

**T.C.
ESKİEHİR OSMANGAZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT CURCUM N UYGULAMASININ FARELERDE
ANTİNOSEPTİK ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TRAMADOL İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem TÜRKCAN ACAR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT CURCUM N UYGULAMASININ FARELERDE
ANTİNOZİPİTİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TRAMADOL İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem TÜRKCAN ACAR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayten BİLİR**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİEHİR OSMANGAZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özlem TÜRKCAN ACAR'a ait "Akut cerrahinin uygulamasının farelerde antinosiseptif etkinliğinin değerlendirilmesi ve tramadol ile karşılaştırılması" adlı çalışmamız tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 04/02/2013

Jüri Başkanı	Doç.Dr. Ayten BİLİR Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Prof. Dr. Birgül YELKEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Doç. Dr. Serdar EKEMEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAKAR
Dekan

TE EKKÜR

Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında 2008 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık e itimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yeti memiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERD ' ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU' ya, Prof. Dr. Yılmaz ENTÜRK' e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ' e, Prof. Dr. Birgül YELKEN' e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN' e, Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇET NKAYA' ya, te ekkür ederim. Tezimin yürütülmesinde katkıda bulunan ve bana yol gösteren Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı Ö retim Üyesi Sayın Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ' a ve bana fare ve malzeme teminimde yardımcı olan, laboratuvar çalı maları esnasında ve sonrasında da yardımlarını esirgemeyen Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Ö retim Üyesi Sayın Uzm. Dr. Bilgin KAYGISIZ' a te ekkürlerimi sunarım. Son olarak bu çalı manın yapılmasında bana güvenen, desteklerini esirgemeyen ve sonuna kadar yanımda olan tez danı man hocam Sayın Doç. Dr. Ayten B L R' e te ekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Türkcan Acar, Ö. Akut curcumin uygulamasının farelerde antinoseptif etkinli inin de erlendirilmesi ve tramadol ile kar ıla tırılması. Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eski ehir, 2013. Bu çalı manın amacı curcuminin farelerdeki antinoseptif etkinli inin ara tırılması ve olası etkilerde nitretrjik, narkotik, serotoninergic ve NMDA yolaklarının rolünün incelenmesidir. Çalı ma, Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı hayvan laboratuvarında 25-35 gram arası *Mus musculus*, swiss-albino erkek cinsi 80 fare üzerinde yapıldı. Fareler rastgele 8'er adet fare içeren 10 gruba ayrıldı ve gruplar kontrol (dimetilsülfoksit), tramadol 50 mg/kg, curcumin 50 mg/kg, curcumin 100 mg/kg, curcumin 200 mg/kg ve curcumin 200 mg/kg ile kombine gruplar L-NAME 100 mg/kg, L-arginin 100 mg/kg, ketamin 10 mg/kg, nalokson 1 mg/kg ve siproheptadin 50 mcg/kg olarak ayrıldı. 10 grubun tamamına da asetik asit uygulaması yapıldı. Her gruba *tail clip*, *tail flick* ve *hot plate* testleri yapıldı ve nosisepsiyon latens süreleri tespit edildi. Asetik asite ba lı kıvranma sayıları belirlendi. Santral nosiseptif a rı e i ini de erlendiren *tail clip*, *tail flick* ve *hot plate* testlerinde curcuminin tek ba ına uygulandı ı gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanamadı. Asetik asit ile kıvranma testinde ise curcuminin artan dozlarında kıvranma sayıları kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı. Tramadol, *hot plate* testinde kontrol grubuna göre latens süresini anlamlı derece uzattı. Asetik asit ile kıvranma testinde ise tramadol ile anlamlı farklılık bulunamadı. Sonuç olarak curcuminin santral düzeyde nosiseptif etkisini olmadı ı, periferik nosiseptif etkinli inin ise doz ba ımlı olarak arttı ı kanaatine vardık. Tramadolla kar ıla tırınca ise curcuminin periferik antinoseptif etkinli inin daha fazla oldu u görü ündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Curcumin, tramadol, santral nosisepsiyon, periferik nosisepsiyon

ABSTRACT

Turkcan Acar, O. The evaluation of antinociceptive efficiency of acute curcumin application on mice and comparison with tramadol. Eski ehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Medical Specialization Thesis, Eski ehir, 2013. The aim of this study is to evaluate the antinociceptive efficiency of curcumin on mice and if efficiency exists, to examine the role of nitric oxide, narcotic, serotonergic and NMDA pathways on this effects. The study was performed on 80 mice which were *Mus musculus*, swiss-albino male mice and between 25-35 grams, in Eski ehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pharmacology animal laboratory. Mice were randomly divided into 10 groups, each including 8 mice. The groups were separated as following: control (dimethyl sulfoxide), tramadol 50 mg/kg, curcumin 50 mg/kg, curcumin 100 mg/kg, curcumin 200 mg/kg and groups combined with 200 mg/kg are L-Name 100 mg/kg, L-arginine 100 mg/kg, ketamine 10 mg/kg, naloxone 1 mg/kg and cyproheptadine 50 µg/kg. Acetic acid was applied to all groups. Apart from that, tail clip, tail flick and hot plate tests were performed on each group and nociception latency time were detected. Number of writhings due to acetic acid was determined. Tail clip, tail flick and hot plate tests evaluate central nociceptive pain threshold and no significant difference was detected between the groups curcumin was applied singly and control group. In the acetic acid writhing test, number of writhings in increasing doses of curcumin was significantly decreased when compared with control group. In the hot plate test, tramadol significantly prolonged latency time than the control group. In acetic acid writhing test, we did not find a significant difference with tramadol. As a result, we concluded that curcumin has no nociceptive effects in central level and its peripheric nociceptive efficiency increases with depending on dose. When compared with tramadol, we believe that curcumin's peripheric antinociceptive efficiency is higher.

Key Words: Curcumin, tramadol, central nociception, peripheric nociception

Ç NDEK LER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TE EKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
Ç NDEK LER	vii
S MGELER VE KISALTMALAR D Z N	viii
EK LLER D Z N	x
TABLolar D Z N	xi
1. G R	1
2. GENEL B LG LER	3
2.1. A rının Tanımı, Terminolojisi ve Sınıflandırılması	3
2.2. Akut A rının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	6
2.3. Nitrik Oksit ve A rı	14
2.4. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	15
2.5. Supraspinal Merkezler, Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks	17
2.6. A rı Algılamasında nici Sistemlerin Düzenleyici Rolü	18
2.7. Tramadol	20
2.8. Siproheptadin	21
2.9. Ketamin	21
2.10. Nalokson	22
2.11. Curcumin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.2. Deneyde Kullanılan A rı Modelleri	29
3.3. Deneyin Yapılı ı	31
3.4. Verilerin istatistiksel Analizi	34
4.BULGULAR	35
5.TARTI MA	43
6.SONUÇ VE ÖNER LER	51
KAYNAKLAR	52

S İMGELER VE KISALTMALAR

AMPA	-amino-3-hydroxy-mthylisoxazole-4 propionic acid
Ark	Arkada ları
ATP	Adenozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CGRP	Calcitonin gene related peptid
Cm	Santimetre
COX-2	Siklooksijenaz 2
DNA	Deoksiribonükleik asit
GABA	Gamma aminobütirik asit
Gr	Gram
HIV	Human immunedefficiency virus
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
IASP	nternational Assosiation for the Study of Pain
iGluRs	yonotrop glutamat reseptörü
ip	nteraperitoneal
K	Potasyum
KA	Kainat
Kg	Kilogram
L-NAME	N-nitro-L-arginin metil ester
L-NMMA	NG-monometil-L-arginin
mg	Miligram
mGluRs	Metabotropik glutamat reseptörü
MPE	Maximum possible effect
Na	Sodyum
NA	Noradrenalin
NARG	Nitro L-arginin
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NGF	Nerve growth factor (Sinir büyüme faktörü)
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz

PAG	Periakvaduktal gri cevher
Pla2	Fosfolipaz A2
SG	Substansiya gelatinosa
SIN-1	3- morpholinosyidroimin
SMT	Spinomezensefalik traktus
Sn	Saniye
SRT	Spinoretiküler traktus
STT	Spinotalamik traktus
TNF-	Tümör nekrozis faktör-alfa
VLO	Ventrolateral orbital korteks
VPL	Ventral posterolateral
VPM	Ventral posteromedial
WDR	Wide dynamic range
5-HT	5-hidroksitriptamim
5-LOX	5-lipooksijenaz
	Delta
	Kappa
μ	Mü
μg	Mikrogram
μm	Mikrometre
°C	Santigrat derece

EK LLER

	Sayfa
2.1. Nosisseptif uyarının üç nöronlu zincirde kortekse kadar iletim yolu	10
2.2. Dorsal boynuza giden primer afferent nöronların organizasyonu	12
2.3. Nosisseptif çıkıcı sistemlerin ematik görünümü	16
2.4. Nosisseptif inisi sistemlerin ematik görünümü	19
2.5. Curcumin (diferuloylmethane)	23
3.1. <i>Tail clip</i> testi ve <i>bulldog</i> klemp	29
3.2. <i>Tail flick</i> testi	30
3.3. <i>Hot plate</i> testi	31
4.1. <i>Tail clip</i> testi % MPE grafi i	36
4.2. <i>Tail flick</i> testi % MPE grafi i	37
4.3. <i>Hot plate</i> testi % MPE grafi i	39
4.4. İlk beş grubun karşılaştırılması	40
4.5. Tüm grupların karşılaştırılması	40
4.6. Kıvrınma testi grafi i	42

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. A rı terminolojisi	3
2.2. A rı sınıflaması	4
2.3. Periferik sinir liflerinin klasifikasyonu	7
3.1. Deney grupları ve metod	28
4.1. <i>Tail clip</i> % MPE ölçümüne ili kin tanımsal bulgular	35
4.2. <i>Hot plate</i> % MPE ölçümüne ili kin tanımsal bulgular	38
4.3. Kıvrınma testi ölçümüne ili kin tanımsal bulgular	41

1. G R

Günümüzde en çok korktuumuz duygulardan birisi ağrı duygusudur. Çoğumuzun ağrı hastalığından daha çok hastalığın meydana getirebileceği ağrıdan çekinir. Hipokrat tarafından da benimsenmiş olan latince ‘Sedare dolorem opus divinum’ deyimini ‘Ağrıyı dindirmek ilahi bir sanattır’ anlamına gelmektedir. Bu söz hekimlerin tarih boyunca ağrıyı dindirmek amacıyla birçok ilaç ve metod geliştirmeye çalışmasını açıklamaktadır (1). Bu amaçla farmakolojik ya da nonfarmakolojik çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu kadar çok ilaca, girişimsel yöntem ya da destek tedavilerine rağmen modern tıp ağrı ve acı karşısında yetersiz kalabilmektedir. Bundan dolayıdır ki günümüzde yeni ve güçlü ağrı kesiciler keşfetmek ve bunları analjezikler listesine kazandırmak amacıyla dünya çapında birçok çalışma yürütülmektedir.

İncelenen yeni maddelerden birisi de ‘curcumin’dir. Zingiberaceae familyasından *Curcuma longa* olarak bilinen bitkiden üretilen etken maddedir (2). *Curcuma longa* ülkemizde hint safranı, zerdeçal olarak da bilinir. Daha çok güney ve güneydoğu tropikal Asya’da yetişir. O bölgede diyetle baharat olarak tüketilmesi dışında yerel hint tıbbında da pek çok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır (3).

Son yıllarda curcumin ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sadece analjezik özelliği ile ilgili değildir. Yürütülen çalışmalar analjezik özelliği dışında antiinflamatuar, antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antilipidemik, epitelizan özelliklerini vurgulamaktadır (2).

Birçok sınıflaması yapılmış olan ağrının esas olarak iki komponenti vardır. Bunlar nöropatik ve nosiseptif ağrıdır. Sinir sistemindeki bir lezyon ya da disfonksiyon ile ilişkili ağrıya nöropatik ağrı (4); doku hasarı sonucu oluşan uyarıların dokulardaki spesifik ağrı reseptörlerini aktive etmesi sonucu oluşan ağrıya nosiseptif ağrı adı verilir (5).

Hayvanlarda uygulanmak amacıyla çeşitli nosiseptif ağrı modelleri geliştirilmiştir. Farelerde en çok kullanılan ağrı modellerden bazıları *tail clip*, *tail flick*, *hot-cold plate* modelleri ile asetik asit ile kıvrınma testidir (6). Curcumin son zamanlarda ayrıntılı olarak araştırılmaya başlanmış bir madde olduğu için çalışmamızda bu ağrı modellerini kullanmayı uygun gördük.

Çalı mamızda curcuminin kanıtlanmı antioksidan, antitümörel, antimikrobiyal, antiinflamatuvar özelliklerinin yanında, nosiseptif a rı üzerine olan etkinli ini ara tırmayı ve olası etkisini tramadolle kar ıla tırmayı planladık.

2.GENEL B LG LER

2.1. A rının Tanımı, Terminolojisi ve Sınıflandırılması

A rı, Uluslararası A rı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain - IASP) tarafından, 'direkt bir doku hasarı ya da potansiyel bir hasarla ilişkili olarak hissedilen hoş olmayan duyu ya da duygusal deneyim' olarak tanımlanmıştır. Tanıma göre a rı öznel ve çok boyutludur (7).

A rı, koruyucu, uyarıcı ve haber vericidir. Hem tehlikeyi haber verir, hem de tehlikeyi önleyecek yolları bulması için, canlıyı uyarır (8). A rı, farklı semptomlar eli inde karımıza negatif ya da pozitif bulgularla çıkabilir. Nörolojik semptomlar a rıya e lik ederek farklı klinik tablolar oluşturur. Bu semptomları açıklayabilmek amacıyla a rı terminolojisi geliştirilmiştir. Tablo 2.1'de a rı ile ilgili bazı terimler belirtilmiştir (9-12).

Tablo 2.1. A rı terminolojisi

<p>Allodini: A rılı olmaması gereken dokunmayı a rı olarak algılama.</p> <p>Analjezi: A rılı stimülasyonun olu turduğu a rı duygusunun olmaması.</p> <p>Anesthesia dolorosa: Duyu kaybı olan bir anestetik bölge veya alanda olu an a rı.</p> <p>Kozalji: Periferik sinirdeki travmatik bir lezyondan sonra devam eden yanıcı a rı.</p> <p>Santral a rı: Bir santral sinir sistemi lezyonu ile birlikte olan a rı.</p> <p>Disestezi: Uyarı ile ya da uyarı olmadan meydana gelen hoş olmayan anormal duyu.</p> <p>Parestezi: Belirli bir bölgede, bir uyarı olmadan, spontan olarak i nelenme, karıncalanma veya uyu ma hissedilmesidir.</p> <p>Hiperaleji: A rılı ve zararlı stimülusa karşı duyarlılı ın ve cevabın artması.</p> <p>Hiperestezi: A rılı stimülasyona duyarlılığın artması.</p> <p>Hiperpati: Hiperaleji, allodini, hiperestezi ve aşırı reaksiyonla karakterize, uyarı kesildikten sonra da duyunun devam etti i a rılı sendrom .</p> <p>Hipoaleji: A rılı stimülusa duyarlılığın ve cevabın azalması.</p> <p>Hipoestezi: Stimülasyona karşı duyarlılığın azalması.</p> <p>Nöralji: Bir sinirin da ılım alanında görülen, tekrarlayıcı, iddetli ve genelde ilgili dermatomun uyarılması ile ba layan a rıdır.</p> <p>Nörit(is): Sinir enflamasyonu.</p> <p>Nöropati : Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk</p> <p>Nosiseptör: A rılı veya potansiyel olarak a rılı stimülusa karşı duyarlı spesifik reseptör.</p> <p>A rı e i i: Ki ide a rıya neden olan en küçük stimulusun iddeti.</p> <p>A rı tolerans seviyesi: Ki inin tolere etmeye hazır oldu u, a rıya neden olan en büyük stimulus.</p>

A rı çe itli ekillerde sınıflandırılabilir. En sık kullanılan sınıflandırma Tablo 2.2’de gösterilmiştir. Tabloya göre a rı dört sınıfa ayrılmaktadır (7).

Tablo 2.2. A rı Sınıflaması.

<p>1. Nörolojik mekanizma</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Nosiseptif b. Somatik c. Visseral d. Nöropatik <ul style="list-style-type: none"> i. Nöropatik ii. Merkezi iii. Periferik e. Psikojenik <p>2. Süreye ba lı</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Akut b. Kronik <p>3. Etyolojik</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Kansere ba lı b. Postherpetik nevralji c. Orak hücre anemisine ba lı d. Artrit ba lı <p>4. Bölgesel a rı</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ba a rı b. Yüz a rı c. Bel a rı d. Pelvik a rı
--

2.1.1. Nosiseptif A rı

Doku hasarı sonucu salınan medyatörlerin özel sinir uçlarını uyarmasıyla meydana gelen a rıdır (13). Bu özelle mi sinir uçlarına ‘nosiseptör’ adı verilir. Uyarılar medulla spinalise, talamusa ve oradan da serebral kortekse iletilir (7,14). Nosiseptif sınıflama somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır. Aralarındaki fark ise somatik a rının duyuşal lifler ile, visseral a rının ise sempatik lifler ile ta nmasıdır (7).

2.1.2. Visseral A rı

Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı ve/veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak olur (9). Visseral ağrının en önemli özelliği ağızda verilmidir (15).

