

**T.C  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEY HAYVANLARINDA AĞRILI UYARANLARIN  
DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİSİ VE  
CİNSİYETİN ÖNEMİ**

**Tezi Hazırlayan  
Aliye ATASOY**

**Tezi Yöneten  
Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Temmuz 2005  
KAYSERİ**

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEY HAYVANLARINDA AĞRILI UYARANLARIN  
DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİSİ VE  
CİNSİYETİN ÖNEMİ**

**Tezi Hazırlayan  
Aliye ATASOY**

**Tezi Yöneten  
Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY -03-11 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2005  
KAYSERİ**

Bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

..../..../2005

**JÜRİ :**

**İmza**

**Üye :**

**Üye :**

**Üye :**

**ONAY**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

**Enstitü Müdürü**  
**Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana her türlü destek veren ve çalışmalarımı yönlendiren çok kıymetli hocam Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ'ye,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalına ilk geldiğim günden beri hiçbir konuda yardımını esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Çiğdem ÖZESMİ'ye,

Her zaman yanımda hissettiğim diğer hocalarıma, Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Ayşegül KÜÇÜK'e ve Hande YAPIŞLAR'a ,

Maddi ve manevi yardımları ile bana güç veren sevgili eşime çok teşekkür ederim.

## DENEY HAYVANLARINDA AĞRILI UYARANLARIN DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİSİ VE CİNSİYETİN ÖNEMİ

### ÖZET

Bu çalışmada, Hot plate (sıcak plaka), Asetik asit ve Formalin uygulamasıyla oluşturulan fazik ve tonik ağrıya, dişi ve erkek deney hayvanlarının verdiği cevaplar incelendi, Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent düzeneklerinde gözlenen davranış parametrelerine ağrının etkisi ve cinsiyetin önemi araştırıldı. Deneyleerde 20 adet (Wistar Albino) sıçan , 40 adet (Balb-c) fare kullanıldı. Her bir ağırlı uyarın 10 dişi, 10 erkek deney hayvanına uygulandı. Hot Plate testinde fareler 52°C'deki cihazın plakasına bırakılıp, ayaklarını yalamaları için geçen süre bulundu. Asetik Asit testinde farelere 1,5 ml/kg %6'lık Asetik Asit intra peritoneal (i.p.) enjeksiyonu sonrası karakteristik bükülme hareketleri sayıldı. Formalin testinde sıçanların ayağına 1,35 ml/kg %37'lik Formalin subkutan (s.c.) enjeksiyonu sonrası gözlenen ayak çekme hareketi sayıldı. Ağırlı uyarınlar uygulanmadan önce ve sonra deney hayvanlarının Açık alan ve Yükseltilmiş T-Labirent test düzeneklerinde davranış parametreleri gözlendi. Açık alan test düzeneğinde deney hayvanının çizgi geçme sayısı; lokomotor aktivitesi, arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı; çevreyi keşif davranışı, kaşınma ve defekasyon sayısı; otonom fonksiyonları olarak değerlendirildi. Yükseltilmiş T-Labirent test düzeneğinde bazal değer, sakınma ve kaçma sürelerine bakıldı. Hot Plate testi ile oluşturulan fazik ağrı cevabı cinsiyetten etkilenmemiştir. Tonik ağrı oluşturan Asetik Asit testinde dişiler, Formalin testinde faz 1(0-10 dakika)'de erkekler, faz 2(10-60 dakika) 'de dişiler daha hassas bulunmuştur. Açık Alan davranışları her iki tip ağrı sonrasında azalmıştır. Bu azalma en bariz Asetik asit uygulamasında görülmüştür. Ağırlı uyarın Yükseltilmiş T-labirent parametrelerinde uzama gözlenmiştir. Ağrı çalışmalarında kullanılan yöntemle göre cinsiyetin davranışı etkileyebileceği ve önemli bir parametre olabileceği önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Ağrı, davranış, Açık Alan, Yükseltilmiş T-Labirent, fare, sıçan.

## **THE EFFECTS OF STIMULANTS ON BEHAVIORAL PARAMETERS AND THE IMPORTANCE OF SEX ON EXPERIMENTAL ANIMALS**

### **ABSTRACT**

In this study, we investigated the effects of phasic and tonic pain in the form of hot plate, acetic acid, formalin test which on the behaviour of male and female rats and mice. Their behaviour was observed on open-field and elevated T-maze. Each pain stimulant was applied to 3 groups of 20 experimental animals, 10 male and 10 female. A total of 60 experimental animals were used in the study, 20 Wistar Albino rats and 40 Balb-c mice.

