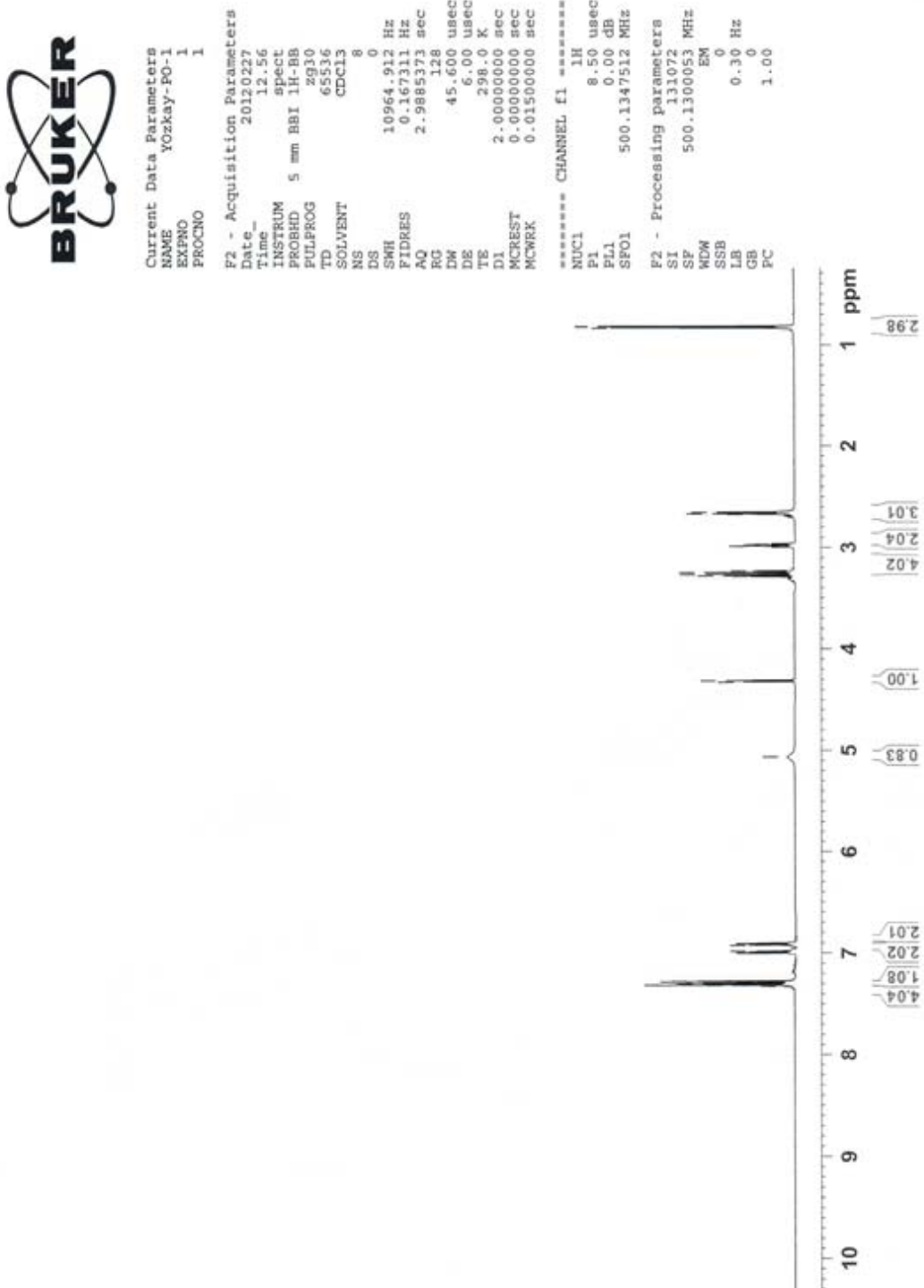
Ek-7. C7 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