- 1) Her organdan kaynaklanmaz. Örneğin karaciğer, böbrek, akciğer parankimi ağrıya duyarlı değildir.
- 2) Her zaman doku hasarı ile ilişkili değildir.
- 3) Yaygındır ve lokalizasyonu kolay değildir.
- 4) Başka yerlere yayılabilir.
- 5) Motor ve bulantı, kusma, kan basıncı, kalp hızında değişiklikler gibi otonom reflekslerle ilişkiler eder.

2.1.3. Somatik A rı

Yüzeysel ve derin ağrı olarak ikiye ayrılır.

1) Yüzeysel somatik ağrı: Cilt, cilt altı dokular ve muköz membranlardan kaynaklanır. İyi lokalize edilir. Keskin ve batıcı tarzdadır.

2) Derin somatik ağrı: Eklem, kemik ve tendonlardan kaynaklanır. Künt ve sızlama şeklindedir. Lokalizasyonu zordur (9,13).

2.1.4. Nöropatik A rı

Nonnosiseptif ağrı için en yaygın kullanılan terimdir. Nörolojik bir yapının ve/veya ilevinin de işlevi ile ortaya çıkan bir ağrı tipidir ve bu ağrı tipinde sürekli bir nosiseptif uyarı bulunmamaktadır (7). Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği, nöropatik ağrıyı santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu veya primer lezyonun bağlılığı veya neden olduğu ağrı olarak tanımlamıştır (16,17). Hasardan ya da iddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve hatta zaman içerisinde iddetlenebilir (18).

Nöropatik ağrılı hastalar klinikte farklı semptomlar sergilerler. Semptomlar negatif ve pozitif semptomlar olarak ikiye ayrılır. Negatif semptomlar, hipoestezi, hipoaljezi, termohipoestezi, pozitif semptomlar ise parestezi, elektrik çarpması, keskin ağrı ve yamıca ağrıdır (19).

2.1.5. Psikojenik Ağrı

Anksiyete ve depresyon gibi psikojenik sorunlarda, doku hasarı var mı gibi algılamamanın olduğu ağrı çeşididir (14). Bu tanıyı koymadan önce tüm somatik patolojiler dışlanmalı ve hasta deneyimli bir psikiyatristin kontrolünden geçmelidir (7).

2.1.6. Akut Ağrı

Akut ağrı, travma, cerrahi, akut hastalığa eşlik eden kimyasal ya da mekanotermal stimuluslara gösterilen fizyolojik cevap olarak tanımlanır (20). Ba langıcı anidir ve hemen her zaman nosiseptif niteliktedir. Doku hasarıyla beraber, iyileşme süresince giderek azalır ve kaybolur. Ağrıya sebebiyet veren hasar ile arasında, yer, şiddet ve zaman açısından yakın ilişki vardır (14). Ağrıya yanıt, kişiden kişiye ve hatta aynı kişide, farklı zamanlarda bile değişebilmektedir. Çoğu kendiliğinden ya da tedavi ile birkaç gün ya da hafta içerisinde geçer. Eğer akut ağrı yeterince tedavi edilemezse kronikleşebilir (20,21).

2.1.7. Kronik Ağrı

Tedavi yöntemleri ile ya da doğal yoldan iyileşmeyle çok az değiştirilebilen inatçı ağrıdır (17). Doku hasarı ortadan kalksa bile devam eder. Tedavisi akut ağrıya göre çok daha komplikedir. Çoğu kez nosiseptif niteliktedir ancak nöropatik ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde de olabilir. Psikolojik mekanizmalar ve çevresel faktörler önemli rol oynar (9). Sempatik tonus artışı ve nöroendokrin fonksiyonlardaki artışı belirgindir (14).

2.2. Akut Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

2.2.1. Primer Afferent Nosiseptörler

İngiliz fizyolog Sir Charles Scott ilk kez 1898'de 'nosisepsiyon' kavramını tanımlıdır (22). Doku hasarı sonucu ağrının algılanmasıyla sonlanan kompleks olayların tümüne 'nosisepsiyon' denir (15).

Serbest sinir uçları olan nosiseptörler, noxius uyarıları algılayıp ileten reseptörlerdir (15). Nosisepsiyon terimi Latince kökenli olan 'nosi' kelimesinden

gelmektedir. ‘Nosi’, zarar ve yaralanma anlamına gelir (9). Nosisepsiyonların tamamı a rı olu turur ancak her a rı nosiseptif nitelikte de ildir (9).

Periferik sinirler iletim hızlarına, çaplarına, myelinizasyon derecelerine ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar. Çe itli klasifikasyonlar kullanılır ancak en sık kullanılanı Gasser Erlanger Klasifikasyonudur (Tablo 2.3) (15).

Tablo 2.3. Periferik sinir liflerinin klasifikasyonu (15).

Lif grubu	nnervasyon	Ortalama çap (µm)	Ortalama iletim hızı (m/sn)
Erlanger /Gasser klasifikasyonu (afferent ve efferentler)			
Aα (alfa)	skelet kasında primer kas i ci i (motor)	15 (12-20)	100 (70-120)
Aβ (beta)	Kütanöz doku ve basınç afferentleri	8 (5-15)	50 (30-70)
Aγ (gamma)	Kas i ci i motor	6 (6-8)	20 (15-30)
Aδ (delta)	Mekanoreseptör, nosiseptör	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Sempatik pregangliyonik	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mekanoreseptör, nosiseptör, sempatik postgangliyonik	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

A rı ileten nosiseptörler genel olarak ikiye ayrılırlar (8):

a) Derinin A-delta tipi mekanotermal reseptörler: Bunlar ince miyelinli liflerdir ve uyarı hızları 5-30 metre/saniye’dir. Aktivasyonları keskin, i neleyici ve iyi lokalize edilebilen a rı olu turur (14). Uyarı kar ısında meydana gelen akut nosisepsiyonun hissedilmesinden sorumludur (15). Uyarılma e ikleri somatik mekanoreseptörlerden 5-1000 kat daha fazladır (8).

b) Polimodal C nosiseptörleri: Bu reseptörler iddetli kimyasal, mekanik, sıcak ve so uk uyarımlarla aktive olurlar (15). Miyelinsiz ve ince liflerdir. mpulsları

0,5-2 metre/saniye gibi yava bir hızda iletirler. Yanıcı, künt ve zor lokalize edilen ağrıdan sorumludur (14). Bu ağrıya 'ikinci ağrı' da denir (15).

Bir doku hasarı sonrasında bu sinir uçları, ortaya çıkan bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi, asetil kolin, histamin, hidrojen ve potasyum gibi aljezik maddeler tarafından stimule edilir ve üst merkezlere iletilir. Bu sayede noksiyus uyarı elektriksel enerjiye çevrilir olur (15).

Nosiseptör aktivasyonu süresince başka etkenler de i in içine girmektedir. Doku hasarı, bölgedeki inflamatuvar süreci başlatır ve çeşitli medyatörler salgılanır.

2.2.2. Periferik Sensitizasyon

Periferik sinir lezyonları ile ilgili çeşitli periferik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan en sık üzerinde durulan ise nosiseptif liflerde oluşan spontan anormal aktivitedir (15,19). Hasar gören bölgelerde meydana gelen inflamasyon sonucu makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden salınan medyatörler nosiseptörlerin de arj e i inin düürürler (8). Nosiseptörlerin de arj e i inin dümesine **hiperaljezi** denir (8). Zedelenmiş odakta e i in dümesine **primer hiperaljezi**, odak çevresindeki sağlam dokuda e i in dümesine **sekonder hiperaljezi** denir (8). Nosiseptif uyarı sonucu da P maddesi, nörokinin A, kalsitonin geni ile ili kili peptid (CGRP), bradikinin, noradrenalin ve histamin salınımı olur. Salınan tüm bu maddeler, sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılma de i ikliklerine, damarlarda genişlemeye, plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli medyatörler salgılamasına neden olur. K⁺, serotonin, P maddesi nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar medyatörlerin salgılanması sonucu olarak da yüksek e ikli nosiseptörler uyarılır ve periferik sensitizasyon meydana gelir (23-25).

Nosiseptörlerdeki bu uyarılmaların temelinde membran eksitabilitesini kontrol eden sodyum kanallarının sentez bozukluğu ve disregülasyonu vardır. Analjeziklerin kefindeki hedef nokta da bu sodyum kanalları olmuştur (19).

Periferik sensitizasyonun diğer bir sebebi de sinir hasarı olumuştur. Sinir hasarı sonucu oluşan demiyelinizasyon ektojik de arjlar meydana gelmesine neden olur (18).

2.2.3. Nosisepsiyon A amaları

Nosisepsiyon dört a amadan oluşur (15,23,24):

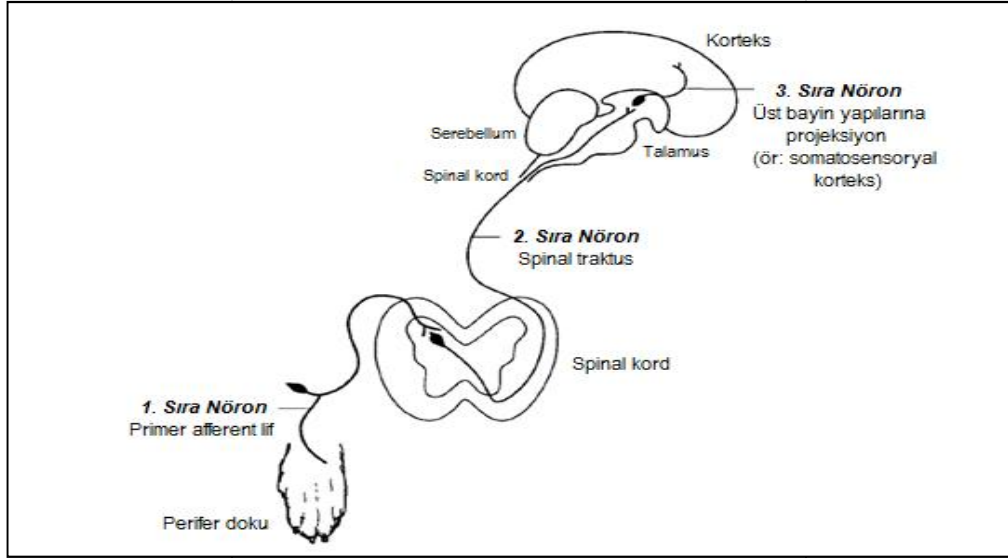
- Transdüksiyon
- Transmisyon
- Modülasyon
- Persepsiyon

Transdüksiyon

Transdüksiyonda bir enerji başka bir enerjiye dönüşür (23). Bu, noxious uyarının elektrik sinyaline çevrilmesi ile olur (15).

Transmisyon

Meydana gelen a rı uyarısının A-delta ve C nosiseptif lifleri ile periferden santrale, daha üst merkezlere iletilmesine transmisyon denir. Bu iletim, üç sinir içeren yolak ile yapılır (Sekil 2.1). Birinci nöron primer afferent nörondur ve bu nöronun gövdesi dorsal kök ganglionunda, aksonlarından biri de innerve ettiği periferik dokuda yer alır. Primer afferent nöronlar spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılırlar. İnce miyelinsiz lifler lateralde, kalın miyelinli lifler medialde toplanırlar (9). Spinal kord seviyesinde ikinci nöron ile sinaps yaparlar. İkinci nöronlar orta hattı geçip karşı taraf spinotalamik traktus ile talamusa kadar giderler. Talamik nukleusta, 2. nöron 3. sıra nöron ile sinaps yaparlar. Üçüncü sıra nöron ise internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteks postsantral girusta sonlanırlar (15,26).



ekil 2.1. Nosiseptif uyarının üç nöronlu zincirde kortekse kadar iletim yolu (36).

Modülasyon

Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle, spinal kord seviyesinde modifiye edilmesidir (14,23). Modülasyonun gerçekleştiği en önemli yer spinal kord dorsal boynuzdur (15). Bu modülasyon, lokal inhibitör internöronlarla ya da desendan inhibitör yollarla (27) ve inhibitör nörotransmitterler aracılığıyla olur. Bu nörotransmitterler, presinaptik ve postsinaptik bölgelerde lokalize olan opioid, α adreno, gamma-aminobütirik asit (GABA) ve glisin reseptörlerine etkili ajanlardır (15,27). 1965 yılında Melzack ve Wall, kapı kontrol teorisi ile ağrı uyarının omurilikte uyarı engeli açıklanmıştır (26).

- Kapı Kontrol Teorisi

Bu teori ilk kez 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından geliştirilmiştir (26). Teoriye göre, ağrı uyarıları, ağrı ekinde algılanmadan önce, bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir. Kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli laminalar 2, 3 ve 5. laminalardır. İkinci ve üçüncü laminadaki hücreler substansiya jelinosa (SG) hücreleri olarak adlandırılır. Substansiya jelinosa hücreleri 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir. Beşinci laminada, sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu transmisyon (T) hücreleri bulunmaktadır. Substansiya jelinosa

hücreleri T hücreleri üzerinde inhibisyon yaparak fren i levi görmektedir. Bu bilgiler dahilinde kapı kontrol teorisi u a amalarda toparlanabilir:

- 1) Afferentlerle ta ınan uyarıların lamina 5'e ulaşması, SG hücreleri tarafından düzenlenmektedir. Substansiya gelatinosa hücrelerinin T hücreleri üzerinde frenleyici etkisi vardır.
- 2) Kapı, kalın ve ince liflerin aktiviteleri ile kontrol edilmektedir. Substansiya gelatinosa hücreleri, kalın lifler tarafından uyarıldığında iletimleri inhibe edilmekte, yani kapı kapanmakta; ince lifler tarafından inhibe edildiğinde ise iletimleri kolaylaştırmakta yani kapı açılmaktadır.
- 3) Ağrıyla ilgili bilginin iletilmesinde en önemli görevi T hücreleri yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini aktive eder. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder. Bu nedenle T hücrelerinin kalın lifler tarafından doğrudan uyarılması kısa sürer.
- 4) Ağrılı uyarıların taşıyan ince sinir lifleri ise SG hücrelerini inhibe ederken T hücrelerini aktive eder ve bu uyarılar daha şiddetli olmakta ve daha uzun sürmektedir.
- 5) Burada amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyarıyı arttırmaktır. Herpes zoster ve benzeri nöropatilerde olduğu gibi, kalın periferik sinirlerin dejenerasyonunda, kapı ince liflerin göreceli üstünlüğü ile açılır ve hastaların şiddetli ağrı duymalarına neden olur.
- 6) Kalın liflerle iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içerisinde ilerleyerek talamusa ulaşır (10).

Persepsiyon (Algılama)

Omurilikten geçen uyarıların çeşitli çıkan yollarla üst merkezlere iletilmesi ve algılanmasıdır (40). Bunun sonucunda ağrının fiziksel ve duygusal deneyimi meydana gelir (15,28).

A rı stimulusu primer afferent lifler (A delta ve C) aracılı ı ile omurilik dorsal boynuzda ta ınır ve burada sonlanır. Afferent lifler Lissauer traktına girerek spinal kordu dorsal boynuz yoluyla penetre eder.

Arka boynuzdaki nöronlar üç çe ittir (14):

1) Projeksiyon nöronları (Santral geçi hücreler):

a) Nosiseptif spesifik nöronlar: Daha çok lamina 1 ve 2'de ve az miktarda da lamina 5'te bulunurlar ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılırlar (29).

b) Wide dynamic range (WDR) nöronlar (Geni dinamik alanlı nöronlar): Uyarılara geni bir stimulus yo unlu unda ve dereceli bir ekilde cevap verirler (15). Bu nöronlar, lamina 1, 2, 5 ve 6' da yüksek miktarda bulunurlar. A beta, A delta ve C liflerinden sinaps alırlar (29). Reseptif alanları deri, kas ve visserayı içerir. Bu nedenle bu hücreler konverjansı, afferent uyarı yo unlu u ve lokalizasyona göre ayarlayarak uyarı trafi ini düzenlerler. Somatik ve visseral yapılardan kaynaklanan aksonların konverjansı sonucu 'yansıyan a rı' meydana gelir (15).

2) Eksitator nöronlar: A rılı uyarıyı projeksiyon nöronlarına iletirler ve projeksiyon nöronlarının uyarılmalarına neden olurlar.

3) nhibitör nöronlar: Geni çaplı lifler ile uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarını inhibe ederler. Ço unlukla A delta ve C lifleri tarafından aktive edilirler (14).

Arka boynuzda a rı iletim sürecinde çe itli nörotransmitter ve nöromodülatörler de görev almaktadır.

2.2.5. Santral Sensitizasyon

Periferik sensitizasyon ve primer hiperaljezi olu tuktan sonra a rısız olan mekanik uyarılara kar ı hassasiyet (allodini) meydana gelebilir (25). Patolojik nosiseptif uyarılar sıklıkla santral nöronlarda artımı uyarılmaya ve sensitizasyona neden olmaktadır (30). Santral sinirlerin duyarlılı ı arttı nda, uyarılması beklenen alanların yakınlarındaki zayıf impulslar bile spinal kordu uyarmada yeterli olabilmektedir. Böylece eksite olan alanlar artmaktadır (30).

A rılı stimulusların uyarı boyunca tüm nöronal aktiviteyi arttırdı ı gösterilmiştir. Spinal kord nöronal aktivitesinde 'wind up' (temporal sumasyon, ate leme, kurgulanma) olayı meydana gelmektedir. C liflerinin tekrarlayıcı ve dü ük

frekanslı uyarılması de arj frekansını arttırmakta ve bir süre sonra nöron sürekli de arj haline geçmektedir (24,25). *Wind up*, nöronları hassasla tırđı ı için santral sensitizasyonda önemli bir rolü vardır (25).