In the hot plate tests, the animals were placed on the hot plate which was heated at 52°C, and the time period up to the animals first licking or pulling up period up their paws was recorded. In the acetic acid test, after the animals were injected with 6%, 1.5 ml/kg i.p. the writing movement were counted. In the formalin application, 37%, 1.35 ml/kg formalin was injected s.c. into the rats feet/paws.

Prior to and following the application of the pain stimulants, their behaviour parameters were observed in the elevated T-maze and open-field area. In the open-field the section the animals crossed were counted and determined as their locomotor activity, the number of times they reared was counted their exploration behaviour and the number of grooming and defecation were counted as a value of their autonomic function.

The base levels avoidance and escape times were investigated. In the elevated T-maze test. The phasic pain response was not affected by the sex of the animals in the hot plate test. In the acetic acid test, it was found that female animals were more sensitive, although in phase 1. (0-10 minutes) of the formalin applications on the males were more sensitive, although in phase 2. (10-60 minutes) the females were more sensitive. In the open field test, following the application of the 3 pain stimulants, their behaviour parameters decreased. This decrease was most significant in the acetic acid application. The elevated T-maze test behaviour parameters were elongated following the 3 pain stimulants.

From the results of this study, we observed that behaviour is affected by pain and sex in an important factor in some pain tests

**Key words:** pain, behaviour, open field, elevated T-maze, mice, rat.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK .....	I
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	II
TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLO LİSTESİ .....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AĞRI VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Ağrının Amacı .....	3
2.1.2. Ağrı Reseptörleri Ve Tanımlanması .....	4
2.1.3. Ağrı Eşiği Ağrının Tanımlanması Ve Yanıtlanması .....	5
2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması .....	5
2.1.4.1. Fizyolojik- Klinik Ağrı.....	6
2.1.4.2. Başlangıç Süresine Göre Ağrı.....	6
2.1.4.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre.....	6
2.1.4.1. Mekanizmaya Göre.....	7
2.1.5. Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İletimi .....	8
2.2. DENEY HAYVANLARINDA AĞRI MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI .....	9
2.2.1. Etik Problemler .....	9
2.2.2. Uyarın Çeşitleri .....	10
2.2.2.1. Ağrılı Uyarınlar.....	10
2.2.3. Stimulus Parametrelerinin Seçimi .....	12
2.2.4. Fazık Ağrı (Kısa Süreli Uyarınların Kullanılması) .....	12
2.2.4.1. Termal Uyarınları Esas Alan Testler .....	12
2.2.4.2. Mekanik Uyarınları Esas Alan Testler.....	14
2.2.4.3. Elektriksel Uyarınların Esas Alındığı Testler .....	14
2.2.5. Tonik Ağrı (Uzun Süreli Uyarınlar ) .....	14
2.3. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ .....	16
2.3.1. Yükseltilmiş T – Labirent Testi .....	16
2.3.2. Açık Alan Testi .....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1. Deneysel Hayvanlar .....	18
3.2. Deneysel Kullanılan Kimyasal Maddelerin dozu Ve Veriliş Yolları.....	19
3.3. Ağrılı Uyarı Uygulaması .....	19
3.3.1. Sıcak Plaka (Hot-Plate) Testi .....	20
3.3.2. Asetik Asit Testi. ....	20
3.3.3. Formalin Testi.....	20
3.4. Davranış parametrelerinin incelenmesi.....	21
3.4.1. Açık Alan Test Düzeni.....	21
3.4.2. Yükseltmiş T- Maze Test Düzeni .....	22
3.5. Deneysel İşlemler.....	23
3.6. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR .....	25
4.1. Hot Plate Testi Ve Davranış Parametreleri .....	25
4.2. Asetik Asit (Writhing) Testi ve Davranış Parametreleri .....	30
4.3. Formalin testi Ve Davranış Parametreleri.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	40
6. KAYNAKLAR .....	45
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 3.1.</b> Ağırlı Uyarın Testlerinde Kullanılan Hayvan Tür, Cinsiyet ve Sayısı.....	19
<b>Tablo 3.2.</b> Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Dozları.....	19
<b>Tablo 4.1.</b> Hot plate uygulaması öncesi ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Hot plate önce ve sonrası karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 4.3 .</b> Hot Plate uygulaması önce ve sonrasında yükseltilmiş T-labirent parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması...	28
<b>Tablo 4.4.</b> Dişi ve erkek farelerde Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Hot plate önce ve sonrası karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 4.5.</b> Hot Plate Cihazında Dişi Ve Erkek Farelerin Ortalama Ayak Yalama Veya Çekme Süresi ( $\pm$ Standart Sapma Değerleri) .....	29
<b>Tablo 4.6.</b> Asetik Asit uygulaması önce ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 4.7.</b> Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Asetik Asit önce ve sonrası karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4.8.</b> Asetik Asit uygulaması önce ve sonrasında yükseltilmiş T-labirent parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması...	32
<b>Tablo 4.9.</b> Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Asetik Asit önce ve sonrası karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 4.10.</b> Asetik Asit Uygulaması İle 15 Dakikada Gözlenen Davranışların Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.....	34
<b>Tablo 4.11.</b> Formalin uygulaması önce ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek sıçanlarda karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 4.12.</b> Dişi ve erkek sıçanlarda Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Formalin testi önce ve sonrası karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 4.13.</b> Formalin uygulaması önce ve sonrasında Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin dişi ve erkek sıçanlarda karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 4.14.</b> Dişi ve erkek sıçanlarda Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Formalin testi önce ve sonrası karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 4.15.</b> Formalin Uygulaması İle 60 Dk. Da Gözlenen Davranışların Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 3.1.</b> Termal Isı Uygulamasında Kullanılan Cihazının Resmi.....	20
<b>Şekil 3.2.</b> Farelerde Davranış Parametrelerinin Gözlendiği Açık Alan Test Düzeneği.....	21
<b>Şekil 3.3.</b> Sıçanlarda Davranış Parametrelerinin Gözlendiği Açık Alan Test Düzeneği.....	21
<b>Şekil 3.4.</b> Farelerde Davranış Parametrelerinin Değerlendirildiği Yükseltilmiş T-Labirent Test Düzeneği.....	22
<b>Şekil 3.5.</b> Sıçanlarda Davranış Parametrelerinin Değerlendirildiği Yükseltilmiş T-Labirent Test Düzeneği.....	23
<b>Şeki 4.1.</b> Açık Alan Parametrelerinin Dişi Ve Erkek Farelerde Ağrılı Uyarın Öncesi Ve Sonrasında Karşılaştırılması.....	27
<b>Şeki 4.2.</b> Hot Plate Önce Ve Sonrası Dişi Ve Erkek Farelerde Yükseltilmiş T-Labirent Sonuçları. ....	29
<b>Şeki 4.3.</b> Asetik Asit'le Ağrı Oluşturulan Dişi Ve Erkek Farelerde Açık Alan Testi Sonuçları.....	31
<b>Şeki 4.4.</b> Asetik Asit Önce Ve Sonrası, Dişi Ve Erkek Farelerin Yükseltilmiş T-Labirent Düzeneğinde Bazal, Sakınma Ve Kaçma Süreler.....	33
<b>Şeki 4.5.</b> Formalin İle Ağrı Oluşturulan Dişi Ve Erkek Farelerde Açık Alan Testi Sonuçları.....	36
<b>Şeki 4.6.</b> Formalintesti Yükseltilmiş T-Labirent Parametre Sonuçları.....	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duyu sistemi, organizmanın dış ve iç çevresinden beyni haberdar etmede rol oynar. Ağrı karmaşık yapısına karşı insanlarda duyu olarak tanımlanır. Ağrı bir alarmdır, organizmayı korumaya yardımcı olur. Hayvanlarda sözlü iletişimin olmaması ağrının değerlendirilmesini zorlaştırır. Ancak hayvanın vermiş olduğu reaksiyonun incelenmesi ile yorumlanabilir. Sözlü ifade etme yeteneği olmayan hastalarla ilgilenen pediatri, geriatrist veya psikiyatristler de aynı zorluklarla karşılaşmaktadır.