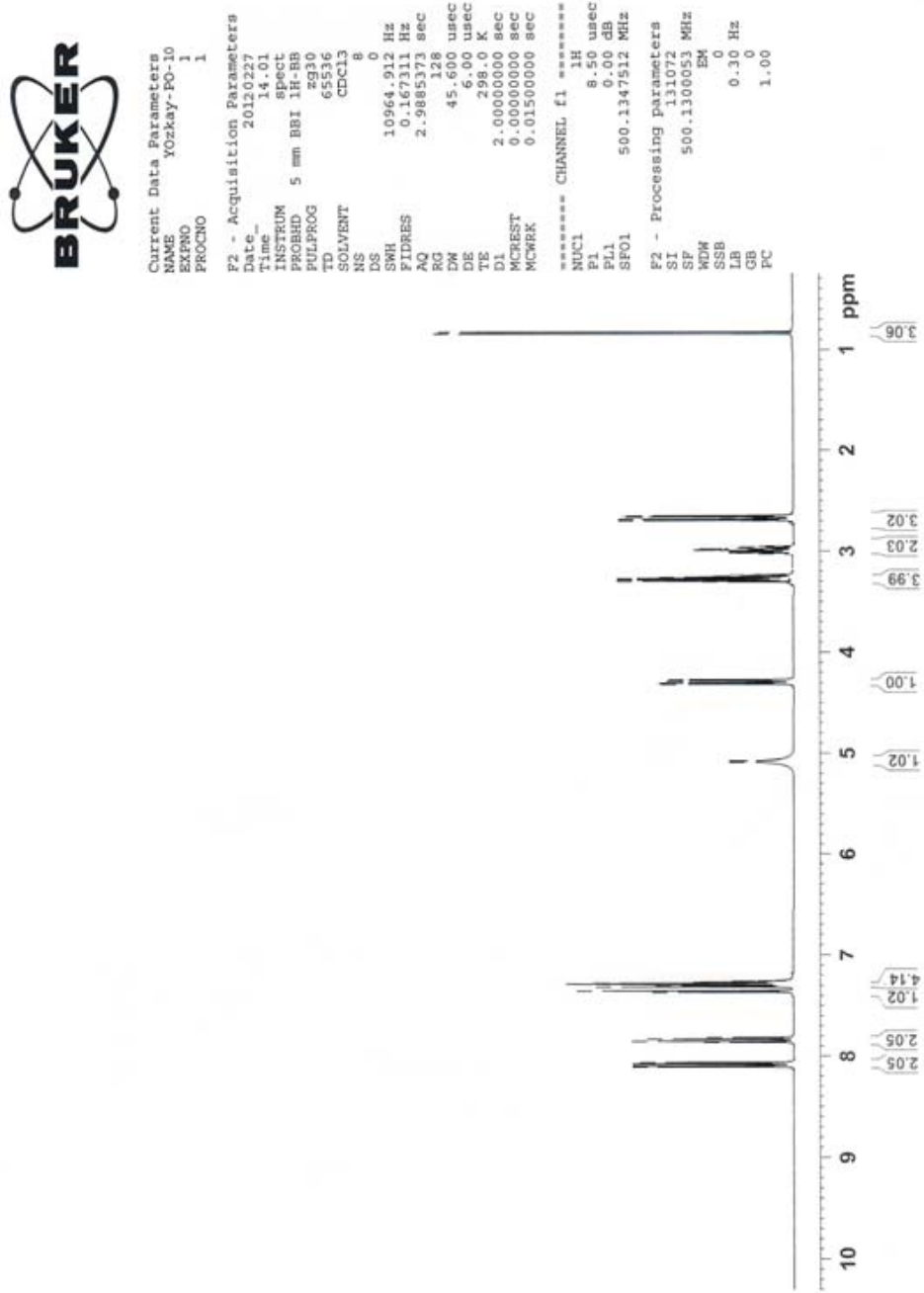
Ek-8. C8 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