Santral sensitizasyonda en önemli nörotransmitter glutamattır (30,31). *Wind up*, glutamat N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör ve substans P mekanizmalarına ba ımlıdır (25).

Glutamat, spinal kordaki non-NMDA ve NMDA reseptörlerinin uyarır (30). Hem iyonotropik reseptörlere (iGluRs: iyon kanallarına direkt ba lıdır) hem de metabotropik reseptörlere (mGluRs: intraselüler sekonder habercilere ve G proteinlerine ba lıdır) etki eder. Bunlar NMDA reseptörleridir. -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) ve kainat (KA) reseptörleri ise genellikle non-NMDA reseptörleri ekinde anılırlar (31). Non-NMDA reseptörleri açıldı ında içeri sodyum giri i olur ve nöronu depolarize eder. NMDA reseptörleri açıldı ında ise içeri kalsiyum giri i olur. Kalsiyum sekonder haberci kaskadını aktive eder ve nöronal eksitabilitiyi artırır. Dinlenme durumunda ve zayıf depolarizasyon durumunda NMDA reseptörü magnezyum ile kapalıdır. Noksiyus stimülasyon sonrası hem NMDA hem de non NMDA reseptörleri açılır. Bu nedenle NMDA antagonistleri santral sensitizasyonu engelleyebilirler (30).

Nöropeptidler ve spinal prostaglandinler de santral sensitizasyon olu umunda önemli role sahiptir. Spinal korddaki birçok nöronda substans P, nörokinin A ve CGRP için reseptörler bulunmaktadır (32).

2.3. Nitrik Oksit ve A rı

Biyolojik ortamda nitrik oksit (NO) ve L- sitrulin, nitrik oksit sentetazın (NOS) katalizledi i bir reaksiyonla L- arginin ve moleküler oksijenden olu ur. Farklı nitrik oksit sentetaz çe itleri ke fedilmi tir.

- 1) Nöronal NOS (Tip 1 NOS/ nNOS)
- 2) ndüklenebilir NOS (Tip 2 NOS/ iNOS): nflamasyonda ve bakteriyel enfeksiyon durumunda olu ur.
- 3) Endotelial NOS (Tip 3 NOS/ eNOS): Birçok dokuda fizyolojik olarak bulunur.

Tip 1 ve tip 3 NOS dü ük miktarda NO üretimine neden olurken, üretimi intraselüler kalsiyum miktarına ba lı olan tip 2 NOS hücreye ve organizmaya zarar verici düzeyde olabilir (33).

NMDA reseptörlerindeki magnezyum tıkacı ortadan kalkıp reseptör aktive olduktan sonra NOS stimüle olur ve NO oluşur (14). Bu durum, sekonder habercilerin sentezine, fosfolipaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP), eikasanoidler ve protein kinaz C gibi maddelerin aktivasyonuna yol açmaktadır (23).

Nitrik oksit, ya da çözünürlü ü ve bu nedenle de membran permeabilitesi yüksek bir moleküldür. Yarılanma ömrü altı saniye kadardır (34).

Sentezlenen NO, cGMP oluşumuna neden olur ve cGMP ba ımlı protein kinazlar aktive olur (35). Prostaglandinler ve NO medulla spinaliste uyarıcı aminlerin serbestleşmesini sağlamaktadır.

Nitrik oksitin nosiseptif süreçteki rolü tam olarak belli değildir. Akut nosisepsiyonda çok önemli değildir ancak kronik ağrıda önem taşıyabilir. Nitrik oksitin ağrı üzerinde, pozitif feed back mekanizması ile etkili olduğu düşünülmektedir. Hayvan nöropatik ağrı modellerinde NO azalması ağrının azalmasına neden olmaktadır (23).

NO oluşumu NOS inhibitörleri ile engellenebilir. Bu amaçla L-arginin analogları (L-NAME, L-NMMA, NARG) geliştirilmiştir. Bunlar yalancı ön madde olarak NO sentezini engellemektedir (34).

2.4. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

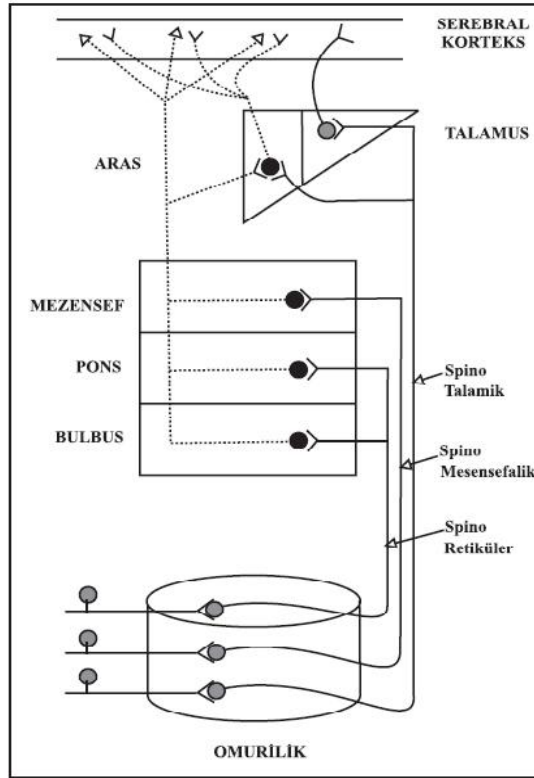
Ağrı uyarısını periferden alıp taşıyan liflerin hücre gövdesi (1. nöron) arka kökte bulunmaktadır. Buradan çıkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa arka boynuz hücreleri ile (2. nöron) sinaps yaparlar. Substantia gelatinosa bulunan ara nöronlar presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yoluyla 1. nöronun 2. nörona ağrı uyarısını taşımasını baskı altında tutarlar (10).

Dorsal boynuz nosiseptif impulsları supraspinal merkezlere çıkıcı sistemleri oluşturarak projeksiyon sinirleri ile iletilirler (36).

Uyarıların medulla spinalisten beyin sapına taşınmasında; spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, dorsal kolon ve spinohipotalamik yollar görev almaktadır (14) (ekil 2.3).

2.4.1. Spinotalamik Yol

Spinal kord anterolateral sütunu çıkıcı transmisyonunda ve nosiseptif uyarının santral merkezlere taşınmasında önemli rol oynar (37). Spinotalamik yol (STT) nosiseptif transmisyonunda görevli en önemli çıkıcı yoldur (37). Bu traktus, lateral ve medial olarak bölümlenebilir. Lateral STT (neospinotalamik yol) talamus ventral posterolateral nükleusuna projeksiyon yollar. Ağrının yerleşimi, şiddeti ve süresi gibi duysal ve diskriminatif özelliklerini taşır. Medial STT (paleospinotalamik trakt) ise medial talamusa, retiküler formasyon, periaquaduktal gri cevher, limbik sistem, hipotalamus gibi yapıları içeren beyin sapı ve orta beyin yapılarına projeksiyon yollar. Ağrının emosyonel algılanması ile ilgili özellikler iletir (9,38).



ekil 2.3. Nosiseptif çıkıcı sistemlerin somatik görünümü (14).

2.4.2. Spinoretiküler Yol

Bu yol çapraz yapımı dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Anterolateral çıkıcı sistem içerisinde ilerler. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Bilateral talamusun intralaminer çekirdeklerine ulaşırlar (14).

Bu yolun a rıya kar ı uyarıcı oldu u ve otonom refleks cevap ile ili kili oldu u dü ünülmektedir (9,38).

2.4.3. Spinomezensefalik Yol

Spinomezensefalik yol anterolateral sistem içerisinde yer alır ve mezensefalik periakvaduktal gri cevhere (PAG) kadar uzanır. Bu bağlantı nosisepsiyonda önemlidir çünkü bu bölgede analjezik özelli i olan enkefalinerjik nöronlar bulunmaktadır (14). Periakvaduktal gri cevher, hem çıkıcı hem inici projeksiyonlar alan bir yerdir. Bu nedenle, homeostazis, limbik motor cevap ve çıkıcı nosiseptif bilgi ile inici antinosiseptif cevabın entegrasyonu ile kilidir (39).

2.4.4. Dorsal (Posterior) Kolon Yolu

Buradaki sinir lifleri medial ve ipsilateral den yukarı çıkarlar. Medulla oblongata dorsal kolon çekirde i ile sinaps yaparlar. Bu lifler hafif dokunma, propriyosepsiyon ve visseral nosiseptif uyarıları taşırlar (9,37).

2.4.5. Spinohipotalamik Yol

Kas, tendon, eklem, cilt ve organlardan alınan uyarıyı direkt olarak hipotalamusa taşırlar.

2.5. Supraspinal Merkezler, Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks

2.5.1. Supraspinal Merkezler

Spinal kord üzerinde birçok santral sinir sistemi bölgesi, çıkıcı nosiseptif ve inici antinosiseptif yollarla ili ki içerisinde (38).

Retiküler formasyon, spinal korda, diğer retiküler nöronlara, beyin sapındaki çe itli duysal ve motor çekirdeklere, diensefalona ve serebral kortekse kollateraller gönderen izodendritik sinirlerin merkezini oluşturur (36). Burası vücudun her iki tarafından gelen uyarıları alır (38). Retiküler hücreler, motor, otonomik ve duysal fonksiyonlarına aracılık eder (36). Talamus, diensefalonda yer alır (37). Talamus, duysal uyarının serebral kortekse giderken u radı ı en önemli noktadır (36). İkinci

nöron, üçüncü nöronla burada sinaps yapar (9). Nosisepsiyonda rolü olan birçok önemli nukleus içerir (36). Talamus medial ve lateral (ventrobazal) talamus olarak ikiye ayrılabilir (37). Paleotalamus, medial ve intralaminar nukleusu içerir ve spinotalamik yoldan ve retiküler formasyondan uyarı alır. Büyük oranda serebral korteks ile bağlantılıdır. Burada, somatotropik yapı yoktur. Neotalamus, somatotropik yapılar içerir ve ventral posterolateral (VPL) çekirdek ile ventral posteromedial (VPM) çekirdeği içerir. Burası ağrının lokalizasyonu, duysal ve diskriminatif özellikleri ile ilgilidir. Posterior talamus, spinotalamik yol, spinomezensefalik yol ve dorsal kolondan uyarılar alır (38).

Paleokorteks de denenen limbik sistem, ağrıya emosyonel cevaptan sorumludur (36,38).

2.5.2. Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks

Kortikal yapılar, sensoryal diskriminatif (somatosensoryel korteks) ve affektif motivasyonel komponent (singulat korteks) olarak ayrılabilir (25). Somatosensoryal korteks, ağrı duyusunun duysal ve diskriminatif özellikleri ve lokalizasyonu açısından önemlidir (38). Burası, VPL, VPM ve posterior talamik nucleustan uyarılar alır. Buradan çıkan efferentler tekrar talamusa gider ve iniçi yollarla etkileir. Limbik sistem somatosensoryal korteksten bilgi alır. Frontal lob ise talamus ve limbik sistemden uyarı alır ve ağrıya davranışsal cevabın oluşmasına neden olur (38).

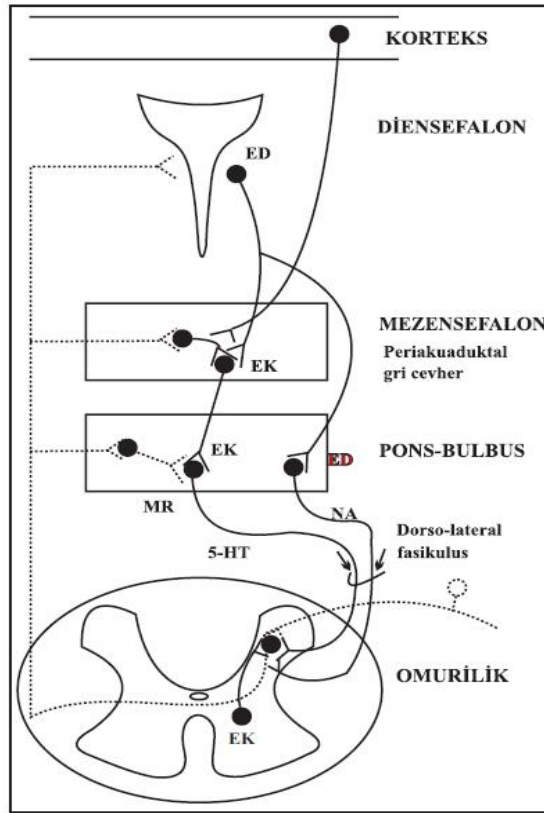
2.6. Ağrı Algılanmasında İniçi Sistemlerin Düzenleyici Rolü

Santral sinir sistemine ağrı bilgisinin nosiseptif çıkan yollarla iletilmesinden sonra iniçi sistemler bu bilginin düzenlenmesinde ve/veya inhibisyonunda görev alırlar (38) (Şekil 2.4). Beyindeki, bu intrinsek modülasyonda görev alan birçok merkez vardır (15). İniçi modülatör sistem temel olarak dört bölümden oluşur

- (1) Kortikal ve talamik yapılar,
- (2) Orta beyin periakvaduktal gri cevher,
- (3) Rostral medulla ve pons (rafe magnus),
- (4) Meduller ve spinal kord dorsal boynuz (15,36,38) .

Sinir lifleri, bu yapılardan spinal korda dorsolateral funikulus yoluyla iner. Desendan analjezik sistem, dorsal boynuz seviyesinde a rılı uyarın geçi ine direkt etkilidir.

Rostral ventromedial medulla (RVM) inisi sistemin en önemli yerlerindedir (39). Burada, nosiseptif bilginin kontrolünde yer alan nöronlar bulunur. Buradaki açık hücreler, dorsal boynuzda nosisepsiyon iletimini artırırken kapalı hücreler a rılı iletimini bloke ederler (15,39). Bu düzenlemenin gerçekleştirilmesinde bazı ili kili sistemler de görev almaktadır: Opioid, noradrenerjik ve serotonerjik sistem (39).



ekil 2.4 Nosiseptif inisi sistemlerin ematik görünümü (14).

2.6.1. Opioid Sistem

Opioid sistem beyin, beyin sapı, spinal kord ve primer afferent nöronların periferik sonlanmaları da dahil birçok yerde etkilidir. Endojen opioidler -endorfin, enkefalinler ve dinorfinlerdir. Bunlar sinaptik transmisyonu G protein aracılı ı ile inhibe ederler (38,39). Genellikle dinorfin ve enkefalin kaudat nucleus, amigdala, PAG, locus coeruleus ve spinal kord gibi yerlerde beraber etkilidirler. Dinorfin

göreceli olarak daha zayıf analjeziktir (38). β -endorfin endojen analjeziden sorumludur.

Presinaptik ve postsinaptik etkileri olan opioid reseptörleri üç çeşittir: Mu (μ), delta (δ) ve kappa (κ). Klinikte kullanılan çoğu opioid madde μ reseptörleri üzerinden etkilidir. Kappa reseptörleri ağırlıklı olarak spinal korda bulunur. Delta reseptörleri ise çoğunlukla supraspinal seviyelerdedir (38).

Opioidler spinal kordda, primer afferentlerden sinaptik veziküllerin salınımını engelleyerek etki ederler (39).

2.6.2. Noradrenerjik Sistem

Spinal kordda norepinefrinin primer reseptörü α_2 adrenerjik reseptördür. Bunlar da opioid reseptörleri gibi G proteini kenetlidirler. Presinaptik vezikül salınımını ve postsinaptik nöronların hiperpolarizasyonunu engellerler. α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidinin analjezik etkisi vardır (39).

2.6.3. Serotonerjik Sistem

Rostral ventromedial medulladan çıkan serotonerjik inisiyasyon dorsal boynuz nosiseptif fonksiyon üzerinde inhibitör etki oluşturur. Spinal kordda çeşitli serotonin reseptör (5- hidroksitriptamin [5-HT]) subtipleri bulunmaktadır. Serotonin, aktive olan reseptör subtipine göre antinosisseptif veya pronosisseptif etki gösterebilir. inisiyasyon 5-HT inhibisyonu, metabotropik 5-HT reseptörleri ile salınımın azaltarak etki eden presinaptik bir inhibisyonudur (39).

2.7. Tramadol

Tramadol hidroklorür santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alır. Yapılan çalışmalar tramadolün zayıf μ -opioid reseptör agonistik etkisi yanında noradrenalin (NA) ve serotonin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte ve 5-HT salınımını stimüle etmekte olduğunu göstermiştir (40). Bu etkiler sinerjistik ve birbirini tamamlayıcı özelliktedir (41).

Tramadol her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiyomerden oluşan bir rasemik karışımdır: (+) tramadol ve (-) tramadol. (+) tramadol ve metaboliti olan O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alınım inhibisyonuna

neden olur. (-) tramadol ise NA geri alınım inhibisyonuna yol açar (42,43).

Tramadolün μ -opioid reseptör afinitesi morfinden 6000 kez daha azdır (44). Tramadol, opioid analjezik etkinli inin esas olarak aktif metaboliti olan M1 ile sa lar ve metabolitinin μ -opioid reseptör afinitesi ana molekülden 20 kat daha fazladır (40). Analjezik etkisi morfinin onda biri kadardır. Di er opiyatlarla kar ıla tırıldı nda daha az solunum depresyonu, konstipasyon bulantı kusma gibi yan etkileri nedeniyle klinikte sıkça kullanılmaktadır.