Ağrılı uyarana verilen cevap, geri çekme, zıplama gibi motor tepkileri ve nörovegetatif reaksiyonları kapsar. ‘Alarm Reaksiyonu’ denilen tepkiler, sempatik tonus da, arteriyel kan basıncında artış, taşikardi, solunumun hızlanması, midriyazis ve vokalizasyonu içerir. Daha kompleks reaksiyonlar öğrenme ile oluşan ve çok hızlı olabilen şartlanmış motor tepkilerdir. Gelişmiş türlerde ağrılı uyarının tipine, süresine, şiddetine ve sıklığına bağlı olarak, kaçma, önleme, saldırganlık gibi davranışsal tepkiler veya sosyal, beslenme, seksüel davranışlar da modifikasyonlar gözlenir. Bu davranışlar merkezi sinir sisteminin hiyerarşik organizasyonu ile ilişkilidir. Uyarın şiddetine göre tepki, kaçma veya saldırma olacaktır.

Pasif motor tepki genellikle hayvanlarda gözlenir. Fazik ağrıya cevap olarak geri çekme refleksi gözlenirken, tonik ağrıda hareketsizlik, hayvanı ağrıya karşı korur.

Deney hayvanlarında oluşturulan ağrı modellerinin amacı insanlardaki akut ve kronik ağrı fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması veya analjezik etkinliğe sahip olabilecek maddelerin araştırılmasıdır.