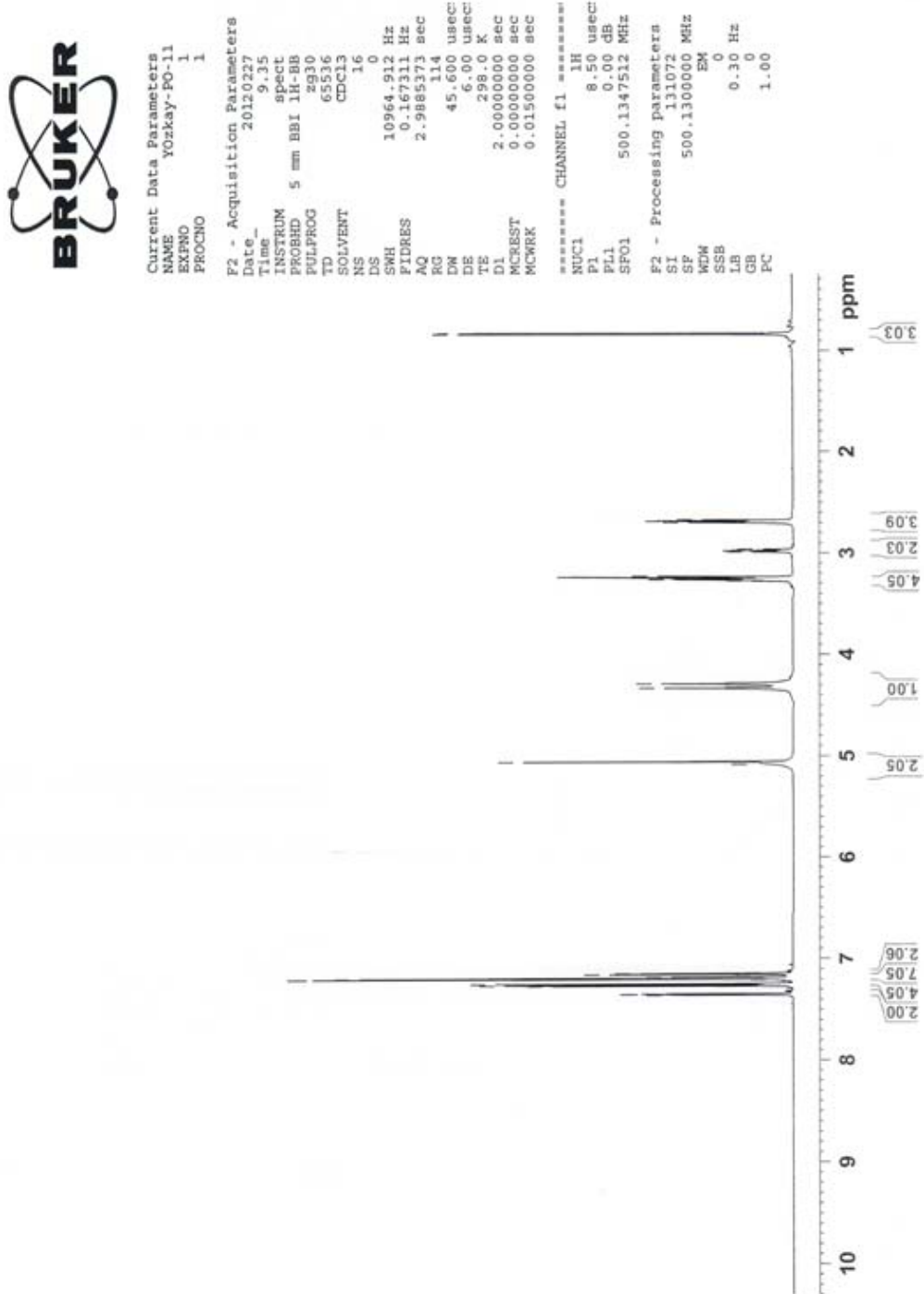
Ek-9. C9 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Ek-10. C10 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Ek-11. C11 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



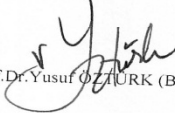
Ek-12. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

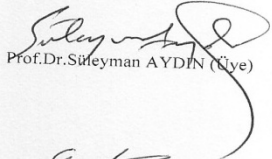
 **T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ**

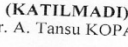
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

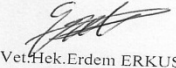
TOPLANTI TARİHİ : 14.05.2013
TOPLANTI SAYISI : 35
DOSYA KAYIT NUMARASI : 13-6
KARAR NUMARASI : 2013-6
ARAŞTIRMACILAR : Yard.Doç.Dr. Ümide Demir ÖZKAY Yard.Doç.Dr. Yusuf ÖZKAY
Bürge DOĞRUER
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Balb/C 294

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Yrd.Doç.Dr. Ümide Demir ÖZKAY ' ın araştırma yürüttüğü olduğu 13-6 kayıt numaralı ve " **Bazı Piperazin Alkanol Türevi Bileşiklerin Antinosisepatif Etkilerinin** " konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

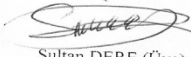

Prof.Dr.Yusuf ÖZKAY (Başkan)


Prof.Dr.Süleyman AYDIN (Üye)


(KATILMADI)
Doç.Dr. A. Tansu KOPARAL (Üye)

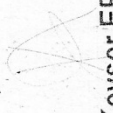

Vet.Hek.Erdem ERKUŞ (Üye)


Yrd.Doç.Dr.Selçuk CANBEK (Üye)


Sultan DERE (Üye)

Anadolu Üniversitesi, Yunusemre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
e-posta: hayvanevi@anadolu.edu.tr Tel:0.222.3350580/ 3788

Ek-13. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

	HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI Sayın Bürge DOĞRUER Belge No: 22 - 11 02 – 13 Mayıs 2011 tarihleri arasında düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili Eğitim Programı” teorik ve pratik uygulamalarına katılarak başarıyla tamamlamıştır. Prof.Dr. Kevser EROL Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı  Prof. Dr. Fazıl TEKİN Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörü 
--	--