Tramadolün oral alımdan sonra biyoyararlanımı, karaci er ilk geçi etkisi nedeniyle % 65-70'lere dü er (45). Plazmada 15- 45 dakika sonra belirlemeye ba lar ve pik plazma konsantrasyonuna 2-4 saat sonra ula ır. Doku affinitesi yüksektir (46). Özellikle akci erler, dalak, karaci er, böbrekler ve beyin olmak üzere vücut da ılım hacmi yüksektir. Plazama proteinlerine %20 oranında ba lanırlar (47).

Tramadol karaci erde sitokrom P-450 sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilir. Onbir metaboliti vardır ve sadece M1 metaboliti aktiftir. M1 metabolitinin olu umu için sitokrom p450 sistemi izoenzimi olan spartein oksijenaz (CYP2D6) enzimine ihtiyaç vardır (40,48). Bu izoenzim genetik polimorfizm gösterebilir. CYP450-2D6 enzimatik aktivitesi dü ük olanlarda tramadolün M1 metaboliti olu turulamadı ı için ilacın analjezik etkinli i de azalır (49).

Tramadolün %30'u de i meden olmak üzere yakla ık %90'ı böbreklerden atılır. Karaci er sirozu ya da renal yetersizlik varsa dozu yarıya indirip doz aralı nı arttırmak gereklidir çünkü ana bile i in M1 metabolitinin eliminasyonu azalır (49).

2.8. Siproheptadin

Siproheptadin, birinci jenerasyon histamin 1 (H1) reseptör blokajı yanında non spesifik 5HT-1a ve 5HT-2 reseptör blokajı da yapan bir ajandır (50). Moleküler a ırlı ı 287.39 g/mol olan siproheptadinin geni da ılım hacmine sahiptir. Yarılanma hacmi oral alımdan sonra 8.6 saattir. Karaci er tarafından metabolize edilir (51).

2.9. Ketamin

Ketamin klinik pratikte kırk yılı a kın süredir kullanılmaktadır (52). Sadece genel de il, lokal anestezi özelli i de vardır. Fensiklidinin yapısal analo udur ve

S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoisomeri vardır (53). N-metil-D-aspartat, opioid, monoaminerjik, muskarinik reseptörler ve voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları ile etkimi vardır. Diğer genel anesteziklerden farklı olarak GABA reseptörlere etkisi yoktur (52). Ketamin aynı zamanda serotonin ile dopamin geri alınımını ve voltaj kapılı Na^{+} ve K^{+} kanallarını inhibe eder (54).

Ketaminin merkezi sinir sisteminde spinal kord reflekslerini bloke etmek, beyindeki eksitator nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmek gibi pek çok etkisi mevcuttur. Limbik sistem emosyonel duyguların kontrolünden sorumludur ve ketamin talamokortikal ve limbik sistemi birbirinden ayırır, 'disosiy'e eder. Buna disosiyatif anestezi denir (54,55).

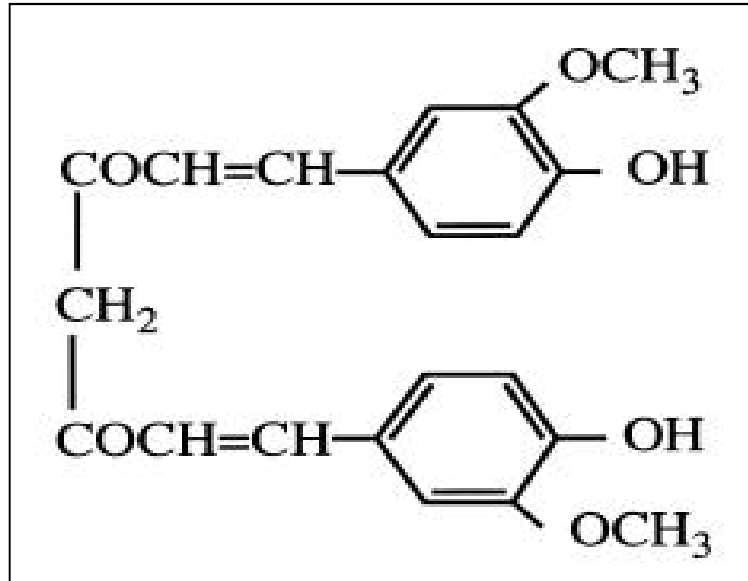
2.10. Nalokson

Kompetatif opioid reseptör antagonistidir ve reseptörlerine afinitesi diğer opioid reseptörlerine göre daha fazladır. Opioid maddelerle oluşan agonistik aktiviteyi yarı malı antagonizma ile geri çevirir. Özellikle opioidlerin aırı dozu nedeniyle meydana gelen solunum depresyonunu dramatik bir şekilde geri çevirir.

Opioid etkinin geri döndürülmesi ile a rının tekrar hissedilmesi, algılanması, sempatik uyarı artışı, çekilme sendromu veya kusma meydana gelebilir (56).

2.11. Curcumin

Curcumin polifenol türevi bitkisel bir üründür (ekil 2.5). *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisinin kökünden üretilir. Çin ve Hindistan'da yaygın olarak üretilen büyük yapraklı sarı çiçekli bu bitki Zingiberaceae ailesindedir. Parlak sarı renklidir bu rengini de polifenolik pigmentten alır (3). Gıda ve kozmetikte renk verici olarak kullanıldı ı gibi, halk arasında yaygın olarak tedavi edici amaçlarla da kullanılır. Özellikle asya ülkelerinin bazılarında yaraların ve ülserlerin tedavisinde kullanıldı ı bilinmektedir. Yüksek dozlarda verilebilir (57). Bilinen bir yan etkisi yoktur (58).



ekil 2.5. Curcumin (Diferuloylmethane) (58).

Zerdeçal içerisinde curcumin, demethoksicurcumin ve bis-demethoksicurcumin olmak üzere üç de i ik formda curcuminoid bulunur. Bunlar içinde en aktifi curcumindir (59). Curcumin, suda çözünmez ve hücre membranının hidrofobik ceplerinde lokalize olur. Çekirde e girmez, sitoplazmada birikir. Lipofilik özelli i, plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yo unla masına neden olmaktadır. Curcumin ba ırsaklardan emilimi sırasında tetrahydrocurcumin adlı metabolitine dönü mektedir. Bu metabolitin polaritesi daha dü üktür. Tetrahydrocurcumin ba ırsaklardan emilerek tüm dokulara da ılmakta; karaci erde glukuronize edilerek, safra yolu ile atılmaktadır (60). Oral yoldan alınan curcuminin yakla ık %75'i feçesle, geri kalan kısmı ise idrarla atılmaktadır.

2.10.1. Antioksidan ve Hücre Koruyucu Etkileri

iskemik olaylarda curcuminin antioksidan özellikleri sayesinde birçok organda doku hasarlanmasını ve oksidatif stresi azalttı ı gösterilmiştir (61). Curcuminin antioksidan özelli i reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerini etkisiz hale getirmesine ba ılıdır. Antioksidan etkinli ini, ksantin dehidrogenaz'ın ksantin oksidaza dönü ümünü önlemesi, lipid peroksidasyonunun olu umunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikallerini toplayarak göstermektedir

(62). Hidroksil radikallerini ve süperoksit radikallerini güçlü bir şekilde yakalar. Curcumin, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonunu da azaltır (62). Vasküler endotelial hücrelerde oksidanların aracı olduğu zararı azaltır. Curcuminin nörodejeneratif hastalıklardan olan Alzheimer hastalığından koruma özelliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (63). Belirgin nörokoruyucu etkinliği; lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi, endojen antioksidan savunma enzimlerini artırması ve peroksinitrit oluşumunu azaltması ile olmaktadır (64). Kronik inflamasyon ve sitokinler, NO sentezini indükleyerek deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına ve kansere neden olan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada curcuminin NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (65). Yine başka bir çalışmada hidrojen peroksit (H_2O_2) uygulanmış insan renal epitelyal hücrelerinde de hücre koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (66). Chan ve arkadaşlarının (67) yaptıkları bir çalışmada ise lipopolisakkarit enjekte edilmiş sıçan karaciğerinde oral curcumin tedavisi ile nitrik oksit sentaz ekspresyonunu %50-70 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir. Curcuminin nöronları oksidatif stresse bağlı astrogliozise karşı koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalarda vardır (68).

2.10.2. Antiinflamatuvar Etkisi

Antiinflamatuvar etkisini, Fosfolipaz A-2 (Pla2), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimlerini inhibe ederek gösterir (64). Ayrıca 5-LOX'un katalitik etkisini direkt olarak da inhibe edebilir. Nükleer faktör-kappa B (NF-kB) bağlı gen transkripsiyonunu inhibe edip COX-2 indüksiyonunu inhibe etmiş olur (69). Böylece doğal inflamasyon mediatörlerinin oluşumu engellenerek antiinflamatuvar etki ortaya çıkar. COX-2 aktivitesi ekspresyonunda kolon, rektum, meme, baş-boyun, akciğer, pankreas, mide ve prostat tümörlerinde karsinogenezis gözlemlenmektedir (70). Curcuminin COX-2 uyarımını baskılması in vitro çalışmalarda kolon ve ağız epitel hücrelerinde gösterilmiştir (71,72). Sonuç olarak curcumin, inflamatuvar prostaglandinlerin sentezini, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını inhibe ederek antiinflamatuvar etkisini göstermektedir (73).

2.10.3. Antikanser Etkisi

Tümör artı 1, anjiogenezis ve tümör büyümesi olmak üzere anjiyogenezisin her üç basama ında da curcuminin inhibitör etkisi vardır. Curcumin mitojen uyarımlı kan mononükleer hücrelerinin ço almasını baskılamakta; nötrofil aktivasyonunu inhibe etmekte, lenfositik reaksiyonlarda ve serumla uyarımlı veya trombosit kaynaklı büyüme faktörlerine ba lı düz kas hücrelerindeki mitogenezi baskılamaktadır (74). Son çalı malarla curcuminin doza ba ımlı birçok hayvanda tümöre kar ı kimyasal koruyucu oldu u gösterilmi tir. Bu koruyuculuk kolon, duodenum, mide, özefagus, prostat ve oral kanserlerde gösterilmi tir (59,74-80). Curcuminin antikarsinogenik ve kimyasal koruyucu etkisinin moleküler temeli transkripsiyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri adhezyon molekülleri, apoptotik genler, anjiogenez düzenleyicileri ve hücre sel sinyal molekülleri üzerinden oldu u kabul edilmektedir (59,74,81,82). Siklooksijenaz enzimlerini, protein kinaz C'yi ve protein tirozin kinazları (83) ve ara idonik asit metabolizmasında sitozolik fosfolipaz A2 fosforilasyonunu bloke etmesi curcuminin antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etkilerine katkıda bulunur (84). Gen transkripsiyonu ve apoptozisi indükler. Özellikle kolon ve rektum kanserindeki olumlu etkileri faz II çalı malarında gösterilmi tir (85). Curcuminin prokarsinojenler tarafından indüklenmi sitokrom p-450 aktivite artı ını inhibe etti i de hayvan deneylerinde gösterilmi tir (86). Bundan ba ka curcuminin vasküler endotel hücrelerinde angiogenezisi engeller ve böylece invaziv tümörlerin angiogenezis yoluyla yeni damarlar geli tirmeleri engellenmi olur (87).

2.10.4. Antimikrobial Etkisi

Anti-protozoal (Leishmania major) (88), antifungal (89) ve insan immün yetersizli i (H V) tip 1 ve tip 2'de de antiviral (90) etkilerinin oldu u gösterilmi tir. Ayrıca yapılan çalı malarda Stafilokokkus aureus ve Escherichia coli'ye kar ı bakterisidal etkinli i de gösterilmi tir (91).

2.10.5. Yara iyile mesi Üzerindeki Etkisi

Curcumin uzun yıllardır yara iyile mesinde alternatif tıbbi destek olarak kullanılmaktadır. Curcumin ile tedavi edilmi yaradaki miyofibroblastlarda yara kontraksiyonu daha hızlı olmaktadır. Curcuminin insan keratinositlerinde ve

fibroblastlarında hidrojen peroksida ba lı hasarı azalttı ı gösterilmi tir (92). Curcumin tedavisi sonucunda fibronektin ve kollajen ekspresyonu artmaktadır (93). Ayrıca, diabetik ve hidrokortizon ile olu turulmu fare yara modellerinde granülasyon dokusunun olu umu ile neovaskularizasyon ve reepitelizasyonu arttırmaktadır (94). Farelerde olu turulan akut ülser modelinde lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak antiülser etki de gösterir (95). Gastrik lümendeki epitelyal hücre harabiyeti curcumin ile reepitelizasyon sa lanarak, geri dönü ümlü olmaktadır (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalı ma, Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı hayvan laboratuvarında, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.04.2012 gün ve 46 sayılı onayı alındıktan sonra, 25-35 gram arası Mus musculus, Swiss-albino erkek cinsi 80 fare üzerinde yapılmı tır.

Deneye 90 adet hayvan ile ba landı ve deney boyunca gerek enjeksiyon, gerekse maddelere a ırı duyarlılık sonucu oldu unu dü ündü ümüz nedenlerle 10 adet hayvan çalı ma sırasında öldü.

Hayvanlar 30-50 cm büyüklü ünde, üzeri telli plastik kaplarda muhafaza edildi. Yem olarak standart yem ve su olarak da çe me suyu verildi. Hayvanlar, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık döngüsünde 24 ± 1 °C 'de iyi havalandırılan odalarda barındırıldı. Hayvanlar 10 gruba ayrıldı. Her grupta 8 adet hayvan vardı. Deney, hergün 09:00- 12:00 saatleri arasında günde tek grup tamamlanacak ekilde yapıldı (Tablo 3.1).

3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

A) Dimetilsülfoksit: 0.6 diziem saf dimetilsulfoksit distile su ile 10 cc'ye tamamlanarak %0,6 dimetilsulfoksit hazırlandı. Curcumin %0,6 lık solüsyonda çözüldü.

B) Curcumin toz (Sigma, USA) : 50, 100, 200 mg/ kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) uygulandı (97).

C) Tramadol Hidroklorür ampul (Ultramex ®, Adeka): Serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak 50 mg/kg dozunda i.p. uygulandı (98).

D) L-Name ve L-Arginine toz (Sigma,USA): Serum fizyolojik ile çözümlenerek 100 mg/kg dozunda i.p. uygulandı (99).

E) Siproheptadin toz (Sigma, USA): Serum fizyolojik ile çözümlenerek 50 µg/kg dozunda i.p. uygulandı (100).

F) Nalokson HCl ampul (Abbott): Serum fizyolojik ile sulandırılarak 1 mg/kg dozunda i.p. uygulandı (99).

G) Ketamin baz flakon (Ketalar®. Pfizer): Serum fizyolojik ile sulandırılarak 10 mg/kg dozunda i.p. uygulandı (101).

L-NAME, L-arginin, siproheptadin, nalokson ve ketamin ile kombine edilen gruplar, nosisepsiyon de erlendirme modelinde curcuminin hangi yolaklar üzerinden etki edebilece inin belirlenmesi amacıyla kullanılmı tır. L-NAME, ve L-arginin nitrik oksit yola mın, siproheptadin serotonerjik yola ın, nalokson opioid yola mın, ketamin ise NMDA yola mın de erlendirilmesi amacıyla kullanılmı tır.

Tablo 3.1. Deney grupları ve metod

Grup No	Hayvan sayısı (n=)	Grup adı	Verilen laç
1	8	Kontrol	Dimetilsülfoksit (DMSO) (Curcumin çözücüsü)+ Asetik asit
2	8	Tramadol	Tramadol 50 mg/kg + Asetik asit
3	8	Cur. 50	Curcumin 50 mg/ kg + Asetik asit
4	8	Cur. 100	Curcumin 100 mg/ kg + Asetik asit
5	8	Cur. 200	Curcumin 200 mg/ kg + Asetik asit
6	8	L-NAME + Cur. 200	Curcumin 200 mg/ kg + L-Name 100 mg/ kg + Asetik asit
7	8	L-Arg. + Cur. 200	Curcumin 200 mg/ kg + L-Arginin 100 mg/kg + Asetik asit
8	8	Ket. + Cur. 200	Curcumin 200 mg/ kg + Ketamin 10 mg/kg + Asetik asit
9	8	Nal. + Cur. 200	Curcumin 200 mg/ kg + Nalokson 1 mg/kg+ Asetik asit
10	8	Sipro. + Cur. 200	Curcumin 200 mg/kg + Siproheptadin 50 µg/kg + Asetik asit

Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson Sipro: Siproheptadin

3.2. Deneyde Kullanılan A rı Modelleri

Curcuminin santral antinosiseptif etkisinin ara tırılması için, *tail clip* , *tail flick*, *hot plate* testleri ardı ık olarak yapıldı . Antinosiseptif etki saptandı ı en anlamlı dozda nitreerjik, serotonerjik, opioiderjik ve NMDA yola ının rolü ara tırıldı.

3.2.1. Tail Clip Testi

Bu test santral a rı e i ini spinal seviyede de erlendirmek için kullanılmaktadır. *Bulldog* klemp denilen bir aletle hayvanın kuyru u kısıtılır ve hayvanın klemp verdi i yanıt (örne in ısırma, burnunu getirme, yönelme) süresi kronometre ile hesaplanır. Bu testte cut off süresi 20sn'dir (102) (ekil 3.1).



ekil 3.1. Tail clip testi ve bulldog klemp.

3.2.2. Tail Flick Testi

Bu test santral a rı e i ini spinal seviyede de erlendirmek için kullanılmaktadır. Bu testte kuyru un belli bir bölgesi radiant ısıya maruz bırakılır. Deney düzene inin altında fotosel bir devre bulunmaktadır. Hayvanın radiant ısı verdikten sonra kuyru unu çekti i ve fotosel devrenin söndü ü süre kronometre ile hesaplanır. Bu testte cut off süresi 20 sn'dir. 1941 yılında D'Amour ve Smith tarafından tramadolün antinosiseptif cevabı ara tırılırken kullanılmı tır (103)(ekil 3.2).



ekil 3.2. Tail flick testi.

3.2.3. Hot Plate Testi

Bu test santral a rı e i ini supraspinal seviyede de erlendirmek için kullanılmaktadır. Hayvan 55 ± 1 °C ısıtılmı metal bir plaka üzerine konulur. Etrafı cam bir silindir ile çevrilidir. Hayvanın ön pençelerini çekti i, yaladı ı veya birbirine sürttü ü süre kronometre ile hesaplanır. Bu testte cut off süresi 45 sn'dir (104) (ekil 3.3).

Curcuminin periferik antinosiseptif etkilerinin ara tırılması için asetik asit ile kıvranma testi (*writhing test*) yukarıdaki testlerden sonra yapıldı.



ekil 3.3. *Hot plate* testi

3.2.4. Kıvrınma Testi

Bu test periferik ağrı eğerisini de erlendirmek için kullanılır. Bu testte hayvana 0.6 % asetik asit intraperitoneal olarak enjekte edildi. Uygulamadan 5 dakika sonra başlanarak, kıvrınma sayısı 15 dakika boyunca sayıldı (105,106).

Tüm bu testler tek bir gözlemci tarafından yapılmalıdır. Farklı gözlemciler hayvan davranışlarını farklı de erlendirebilirler.

3.3. Deneyin Yapılışı

Tail clip, *tail flick*, *hot plate* ve kıvrınma testi her grupta aynı sıra ile yapıldı.

1. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra intraperitoneal (i.p.) dimetilsülfoksit (DMSO) enjeksiyonu yapıldı. Bu madde curcumini çözdü ümüz maddeydi. 60 dakika bekledikten sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla

yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika bekledikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.

2. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. tramadol 50 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 60 dakika bekledikten sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika bekledikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.
3. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 50 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 60 dakika bekledikten sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika bekledikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.
4. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 100 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 60 dakika bekledikten sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika bekledikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.
5. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 60 dakika bekledikten sonra bu hayvanlara yine aynı sıra *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika bekledikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.

6. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 30 dakika beklendikten sonra L-NAME 100 mg/kg i.p. enjekte edildi ve 30 dakika sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika beklendikten sonra 15 dakika boyunca kıvranma sayısı tespit edildi.
7. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 30 dakika beklendikten sonra L-arginin 100 mg/kg i.p. enjekte edildi ve 30 dakika sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika beklendikten sonra 15 dakika boyunca kıvranma sayısı tespit edildi.
8. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 30 dakika beklendikten sonra ketamin 10 mg/kg i.p. enjekte edildi ve 30 dakika sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika beklendikten sonra 15 dakika boyunca kıvranma sayısı tespit edildi.
9. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 30 dakika beklendikten sonra nalokson 1 mg/kg i.p. enjekte edildi ve 30 dakika sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika beklendikten sonra 15 dakika boyunca kıvranma sayısı tespit edildi.

10. Grup: Seçilen 8 hayvan öncelikle hassas kantar ile tartıldı. Hiçbir madde vermeden *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Daha sonra i.p. curcumin 200 mg/kg enjeksiyonu yapıldı. 30 dakika beklendikten sonra siproheptadin 50 µg/kg i.p. enjekte edildi ve 30 dakika sonra bu hayvanlara yine aynı sıra ile *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* testleri sırayla yapıldı. Sonrasında %0.6'lık 0.01ml/gr asetik asit i.p. enjekte edildi ve 5 dakika beklendikten sonra 15 dakika boyunca kıvrınma sayısı tespit edildi.

3.4. Verilerin istatistiksel Analizi

Tail clip, *tail flick*, *hot plate* testleri her grup kendi içerisinde, ilaç öncesi ve ilaç sonrası olmak üzere iki kez ölçülmü oldu. Çıkan sonuçlarla, her grupta ayrı ayrı üç testin % maksimum mümkün etkisi (maximum possible effect %) hesaplandı.

$$\%MPE = \frac{[(\text{postdrug latens süresi} - \text{predrug latens süresi}) / (\text{cut off süresi} - \text{predrug latens süresi})] \times 100}$$

%MPE'ler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kıvrınma testinde ise kıvrınma sayıları baz alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve Sigma Stat 3.5 (Statcon Inc., B. Schafer, Witzenhausen, GERMANY) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (Ortalama, Standart sapma, Medyan, Üst Quartile Range) kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen veri kenarları gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, normal dağılım gösteren veri kenarları gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi ve farklılıkların nedeni olan grubun tespitinde Fisher LSD testi, Dunn's testi ve Tukey test kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Seksen adet Swiss albino fare üzerinde *tail clip*, *tail flick*, *hot plate* ve kıvrınma testleri uygulanarak yapılan çalışmada sonuçları aşağıdadır.

Tail clip testi % MPE değerleri normal dağılım gösterdiği için tek yönlü varyans analizi ve farklılıkların neden olan grubun tespitinde Fisher LSD testi uygulandı. Sonuçlar % 25- 75 madyan olarak verildi.

Tail clip % MPE ölçümüne ilişkin tanımsal bulgular Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. *Tail clip* % MPE ölçümüne ilişkin tanımsal bulgular.

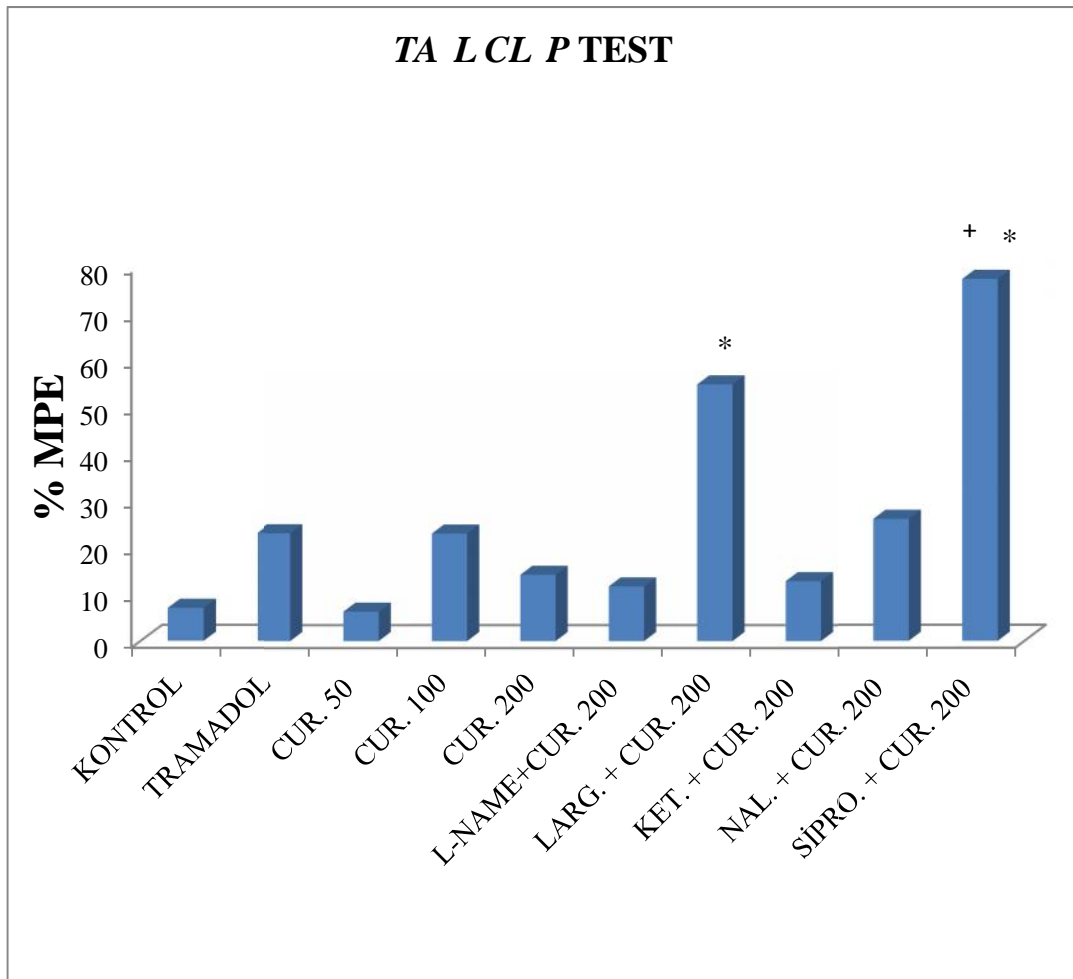
Grup no	Grup ismi	Hayvan sayısı (n=)	Madyan	25%	75%
1	Kontrol	8	7,030	-1,085	23,535
2	Tramadol	8	23,060	18,950	47,515
3	Cur. 50	8	6,280	-17,120	12,270
4	Cur. 100	8	22,995	6,675	37,920
5	Cur. 200	8	14,175	4,825	36,140
6	L-NAME + Cur. 200	8	11,690	3,675	93,795
7	L-Arg. + Cur. 200	8	54,910	6,025	97,990
8	Ket. + Cur. 200	8	12,805	-5,175	31,735
9	Nal. + Cur. 200	8	26,010	6,890	47,395
10	Sipro. + Cur. 200	8	77,210	51,485	100,000

Cur: Curcumin, L- Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin.

L-arginin grubundaki olguların *tail clip* % MPE ölçümü, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Siproheptadin kombine grubundaki olguların *tail clip* % MPE ölçümü, kontrol ve curcumin 200 mg/kg grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tail clip % MPE ölçümü açısından di er gruplarla kontrol grubu ve di er gruplarla curcumin 200 mg/kg grubu aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı de ildi ($p>0,05$).

Tail clip testi ile ilgili grafik, ekil 4.1’de gösterilmi tir.



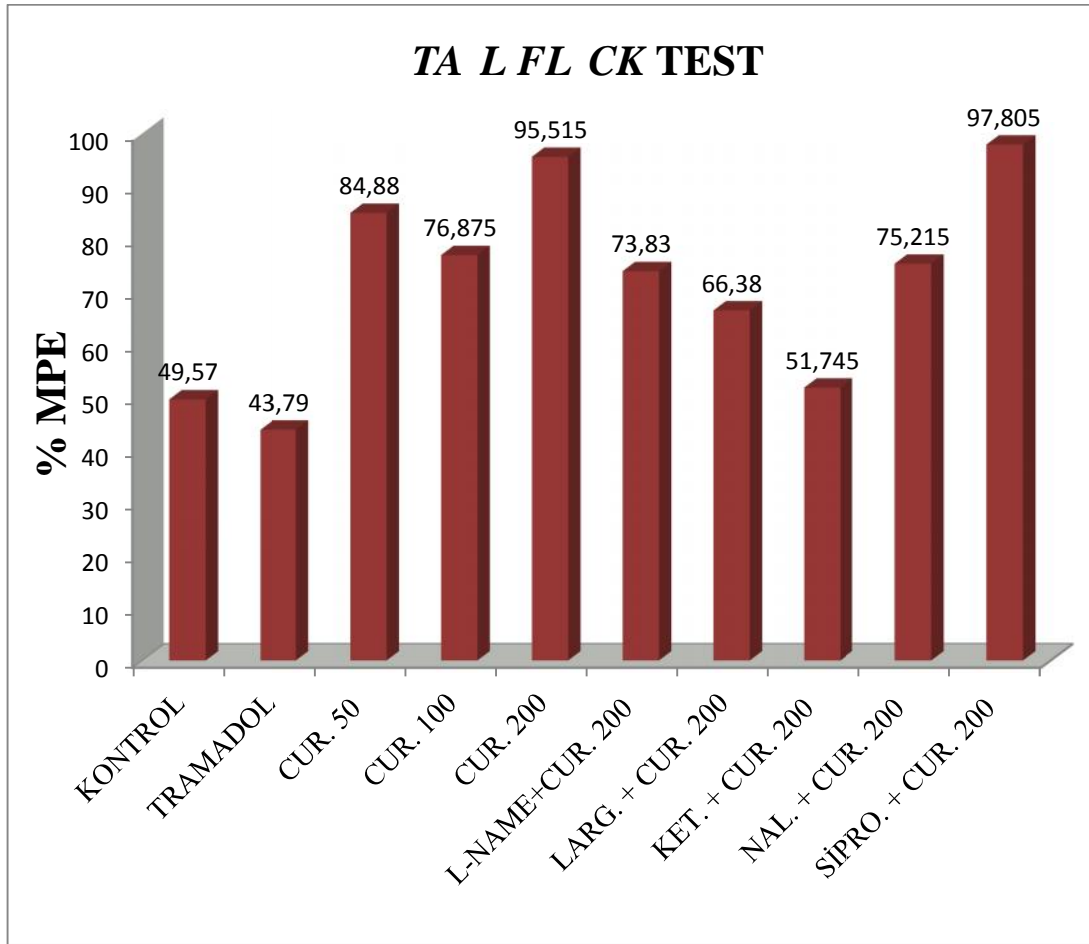
Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin, MPE: Maksimal Potent Etki.

ekil 4.1. *Tail clip* testi % MPE grafi i *: Kontrol grubuna göre $p<0,05$

+:CUR200 grubuna göre $p< 0,05$.

Tail flick % MPE ölçümüne *tail flick* testi % MPE de erleri normal da ılım göstermedi i için de i kenlerin gruplar arası kar ıla tırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılı a neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Sonuçlar % 25- 75 madyan olarak verildi.

Tail flick % MPE ölçümü açısından di er gruplarla kontrol grubu ve di er gruplarla curcumin 200 mg/kg grubu aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı de ildi ($p>0,05$). *Tail flick* testi ile ilgili grafik, ekil 4.2'de gösterilmi tir.



Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson Sipro:Siproheptadin, MPE: Maksimal Potent Etki.

ekil 4.2. *Tail flick* testi % MPE grafi i. Tüm gruplarda $p>0,05$.

Hot plate testi % MPE de erleri normal da ılım göstermedi i için de i kenlerin gruplar arası kar ıla tırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılı a neden olan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar % 25- 75 madyan olarak verildi.

Hot plate % MPE ölçümüne ili kin tanımsal bulgular Tablo 4.2'de gösterilmi tir.

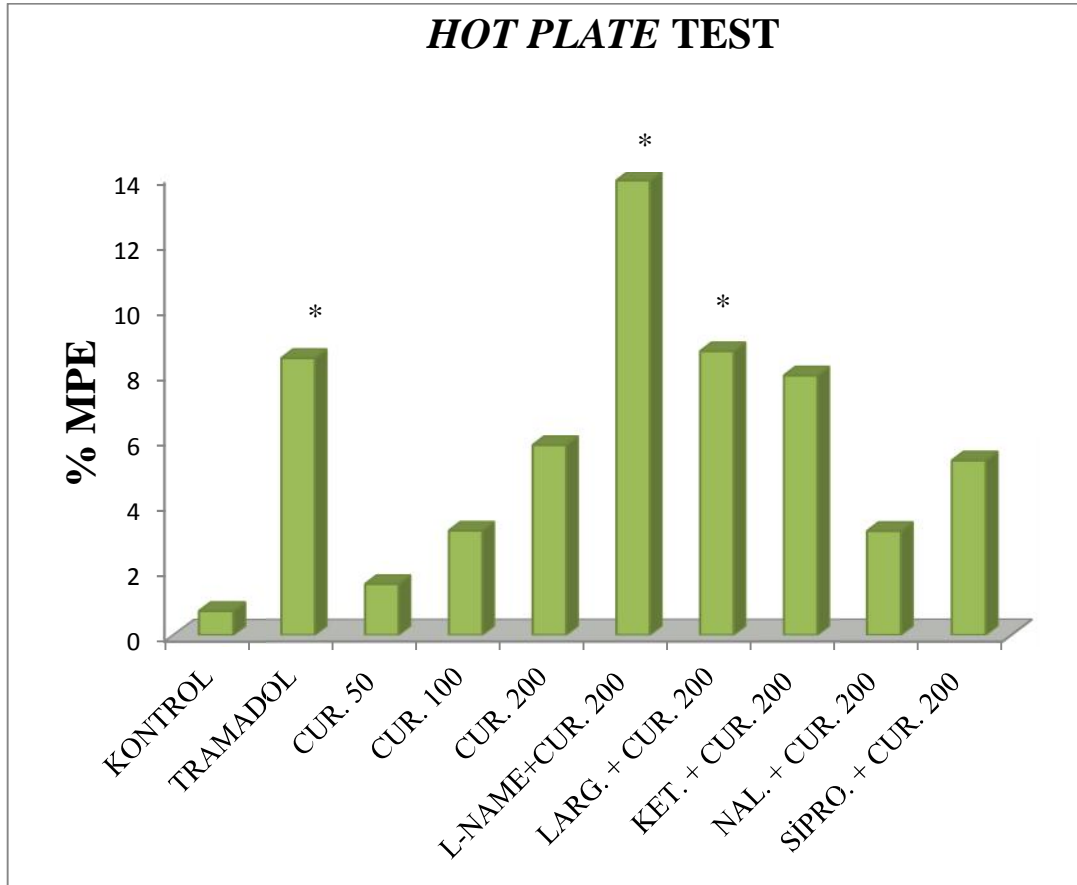
Tablo 4.2. *Hot plate* % MPE ölçümüne ili kin tanımsal bulgular.

Grup no	Grup ismi	Hayvan sayısı (n=)	Madyan	25%	75%
1	Kontrol	8	0,735	-0,920	2,305
2	Tramadol	8	8,450	6,260	14,295
3	Cur. 50	8	1,555	0,175	5,740
4	Cur. 100	8	3,185	2,660	5,925
5	Cur. 200	8	5,795	1,255	8,085
6	L-NAME + Cur. 200	8	13,870	10,910	19,455
7	L-Arg.+ Cur. 200	8	8,660	4,115	12,540
8	Ket.+ Cur. 200	8	7,920	5,275	9,030
9	Nal.+ Cur. 200	8	3,155	1,270	4,060
10	Sipro.+ Cur. 200	8	5,292	3,685	10,190

Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin.

Kontrol grubundaki olguların *hot plate* % MPE ölçümü tramadol grubu ve L-NAME ve L-arginin kombine gruplarındaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

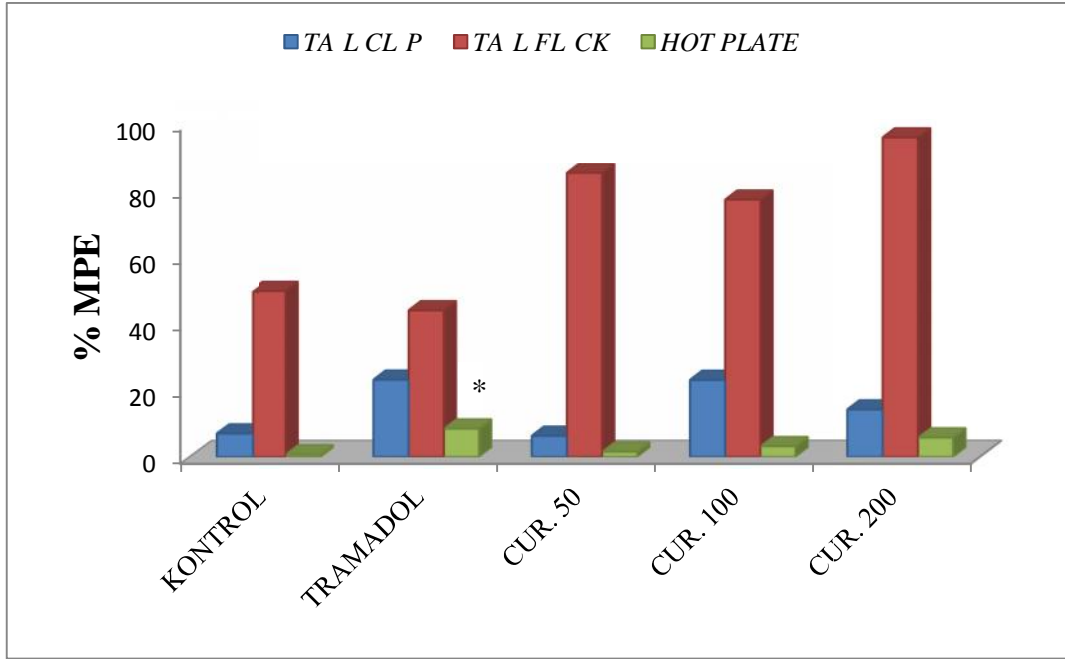
Hot plate % MPE ölçümü açısından di er gruplarla kontrol grubu ve di er gruplarla curcumin 200 mg/kg grubu aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). *Hot plate* testi ile ilgili grafik, ekil 4.3’de gösterilmiştir.



Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin, MPE: Maksimal potent etki.

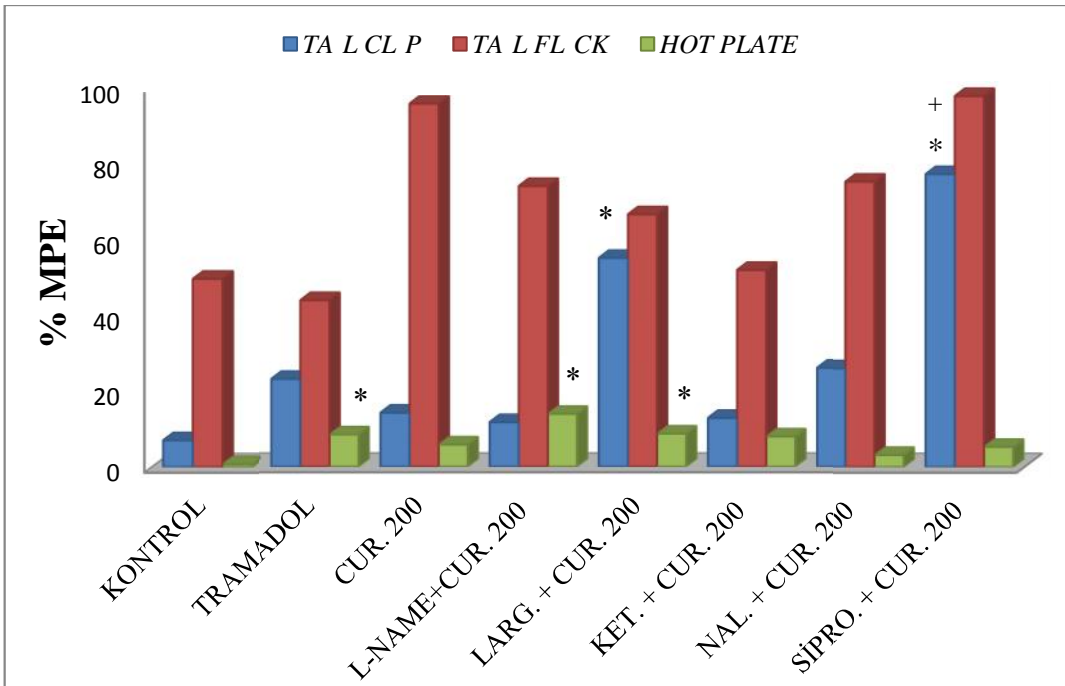
ekil 4.3. *Hot plate* testi % MPE grafi i *: Kontrol grubuna göre $p<0,05$.

Tail clip, *tail flick* ve *hot plate* testlerinde grupların toplu karşılaştırılması ekil 4.4 ve 4.5’te verilmiştir.



Cur: Curcumin, MPE: Maksimal potent etki

ekil 4.4. İlk be grubun kar ıla tırılması *: Kontrol grubuna göre p<0,05.



Cur:Curcumin,L-Arg:L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin, MPE: Maksimal potent etki.

ekil 4.5. Tüm grupların kar ıla tırılması *: Kontrol grubuna göre p< 0,05.

Asetik asit ile kıvrınma testi normal dağılım göstermediği için de iki kenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılıkların neden olan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar % 25-75 madyan olarak verildi.

Kıvrınma testi ölçümüne ilişkin tanımsal bulgular Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

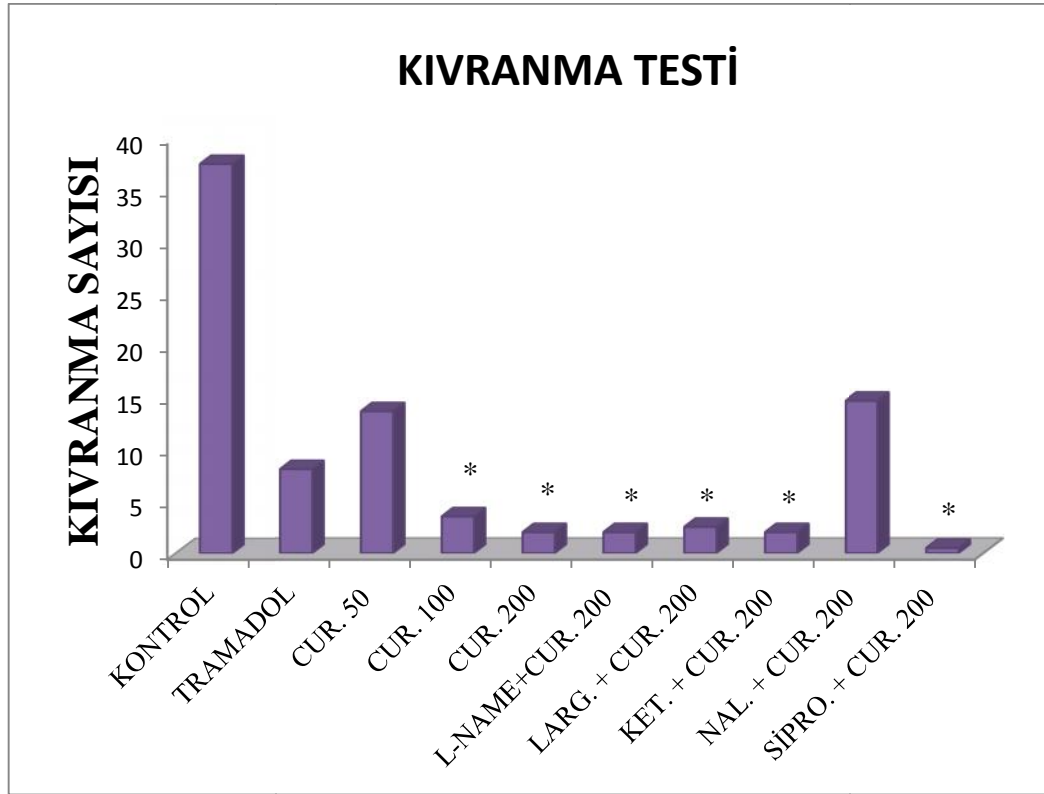
Tablo 4.3. Kıvrınma testi ölçümüne ilişkin tanımsal bulgular.

Grup no	Grup ismi	Hayvan sayısı (n=)	Madyan	25%	75%
1	Kontrol	8	37,500	29,000	49,500
2	Tramadol	8	8,000	3,000	16,000
3	Cur. 50	8	13,500	6,000	25,000
4	Cur. 100	8	3,500	0,500	12,500
5	Cur. 200	8	2,000	0,000	7,000
6	L-NAME + Cur. 200	8	2,000	0,000	3,500
7	L-Arg.+ Cur. 200	8	2,500	1,000	4,500
8	Ket.+ Cur. 200	8	2,000	0,500	7,500
9	Nal.+ Cur. 200	8	14,500	8,500	24,500
10	Sipro.+ Cur. 200	8	0,500	0,000	3,500

Cur:Curcumin,L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson,Sipro: Siproheptadin.

Kontrol grubundaki olguların kıvrınma sayıları curcumin 100, curcumin 200, L-NAME, L-arginin, ketamin ve siproheptadin gruplarındaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Kıvranma sayılarında di er grupların, kontrol ya da curcumin 200 mg/kg grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Asetik asit testi ile ilgili grafik ekil 4.6'da verilmi tir.



Cur: Curcumin, L-Arg: L-Arginin, Ket: Ketamin, Nal: Nalokson, Sipro: Siproheptadin.

ekil 4.6. Kıvranma testi grafi i *: Kontrol grubuna göre $p< 0,05$.

5.TARTI MA

nsano lunun en çok korktu u çekindi i, en rahatsız edici ya antılardan birisi a rı duygusudur (107). A rı çok iddetli ve farklı özelliklerle ortaya çıkabilir (108). Subjektif oldu u için aynı a rı iddetine farklı ki iler farklı cevaplar verebilmektedir. A rının meydana getirdi i bu ho olmayan duygular tıp tarihi boyunca çe itli a rı kesicilerin geli mesine, birçok ilacın ke fine neden olmu tur. Günümüzde çok çe itli ilaçların kullanılması ve çe itli giri imlerin uygulanmasına ra men modern tıp hala bazı a rılı durumlar kar ısında yetersiz kalmaktadır. Biz çalı mamızda modern tıbbaz da olsa katkısı olmasını umarak ‘curcumin’ etken maddesinin analjezik özelli inin varlı ını, hangi yolaklar üzerinden etki etmi olabilece ini ara tırdık ve olası etkisini tramadol ile kar ıla tırdık.

Çalı mamızda curcumin 50, 100, 200 mg/kg dozlarında santral antinosiseptif etkisi gösterilememi tir. Tramadolün santral antinosiseptif etkinli inin gösterilmi oldu u bu çalı mada santral düzeyde antinosiseptif etkinli inin curcuminden daha fazla oldu u bulunmu tur. Periferik düzeyde ise curcumin 100 ve 200 mg/kg dozlarının doz ba ımlı olarak antinosiseptif etkili oldu u görülmü tür. Bu etkisinin, periferik düzeyde antinosiseptif etkinli ini gösteremedi imiz tramadolden çok daha fazla oldu u görülmü tür.

Tail clip, tail flick ve hot plate testleri santral düzeyde, asetik asit ile kıvrınma testi ise periferik düzeyde nosisepsiyon olu turan modellerdir. Curcumin 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozları ile *tail clip, tail flick ve hot plate* testlerinde kontrol grubuna göre latens sürelerinde uzama görülmü olup bu uzama istatistik olarak anlamlı bulunmamı tır (Bkz. Sekil 4.1, 4.2, 4.3). *Tail clip* testinde curcumin 100 mg/kg ve curcumin 200 mg/kg dozlarında kontrol grubuna göre latens süresi uzamı tır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamı tır (Bkz. ekil 4.1). Daha önce, curcuminin antinosiseptif etkinli inin *tail clip* testi ile de erlendirildi i bir ara tırmaya rastlayamadı ımız için curcumin dozu, verili yolu ve beklenen etkiyi kar ıla tırmamızı ya da yorumlamamızı sa layacak verilere sahip de iliz.

Genel bir bilgi olarak, serotonin santral düzeyde antinosiseptif, periferik düzeyde ise pronosiseptif etkili bir maddedir (100). Kılıç ve ark. (99) da çalı malarında gösterdi i gibi siproheptadin, bir serotonin reseptör blokörü olarak,

santralde pronosiseptif, periferde ise antinosiseptif etkilidir. Yapılan bazı çalı malar ise bu bilgilere tezat olarak siproheptadinin santral düzeyde antinosiseptif oldu unu iddia etmektedir.

Tan ve ark. (109) 1990 yılında yaptıkları çalı mada siproheptadinin analjezik ve antipiretik etkilerini ara tırmı lar sonuçta bu bulgulara tezat olarak siproheptadinin *tail flick*, *hot plate* ve kıvrınma testlerinde a rı e i ini yükseltti ini savunmu lardır. Benzer ekilde Xiao ve ark. (110) da talamik nukleus submedius'un elektriksel ve kimyasal aktivasyonunun önemli antinosiseptif etkileri oldu unu ve bu etkinin ventrolateral orbital korteks (VLO) veya periaquaduktal gri cevherin lezyonu yada depresyonu ile bloke edilebilece ini dü ünmü lerdir. Bu nosiseptif kontrol yolu ile ili kili nörotransmitter mekanizmasını ara tırmak amacıyla sıçanlarda talamik nukleus submediusa 5-HT enjeksiyonunun *tail flick* refleksi üzerine etkisine bakmı lardır ve sonuçta tek taraflı enjeksiyonun *tail flick* refleksini doz ba ımlı olarak baskıladı ını ve 5 HT2 reseptörü üzerinden aktive edip bunun da beyin sapı inici inhibitör sistemi VLO üzerinden uyarıp spinal seviyede antinosiseptif etki yaptı ını savunmu lardır.

Çalı mamızda, *tail clip* testinde siproheptadin 50 µg/kg + curcumin 200 mg/kg kombine verilen grupta kontrol grubuna ve curcumin 200 mg/kg grubuna göre test latens süresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede uzama bulunmu tur. Curcumin 200 mg/kg grubunda ise anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre test latent süresi uzamı tır (Bkz. ekil 4.1). *Tail flick* ya da *hot plate* testinde ise bu etki gösterilememi tir. *Tail clip* ve *tail flick* testlerinin ikisi de santral spinal düzeyde antinosisepsiyonu de erlendirmek amacıyla uygulanana a rı modelleridir. *Tail clip*'te basınç uygulanırken *tail flick*'te akut termal nosisepsiyon olu turulur. Bu durum bizim *tail flick* ya da *hot plate* testinde bu sonucu bulamamı olmamızı açıklayabilir. Çalı mamızda, tek ba ına siproheptadin grubu bulunmadı ı için etkinin salt siproheptadine ba lı olup olmadı ını söyleyememekteyiz. Curcumin, siproheptadinin pronosiseptif etkisini antagonize etmi olabilece i de olasılıklar arasında bulunmaktadır.

L-arginin nitrik oksit prekürsörüdür ve NO olu umunu sa lar. Nitrik oksit için pronosiseptif ya da antinosiseptif etkisi vardır ekinde kesin yargıda bulunmak güçtür. Cury ve ark. (111) yayınladıkları derlemede NO'nun nosiseptif sistemde dual

etkisi oldu unu savunmu lardır. Bizim çalı mamızda curcumin 100 ve 200 mg/kg dozları *tail clip* testinde latens süresini uzatmı olup bu anlamlı bir de i iklik olu turmamı tır. Curcumin 200 mg/kg + L-arginin 100 mg/kg kombinasyon grubunda ise kontrol grubuna göre latens süresi anlamlı olarak uzayıp antinosiseptif etki meydana gelmi tir. Curcumin 200 mg/kg + L-arginin 100 mg/kg kombinasyon grubunda da latens süresi, curcumin 200 mg/ kg grubuna göre uzamı tır. Siproheptadin kombine grubunda anlamlı olan bu uzama L-arginin kombine grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız tespit edilmi tir (Bkz. ekil 4.1). L-argininin dual etkisi oldu u için ve de L-arginin tekli grubumuz olmadı ı için bu sonucu yorumlamak zordur. Bu sonuç, curcuminin L-argininin antinosiseptif etkisini potansiyelize etmi olmasından , pronosiseptif etkisini inhibe etmi olmasından ya da L-argininin tek ba ına etkisinden de kaynaklanıyor olabilece ini dü ündürmektedir.

Nitrik oksitin nöropatik a rıdaki rolü de birçok çalı ma konusu olmu tur. Nöropatik a rıda NMDA reseptörlerinin aktivasyonu önemli yer tutmaktadır. Meller ve ark. (112) bundan yola çıkarak NMDA reseptörlerinin bu etkisinin NO olu umunun ve soluble guanilat siklaz aktivasyonu ile olu abilece ini öne sürmü lerdir. Bu amaçla siyatik sinir ligasyonu ile farede nöropatik a rı modeli olu turmu lardır. Farelerde termal hiperaljeziyi meydana getirmi lerdir. Nitrik oksit sentaz inhibitörü L- NAME ve soluble guanilat siklaz inhibitörü metilen mavisi verildi inde termal hiperaljezinin bloke oldu unu tespit etmi lerdir. Chung ve ark. (113) yaptıkları çalı mada ise L-arginin ve NO donörü olan 3-morpholinosyidroimin (SIN-1) antinosiseptif etkilerinden NO'nun antinosiseptif etkinli inden sorumlu olan serebral mekanizmalar gibi mekanizmaların sorumlu olup olmadı ının belirlenmesi amaçlanmı tır. L-arginin ve SIN-1, her ikisi de intraserebroventriküler enjekte edilmi ve antinosiseptif etkinlik asetik asit ile abdominal kıvranma testi ile ölçülmü tür. L-arginin ve SIN-1 enjeksiyonunda doz ba ımlı olarak artan antinosisepsiyon saptamı lardır. Souza ve ark. (114) NO donörü ile yaptıkları çalı mada SIN-1 kullanmı lardır. Dü ük doz SIN-1 siyatik sinir ligasyonuna ba lı olu an nöropatik a rıyı azaltırken yüksek dozlar doz artı ı ile korele olarak ya etki etmemi ya da mekanik allodiniyi arttırmı tır. Li ve ark. (115) da 2010 yılında yaptıkları çalı malarında farklı dozlarda intratekal uygulanan NO'nun farklı etkileri olabilece ini göstermi lerdir. Dü ük doz NO'nun antinosiseptif etki olu tururken

yüksek dozlarda uygulanan NO'nun pronosiseptif etki olu turdu unu savunmu lardır.

Çalı mamızda *hot plate* testi, santral a rı e i ini supraspinal seviyede de erlendirmek amacıyla kullanılmı tır. Curcumin gruplarımızda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilememi tir. Sonuç olarak curcuminin her üç testte de etkisinin bulunamaması bize santral etkisinin olmadı ı yorumunu yaptırmı tır.

Hot plate testinde latens süreleri L-NAME ile L-argininin kombine gruplarında ve tramadol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzamı tır. L-Name, L-arginin ve ketamin kombine gruplarında latens süresi curcumin 200 mg/kg grubuna göre de önemsiz düzeyde uzamı tır (Bkz. ekil 4.3). Bu sonuçlarda ilginç olan hem L-NAME hem de L-arginin grubunda latens sürelerinde uzama olmasıdır. *Tail clip* testinde de L-arginin grubu anlamlı çıkmı tır. Bu veriler, test sonuçlarını, nitrik oksitin dual etkisinden kaynaklandı ı ekinde yorumlayabilmemizi sa lamı tır.

L-NAME, L-arginin analo udur ve yalancı ön madde olarak NO sentezini engellemektedir. Yapılan birçok çalı mada L-NAME'nin antinosiseptif etkinli i kanıtlanmı tır. Moore ve ark. (116) formalin enjekte ederek pençe a rısı ve ödemi olu turmu lar, intraperitoneal asetik asit enjeksiyonu ile kıvrınma ve *hot plate* a rı modellerinde çalı mı lardır. Formalin enjeksiyon modelinde L-NAME'nin 1-75 mg/kg ip. enjeksiyonunun doz ba ımlı olarak antinosiseptif etkinli i arttırdı ı görülmü tür. Asetik asit ile kıvrınma testinde 75-600 mg/kg ip. uygulanan L-NAME'nin doz artı ı ile korele olarak kıvrınma sayısını anlamlı derecede azalttı ı ve *hot plate* testinde de anlamlı etkilerinin görüldü ü belirtilmi tir. Benzer bir çalı ma, Kawabote ve ark. (117) tarafından 1994'te, NO'nun a rı modülasyonundaki dual rolünü ara tırmak amacıyla formalin enjekte edilen pençe a rı modelini kullanarak yapılmı tır. Bu çalı mada L-arginin ve L-NAME pençeye lokal olarak uygulamı lardır. L-NAME'nin ikinci faz nosisepsiyonu doz ba ımlı olarak inhibe etti ini görüp periferik NO'nun da antinosisepsiyonda dual etkili oldu unu ileri sürmü lerdir. Bunlar dı ında yapılan birçok çalı mada da L-NAME'nin antinosiseptif etkisi desteklenmektedir (118,119). Honore ve ark. (120) 1995'te yayınlanan çalı malarında L-NAME'nin antiinflamatuvar ve antiödem etkilerini savunmu lardır.

Tramadol, zayıf opiyat özelli i olan santral etkili bir analjeziktir. Dhasmana ve ark. (121) tramadolün sıçandaki analjezik etkilerini ara tırmı lardır. ntratekal ve subkutan tramadol enjeksiyonu uyguladıkları sıçanlarda, *tail flick ve hot plate* testlerinde tramadolün doz ba ımlı olarak santral düzeyde analjezik etkili oldu unu görmü lerdir. Yalçın ve ark. (98) da benzer ekilde çalı malarında potasyum kanallarının ve nitrejik sistemin tramadolün antinosiseptif özelli i üzerine olan etkilerini ara tırmı lardır. Tramadolü 10- 60 µg/ kg dozunda kullanarak tramadolün doz ba ımlı olarak *hot plate* latens süresini uzattı ını savunmu lardır. Çalı mamızda ise *tail clip ve tail flick* testlerinde tramadolün etkisi anlamlı düzeyde bulunamamı tır. *Hot plate* testinde ise tramadol grubunun latens süresi anlamlı derecede uzamı tır. Daha önce de belirtti imiz gibi *tail clip, tail flick ve hot plate* testlerinde curcuminin etkisinin de görülememesi bize tramadolün supraspinal düzeyde santral etkili bir ajan olup santral antinosiseptif etkisinin de curcuminden daha fazla oldu unu göstermektedir (Bkz. ekil 4.3).

Curcuminin, santral düzeyde antinosiseptif etkinli ini gösterememi olmamıza ra men asetik asit ile kıvrınma testinde, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kıvrınma sayısını azaltmı tır (Bkz ekil 4.6). Tajik ve grubunun (122) 2008'de yayınladıkları çalı mada da curcuminin ratlardaki asetik asit kaynaklı viseral nosisepsiyona etkisi ara tırmı tır. Bu çalı mada curcumin, normal salinde çözümlenerek 10, 20 ve 40 mg/kg dozda günde bir kere sekiz gün boyunca oral olarak ratlara uygulanmı ; morfin ve nalokson ise a rı olu turmadan 30 dakika önce subkutan yolla uygulanmı tır. Asetik asit enjeksiyonundan sonra ilk kıvrınmaya kadar olan latens süresi ve kıvrınma miktarı 60 dakika boyunca kaydedilmi ve 10 mg/kg curcuminin latens süresine ve kıvrınma sayısına etkisi olmadı ı gözlenmi tir. 20 mg/kg ve 40 mg/kg dozlarda ise dozlarla korele biçimde latens süresinin anlamlı derecede uzadı ı ve kıvrınma sayılarının anlamlı derecede azaldı ı görülmü tür. Tek ba ına morfin grubunda da latens süresi uzamı ve kıvrınma sayısı azalırken tek nalokson grubunda ise anlamlı bir de i iklik saptanmamı tır. Curcumin + morfin grubunda kıvrınma sayısı çok daha anlamlı düzeyde azalmı tır. Ara tırmacılar bunu, curcuminin morfinin antinosiseptif etkisini potansiyelize etti i ve bunu opioid sistem üzerinden yapıyor olabilece i ekinde yorumlamı lardır. Bizim çalı mamızda da nalokson kombine

grubunda kıvrınma sayısı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, curcumin 200 mg/kg grubuna göre daha fazla bulunmuştur (Bkz ekil 4.6). Bunun, naloksonun curcumine olan etkisi mi oldu mu ya da naloksonun kendi etkisinden dolayı mı gerçekleştiğini açıklamak güçtür. Tajik ve ark. (122) yaptığı çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir. Tek nalokson grubu, kontrol grubuna göre kıvrınma sayısını çok az arttırmı ve istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar gözlenmiştir.

Asetik asitin intraperitoneal enjeksiyonu sonrası peritonda inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelmektedir (123). Tamaddonford ve ark. (124) bu inflamatuvar mekanizmaların proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak ağız meydana getirdiklerini savunmuşlardır. Çalışmalarında ratlarda asetik asit enjeksiyonu ile oluşturulan visseral nörosesepsiyona curcumin ve C vitamini'nin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada da curcumin 14 gün boyunca oral olarak verilmiştir. C vitamini ise 7 gün boyunca intraperitoneal enjekte edilmiştir. Bunların ayrı ve kombine grupları oluşturulmuştur. Asetik asit enjeksiyonundan ilk kıvrınmaya kadar olan latens süresi ve enjeksiyon sonrası bir saat boyunca kıvrınma sayıları kaydedilmiştir. Sonuçta hem curcumin hem de vitamin C'nin visseral ağrıyı suprese ettiği görülmüştür ve ayrıca vitamin C'nin curcumin tarafından oluşturulan antinosiseptif etkiyi potansiyelize ettiği görülmüştür. inflamatuvar ağrı oluşturulduğunda reaktif oksijen radikallerinin salınımının artmasının da rolü vardır (125). Curcuminin antinosiseptif özelliğinin reaktif oksijen radikalleri, NO, proinflamatuvar sitokin sentez inhibisyonuna ve diyabete bağlı nöropatik ağrı oluşturulduğunda önemli role sahip olan nükleer faktör kappa B (NF-KB) inhibisyonuna bağlı olduğu da düşünülmüştür (126,127). Artan NO ve proinflamatuvar sitokin seviyesi farelerde saptanan ağrı eylemini düzeltmekten sorumlu tutulmaktadır (128). Yapılan çalışmalar curcuminin NO, tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) ve indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ederek düzeylerini azalttığını da göstermektedir (129, 130).

Sharma ve ark. (128) 2006 yılında nöropatik ağrı modelinde bu verileri destekleyen bir çalışmaya yürütmüşlerdir. Çalışmalarında streptozotosin enjeksiyonu ile diyabet oluşturulan farelerde nöropatik ağrı meydana getirilmiştir. Curcuminin antinosiseptif etkisinin araştırılması ve artan TNF alfa ve NO düzeylerine etkisinin tespiti amaçlanmıştır. Burada curcumin, streptozosin enjeksiyonu sonrası dört hafta boyunca 15, 30, 60 mg/kg dozlarda oral yoldan uygulanmıştır. Sonuçta curcuminin

TNF alfa ve NO düzeylerinin doz ba ımlı olarak azalttı ı gösterilmi ve nöropatik ağrıdaki etkinli i ortaya konmu tur. Bu etkinli inin ise NO ve TNF alfa düzeylerinin azalmasına ba lı oldu u savunulmu tur.

Tajik (122), Tamaddonford (124), Sharma (128) alı malarında curcumini kronik olarak oral yoldan kullanmı lardır. Bizim alı mamızda ise curcumin, günde bir kez ip. yolla verilmi tir. alı mamıza benzer olarak Mittal ve arkadaş ları (97) da ratlarda formalin enjeksiyonu ile orofasiyal ağrı olu turmu lar ve curcumini formalin enjeksiyonundan 15 dakika önce artan dozlarda intraperitoneal olarak uygulamı lardır. Bu alı manın sonucunda curcuminin fasiyal temizlenme hareketini doz ba ımlı olarak azalttı nı tespit etmi lerdir.

Curcuminin antinöroseptif etki mekanizması ile ilgili e itli alı malar yapılmı tir. Proinflamatuvar sitokin ve NO düzeylerini dü ürmeleri en çok üzerinde durulan mekanizmalardır. Bunun dı nda beyin mikrogliya hücrelerinde Janus kinaz-STAT sinyal yola ı inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkinli i oldu u savunulmu tur. Bunu da yine COX2 ve iNOS inhibisyonu ile gerçekle tirmektedir (131). Rat pençesine lokal formalin enjeksiyonu sonrası spinal kordda mikrogliyal aktivasyonun oldu u ve siklooksijenaz ekspresyonunun arttı ı tespit edilmi tir (132,133). Bunun dı nda rat orofasiyal bölgesine formalin enjeksiyonu sonrası inflamasyon ve ağrıda prostoglandinlerin rolü oldu u da gösterilmi tir (134). Curcuminin eikosanoid sentezini düzenlemekte oldu u, iNOS ve COX2 inhibisyonu yanında PGE2 sentez inhibisyonu da yaptı ı savunulmu tur (127,135). Yapılan bir ba ka alı mada ise curcuminin akut termal nöroseptisyonda etkisi olmadı ı kaydedilmi tir (136). Akut etki direkt A delta ve C liflerinin uyarılması ile olu maktadır. Dokuda inflamasyon henüz mevcut de ildir. Daha önce curcuminin farmakolojik etkisini inflame dokuda gösterdi i, normal sa lam dokuda göstermedi i de bildirilmi tir (137). Bu sonuçlar bizim alı mamızda *tail flick*, ve *hot plate* testlerinde curcuminin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin bulunmamasını desteklemektedir.

alı mamızda tek ba ına curcumin 200 mg/kg verilen grupta kombinasyonlu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamı tir. Nalokson grubu hariç di er L-NAME, L-arginin, ketamin ve siproheptadin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit edilmi tir (Bkz ekil 4.6). Daha önceden de belirtildi i gibi L-NAME, L-arginin, ketamin ve siproheptadin tek

ba larına antinosiseptif etkinlikleri mevcuttur. Siproheptadin grubu ile curcumin 200 mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da siproheptadin grubunda kıvranma sayısı curcumin 200 mg/kg grubuna göre daha azdır. Bu bize, sonucun siproheptadinin tek ba ına etkisi olabilece i gibi siproheptadin ve curcuminin birbirlerinin antinosiseptif etkilerinin potansiyelize etmelerinden de kaynaklanıyor olabilece i yorumunu yaptırmı tır.

Miranda ve ark. (138) parasetamol ve tramadol arasındaki ilaç etkile imlerinin derecesini saptamak amacıyla yaptıkları çalı mada analjezik aktiviteyi de erlendirmek amacıyla asetik asit ile kıvranma testini uygulamı lardır. İlaçlar intratekal ve intraperitoneal yolla verilmi tir. Tramadolün doz ba ımlı olarak kıvranma sayısını azalttı nı tespit etmi lerdir. Çalı mamızda tramadol grubunda kıvranma sayısı kontrol grubuna göre oldukça azalmı olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır. Tramadol sadece supraspinal düzeyde santral antinosiseptif etkili olarak bulunmu tur. Tramadolün periferik antinosiseptif etkinli i ise gösterilememi tir.

Sonuç olarak çalı mamızda tramadol grubu di er curcumin grupları ile kar ıla tırıldı nda ise tramadol grubunun kıvranma sayısı, curcumin 50 mg/kg grubundan az ancak curcumin 100 ve 200 mg/kg gruplarından fazla tespit edilmi tir. Bu bize, periferik antinosisepsiyonda curcuminin etkisinin tramadolden daha fazla oldu unu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Curcumin halen ara tırma a amasında olup pek çok çalı maya konu olmaya devam etmektedir. Çalı mamızda curcuminin santral antinosiseptif etkisini tespit edemedik ancak periferik düzeyde doz ba ımlı olarak olarak antinosiseptif etkili oldu unu ortaya koyduk. Tramadolle curcumin kar ıla tırıldı ında ise tramadolün santralde curcuminden daha etkili, curcuminin ise periferde tramadolden daha etkili oldu unu gördük.

Curcuminin periferik antinosiseptif etkisini hangi yolaklar ve mekanizmalar üzerinden yaptı ına dair çeli kili çalı malar mevcuttur. Çalı mamızda kombine etti imiz gruplardaki L-arginin, L-NAME, ketamin, nalokson ve siproheptadinin tek ba ına uygulandı ı gruplarımız olmadı ı için bu ara tırmanın sonunda etki mekanizmasıyla ilgili net bir ey söylemek güçtür. Bununla birlikte çıkan sonuçlar bize curcuminin etkisini nitreerjik ve serotonerjik yolaklar üzerinden gösteriyor olabilece ini dü ündürmektedir. Mekanizma ile ilgili sonuçların netle ip kesinle ebilmesi için daha ayrıntılı ve tekrarlayan çalı malar yapılmasına gereksinim vardır.

Daha önce yapılmı çalı malar ve bizim curcuminin periferik antinosiseptif etkinli ini göstermi olmamız yeni gün yüzüne çıkan bu madde ile ilgili umutlarımızı arttırmı tır. Sadece analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri de il, bahsetti imiz pek çok faydasından dolayı curcuminin daha çok ara tırmayı ve önemi hak etti ini dü ünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Güzeldemir ME. A rı ve tedavisi ders notları, GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD 1999, Ankara: s. 4
2. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 2004;87(1):44-53.
3. Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin derived from turmeric (*curcuma longa*). In: Bagchi D, Preuss HG, editors. *Phytopharmaceuticals in cancer chemoprevention*. Boca Raton: CRC Press; 2005. p. 349-87.
4. Stannard C, Booth S. A rı. Karacan , Özaras N (Çev), stanbul: stanbul Medikal Yayıncılık; 2007. s. 294-315.
5. Stannard C, Booth S. A rı. Karacan , Özaras N (Çev), stanbul: stanbul Medikal Yayıncılık; 2007. s. 4-12.
6. Kılıç FS, Do an AE, Baydemir C, Erol K. The Acute Effects of Mirtazapine On Pain Related Behaviour in Healthy Animals. *Neurosciences* 2011;16 (3): 217-23
7. Raj PP. A rı Taksonomisi. ç: Erdine S, editör. A rı. 3. baskı. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s.19-26
8. Marangoz C. A rı ve Analjezinin Fizyolojik Temelleri. *O.M.U Tıp Dergisi*. 1993;10(3):93-109
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. A rı tedavisi. ç: Tulunay M, Cuhruk H, Çeviri editorleri. *Klinik anesteziyoloji*. 4. baskı. Ankara: Güne Kitabevi; 2008. s. 359-411.
10. Kayhan Z. A rı Fizyolojisi, *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. stanbul: Logos Yayıncılık; 2007. s. 922-36.
11. Aydemir T (Çev). A rı sendromları. ç: Erdine S, editör. A rı. 3. baskı. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s. 837-83.
12. Dworkin RH. An Overview Of Neuropathic Pain: Syndromes, Symptoms, Signs,

- And Several Mechanisms. The Clinical Journal of Pain.2002;18 (6) 343-349.
13. A ık . Kanser a rı tedavisi. : Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010.s.1613-35.
 14. Aydın ON. A rı ve A rı Mekanizmalarına Güncel Bakı . ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3(2): 37-48.
 15. A ık . A rı; Anatomi ve Nörofizyoloji. : Keik Y, editör. Temel Anestezi. Ankara: Güne Tıp Kitabevleri; 2012. s.381-94.
 16. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain.2007;127(3):199-203.
 17. Uyar M, Eyigör C. Kronik a rı tedavisi. : Keik Y, editör. Temel Anestezi. Ankara: Güne Tıp Kitabevleri; 2012. s.1023-34.
 18. Yücel A. Nöropatik a rı. : Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010.s.1711-25.
 19. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. Clin J Pain. 2000;16(3 suppl):118-30.
 20. A ık , akar Turhan KS. Travmada a rı tedavisi. : Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010. s.1567-80.
 21. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. Lancet.1999;353(9164):1607-9.
 22. Erdine S. A rı tarihi. : Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010.s.1501-12.
 23. Erdine S. A rı mekanizmaları ve a rıya genel yakla ım. : Erdine S, editör. A rı. 3. baskı. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s.37-48.
 24. A ık . A rının nörofizyolojisi. : Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010. s.1513-22.
 25. Yılmaz A, Ergin S. A rı: periferel ve santral sensitizasyon. Romatizma. 2006; 21:105-10.

26. Esener Z. A rı. *Ondokuzmayıs Tıp Derg.* 1983; 2:191-202.
27. Cousins M, Power I. *Akut ve Postoperatif A rı.* Keskinbora K, Aydınlı I (Çev), ç: Erdine S, Çeviri editörü. *A rı Tedavisi El Kitabı.* İstanbul: Güne Kitabevi; 2006. s: 13-30.
28. Willis WD, Westlung KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(1):2-31.
29. Giordano J. The neuroscience of pain and analgesia. In: Boswell MV, Cole BE, editors. *Weiner's pain management: a practical guide for clinicians.* 7th ed. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group; 2006. p:15-35.
30. Schaible HG, Richter F, Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(4):237-43.
31. Fundytus ME. Glutamate receptors and nociception: implications for the drug treatment of pain. *CNS Drugs.* 2001;15(1): 29-58.
32. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;57(1):1-164.
33. Miculescu A, Gordh T. Nitric oxide and pain: 'something old, something new'. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(9):1107-20.
34. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252-9.
35. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med.* 1997;48: 489-509.
36. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(4):703-28.
37. Kettner NW. The functional neuroanatomy of pain perception. In: Audette JF, Bailey A, editors. *Integrative pain medicine.* New Jersey: Humana Press; 2008. p. 63-84.
38. Jay GW. *Chronic Pain.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1-12.
39. Brenner GJ, Woolf CJ. Mechanisms of Chronic Pain. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology.* USA: The

- McGraw-Hill Companies; 2008. p. 2000-20.
40. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: tramadol. *A rı*. 2006;18(1):5-19.
 41. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı. stanbul: Logos Yayıncılık; 2004. s. 99-123.
 42. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267(1):331-40.
 43. Ate Y, Bilgin BA, Özgencil GE. A rı tedavisinde farmakolojik yaklaşım. ç: Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010. s.1775-808.
 44. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(1):275-85.
 45. Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetic study of tramadol and its three metabolites in plasma, saliva and urine. *Daru*. 2009;17(4):245-55.
 46. Duthie DJ. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81(1):51-7.
 47. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998;5(3):155-82.
 48. Kaya G. Çocuklarda akut a rı ve tedavisi. ç: Tüzüner F, editör. Anestezi yo un bakım a rı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010.s.1747-61.
 49. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(2):101-8.
 50. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med*. 1998;16(4):615-9.
 51. Hargrove V, Molina DK. A fatality due to cyproheptadine and citalopram. *J Anal Toxicol*. 2009; 33(8):564-7.
 52. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual

- clinical uses. *Br J Anaesth.* 1996;77(4):441-4.
53. Bergman SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog.* 1999;46(1):10-20.
54. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg.* 2003;97(6):1730-9.
55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil anesteziik ajanlar. ç: Tulunay M, Cuhruk H, Çeviri editorleri. *Klinik anesteziyoloji.* 4. baskı. Ankara: Güne Kitabevi; 2008. s. 179-204.
56. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesteziye ilave ilaçlar. ç: Tulunay M, Cuhruk H, Çeviri editorleri. *Klinik anesteziyoloji.* 4. baskı. Ankara: Güne Kitabevi; 2008. s. 276-288.
57. Ireson C, Orr S, Jones DJ, Verschoyle R, Lim CK, Luo JL, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 2001;61(3):1058-64.
58. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 1997;116(2):197-203.
59. Aggarwal, BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23(1A):363-98.
60. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol.* 1998;55(8):1333-7.
61. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci.* 2004;74(8):969-85.
62. Araújo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst*

- Oswaldo Cruz. 2001;96(5):723-8.
63. Calabrese V, Butterfield DA, Stella AM. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Ital J Biochem.* 2003;52(4):177-81.
 64. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis.* 2004;25(9):1671-9.
 65. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nde L. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res.* 2001;43(2):145-50.
 66. Cohly HH, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(1):49-54.
 67. Chan MM, Huang HI, Fenton MR, Fong D. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol.* 1998;55(12):1955-62.
 68. Shin HJ, Lee JY, Son E, Lee DH, Kim HJ, Kang SS et al. Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice. *Neurosci Lett.* 2007;416(1):49-54.
 69. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene.* 1999;18(44):6013-20.
 70. Sharma RA. Translational medicine: targetting cyclo-oxygenase isozymes to prevent cancer. *QJM.* 2002;95(5):267-73.
 71. Khafif A, Schantz SP, Chou TC, Edelstein D, Sacks PG. Quantitation of chemopreventive synergism between (-)-epigallocatechin-3-gallate and curcumin in normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells. *Carcinogenesis.* 1998;19(3):419-24.

72. Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid- and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 1999;20(3):445–51.
73. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett*. 2000;115(3):195-204.
74. Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV, Reddy BS. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res*. 1999;59(3):597–601.
75. Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:434–41.
76. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, Price JE. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7490–8.
77. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA, et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(6):535–40.
78. Bush JA, Cheung KJ Jr, Li G. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas receptor/caspase-8 pathway independent of p53. *Exp Cell Res*. 2001;271(2):305–14.
79. Dorai T, Cao YC, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate*. 2001;47(4):293–303.
80. Singh SV, Hu X, Srivastava SK, Singh M, Xia H, Orchard JL, Zaren HA. Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice

- by dietary curcumin. *Carcinogenesis*. 1998;19(8):1357–60.
81. Shim JS, Kim DH, Jung HJ, Kim JH, Lim D, Lee SK, et al. Hydrazinocurcumin, a novel synthetic curcumin derivative, is a potent inhibitor of endothelial cell proliferation. *Bioorg Med Chem*. 2002;10(9):2987-92.
 82. Surh YJ, Han SS, Keum YS, Seo HJ, Lee SS. Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phorbol ester-induced activation of eukaryotic transcription factors, NF-kappaB and AP-1. *Biofactors*. 2000;12(1–4):107–12.
 83. Chen A, Xu J, Johnson AC. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. *Oncogene*. 2006;25(2):278-87.
 84. Huang MT, Smart RC, Wong CQ, Conney AH. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res*. 1988;48(21):5941-6.
 85. Eigner D, Scholz D. *Ferula asa-foetida* and *curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(1):1–6.
 86. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT, Yeh GC. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol*. 1998;56(2):197-206.
 87. Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS, Prasad PV, Kleinman HK, Maheshwari RK. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin. *Cell Growth Differ*. 1998;9(4):305-12.
 88. Rasmussen HB, Christensen SB, Kvist LP, Karazmi A. A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of *Curcuma longa*. *Planta Med*. 2000;66(4):396– 8.
 89. Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J Ethnopharmacol*. 1995;49(3):163-9.
 90. Li CJ, Zhang LJ, Dezube BJ, Crumpacker CS, Pardee AB. Three inhibitors of

- type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1839-42.
91. Han S, Yang Y. Antimicrobial activity of wool fabric treated with curcumin. *Dyes and Pigments*. 2005;64(2):157-61.
 92. Gopinath D, Ahmed MR, Gomathi K, Chitra K, Sehgal PK, Jayakumar R. Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials*. 2004;25(10):1911-7.
 93. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors*. 2002;16(1-2):29-43.
 94. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, Maheshwari RK. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen*. 1998;6(2):167-77.
 95. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*. 1995;94(1):79-83.
 96. Quaglino D Jr, Nanney LB, Kennedy R, Davidson JM. Transforming growth factor-beta stimulates wound healing and modulates extracellular matrix gene expression in pig skin. I. Excisional wound model. *Lab Invest*. 1990;63(3):307-19.
 97. Mittal N, Joshi R, Hota D, Chakrabarti A. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat. *Phytother Res*. 2009;23(4):507-12.
 98. Yalcin I, Aksu F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;80(1):69-75.
 99. Kilic FS, Sirmagul B, Yildirim E, Oner S, Erol K. Antinociceptive effects of gabapentin & its mechanism of action in experimental animal studies. *Indian J Med Res*. 2012;135(5):630-5.
 100. Kilic FS, Dogan AE, Baydemir C, Erol K. The acute effects of mirtazapine on

- pain related behavior in healthy animals. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011;16(3):217-23.
101. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):520-8.
102. Lariviere W, Wilson SG, Laughlin TM, Kokayeff A, West EE, Adhikari SM, et al. Heritability of nociception. III. Genetic relationships among commonly used assays of nociception and hypersensitivity. *Pain*. 2002;97(1-2):75–86.
103. Andurkar SV, Gendler L, Gulati A. Tramadol antinociception is potentiated by clonidine through α_2 -adrenergic and I2-imidazoline but not by endothelin ET(A) receptors in mice. *Eur J Pharmacol*. 2012;683(1-3):109–15.
104. Önkol T, Çakır B, Şahin MF, Yıldırım E, Erol K. Synthesis and antinociceptive activity of 2-[(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-5-aminoalkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole. *Turk J Chem*. 2004;28:461-8.
105. Abdollahi M, Karimpour H, Monsef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacol Res*. 2003;48(1):31–5.
106. Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, Mazzanti G, Saso L. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Farmaco*. 2001;56(5-7):341–3.
107. Doksat K. A rı ve Psikiyatri. *Psikiyatri Dünyası*. 1999;1:23-31.
108. Güleç G, Güleç S. A rı ve A rı Davranı ı. *A rı*. 2006;18(4):5-9.
109. Tan JQ, Fan CK, Cui J, Xu B. Analgesic and antipyretic effects of cyproheptadine. *Acta Pharmacologica Sinica*. 1990;11(3):204-7.
110. Xiao DQ, Tang JS, Yuan B, Jia H. Inhibitory effects of 5-hydroxytryptamine microinjection into thalamic nucleus submedius on rat tail flick reflex are mediated by 5-HT₂ receptors. *Neurosci Lett*. 1999;260(2):85-8.
111. Cury Y, Picolo G, Gutierrez VP, Ferreira SH. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide*. 2011;25(3):243-54.

112. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience*. 1992;50(1):7-10.
113. Chung E, Burke B, Bieber AJ, Doss JC, Ohgami Y, Quock RM. Dynorphin-mediated antinociceptive effects of L-arginine and SIN-1 (an NO donor) in mice. *Brain Res Bull*. 2006;70(3):245–50.
114. Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Res*. 2001;897(1-2):9–19.
115. Li K, Qi WX. Effects of multiple intrathecal administration of L-arginine with different doses on formalin-induced nociceptive behavioral responses in rats. *Neurosci Bull*. 2010;26(3):211-8.
116. Moore PK, Oluyomi AO, Babbedge RC, Wallace P, Hart SL. L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br J Pharmacol*. 1991;102(1):198-202.
117. Kawabata A, Manabe S, Manabe Y, Takagi H. Effect of topical administration of L-arginine on formalin-induced nociception in the mouse: a dual role of peripherally formed NO in pain modulation. *Br J Pharmacol*. 1994;112(2):547-50.
118. Kawabata A, Umeda N, Takagi H. L-arginine exerts a dual role in nociceptive processing in the brain: involvement of the kyotorphin-Met-enkephalin pathway and NO-cyclic GMP pathway. *Br J Pharmacol*. 1993;109(1):73-9.
119. Duarte ID, Ferreira SH. L-NAME causes antinociception by stimulation of the arginine-NO-cGMP pathway. *Mediators Inflamm*. 2000;9(1):25-30.
120. Honoré P, Chapman V, Buritova J, Besson JM. Reduction of carrageenin oedema and the associated c-Fos expression in the rat lumbar spinal cord by nitric oxide synthase inhibitor. *Br J Pharmacol*. 1995;114(1):77-84.
121. Dhasmana KM, Banerjee AK, Rating W, Erdmann W. Analgesic effect of tramadol in the rat. *Acta Pharmacologica Sinica*. 1989;10(4):289-93.
122. Tajik H, Tamaddonfard E, Hamzeh-Gooshchi N. The effect of curcumin (active

- substance of turmeric) on the acetic acid-induced visceral nociception in rats. *Pak J Biol Sci.* 2008;11(2):312-4.
123. Clementi G, Caruso A, Cutuli VM, Prato A, Mangano NG, Amico-Roxas M. Antiinflammatory activity of adrenomedullin in the acetic acid peritonitis in rats. *Life Sci.* 1999;65(15):PL203-8.
124. Tamaddonfard E, Tajik H, Hamzeh-Gooshchi N. Effects of curcumin and vitamin C on visceral nociception induced by acetic acid in rats. *Medycyna Wet.* 2008;64(7):883-5.
125. Gao X, Kim HK, Chung JM, Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain.* 2007;131(3):262–71.
126. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother Res.* 2007;21(3):278-83.
127. Johnston BD, DeMaster EG. Suppression of nitric oxide oxidation to nitrite by curcumin is due to the sequestration of the reaction intermediate nitrogen dioxide, not nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2003;8(4):231–4.
128. Sharma S, Kulkarni SK, Agrewala JN, Chopra K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2006;536(3):256–61.
129. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Thomas P, Dannenberg AJ. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-kappaB-dependent genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(2):G321–7.
130. Onoda M, Inano H. Effect of curcumin on the production of nitric oxide by cultured rat mammary gland. *Nitric Oxide.* 2000;4(5):505–15.
131. Kim HY, Park EJ, Joe EH, Jou I. Curcumin suppresses Janus kinase-STAT inflammatory signaling through activation of Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2 in brain microglia. *J Immunol.* 2003;171(11):6072-9.

132. Fu KY, Light AR, Matsushima GK, Maixner W. Microglial reactions after subcutaneous formalin injection into the rat hind paw. *Brain Res.* 1999;825(1-2):59–67.
133. Zhang FY, Wan Y, Zhang ZK, Light AR, Fu KY. Peripheral formalin injection induces long-lasting increases in cyclooxygenase 1 expression by microglia in the spinal cord. *J Pain.* 2007;8(2):110-7.
134. Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. Involvement of peripheral prostaglandins in formalin-induced nociceptive behaviours in the orofacial area of rats. *Inflammopharmacology.* 2006;14(1-2):57–61.
135. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2001;172(2):111–8.
136. Yeon KY, Kim SA, Kim YH, Lee MK, Ahn DK, Kim HJ, et al. Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. *J Dent Res.* 2010;89(2):170-4.
137. Martelli L, Ragazzi E, di Mario F, Martelli M, Castagliuolo I, Dal Maschio M, et al. A potential role for the vanilloid receptor TRPV1 in the therapeutic effect of curcumin in dinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(8):668–74.
138. Miranda HF, Noriega V, Prieto JC. Previous administration of naltrexone did not change synergism between paracetamol and tramadol in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102(1):72–6.