Deney hayvanlarında istenmeyen uyarılar (nosiseptif uyarılar) davranışı olumlu ya da olumsuz yönde değiştirebilir. Bu değişiklikler de cinsiyet farklılığından etkilenebilir. Sunulan bu çalışmada Sıcak plaka (Hot plate), Asetik asit ve Formalin uygulamasıyla oluşturulan fazik ve tonik ağrıya, dişi ve erkek deney hayvanlarının verdiği cevapların incelenmesi, Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent düzeneklerinde gözlenen davranış parametrelerine ağrının etkisinin ve cinsiyetin öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.AĞRI FİZYOLOJİSİ**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı: vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal, afektif, hoş olmayan bir duyudur. Ağrı her zaman kişiye özeldir. Her tür kendi davranışsal repertuarına göre ağrıyı ifade etmektedir (1,2). Bu nedenle kişiden kişiye türden türe büyük farklılıklar taşır. Ağrının önemli bir özelliği duyuşsal, yani sinir lifleri ile taşınan objektif bir duyu olması, diğer özelliği ise emosyonel olmasıdır (3).

Hayvanlarda ağrı: sakınma davranışı, motor ve vejetatif korunma reaksiyonlarını başlatan gerçek ya da potansiyel hasar sonucu oluşan hoşlanılmayan duyuşsal deneyim olarak tarif edilir (4). Hayvanlar ağrıyı sözel olarak ifade edemezler, bu nedenle verilen uyarılara karşı gelişen motor, vejetatif veya davranışsal reaksiyonlar gözlemlenir (4).

#### **2.1.1. Ağrının Amacı**

Esas olarak ağrı vücut için bir koruyucu mekanizmadır (5). Ağrının amacı doku harabiyetini bildirmektir. Ağrı, uyarıcıdır. Kişiyi zararlı uyarandan kurtulması için uyarır (6). Herhangi bir doku hasarlandığı zaman ortaya çıkar ve kişiyi ağrı uyarana karşı bir reaksiyon göstermeye sevk eder. Kalça kemikleri üzerine uzun bir süre oturmak gibi basit aktiviteler bile, vücudun ağırlığı ile basınç altında kalan derinin kan dolaşımını azaltarak doku hasarına ve ağrıya neden olabilir. İskemi sonucu deri ağrısı oluştuğunda kişi bilinçsiz olarak pozisyon değiştirir (5). Normal ağrı, koruyucu olup günlük yaşam için gereklidir. Koruyucu ağrılara normal nosiseptif ya da normal ağrı duyusu denir (6).

### **2.1.2. Ağrı Reseptörleri ve Bunların Uyarılması**

Bütün ağrı reseptörleri serbest sinir uçlarındadır (5). Epidermisin altına kadar sokulan reseptörler, periostium, arter duvarları, eklemler, falks serebri ve tentorium serebellide bol miktarda bulunur. Diğer organlara daha seyrek biçimde dağılmış olan nosiseptörler yine de organdaki doku harabiyetini bildirecek niteliktedir (6).

Ağrıyı oluşturan uyarılar termal, mekanik ve kimyasal olabilir (6). Ağrıyı oluşturan kimyasal uyarılar:

- a) Doku harabiyeti sonucu ortaya çıkan bradikinin ve histamin,
- b) Prostaglandin, serotonin, proteolitik enzimler
- c) Asitler ve potasyum iyonu fazlalığıdır (6).

Genel olarak fazik (hızlı, akut) ağrı mekanik ve termal uyarılarla oluşurken; tonik (yavaş, kronik) ağrı her üç tip uyarı ile de ortaya çıkabilir (5).

Vücuttaki pek çok duyu reseptörlerinin tersine, ağrı reseptörleri ya çok az adapte olur veya hiç olmaz. Buna karşılık bazen, yavaş, sızılı ve bulantılı ağrılarda ağrı liflerinin uyarılması, ağrılı uyarı devam ettiği sürece giderek artar. Ağrı reseptörlerindeki bu duyarlılık artışına hiperaljezi denir (5).

Ağrı reseptörlerinin adaptasyon zayıflığı kolaylıkla anlaşılabilir gibi, ağrıya neden olan hasar verici uyarı devam ettiği sürece kişinin bunun farkında olmasını sağlamak açısından yararlı ve önemlidir (5).

Bugünkü bilgilerimize göre ağrı fizyolojisinde çok sayıda reseptör ve yolağın katılımı söz konusudur. Nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynayan sistemler;

- Adrenerjik sistem
- Serotonerjik sistem
- Opiyaterjik sistem
- GABA' erjik sistem
- Nörotensinerjik sistem
- Kolinerjik sistemdir.

Aktive edilen tüm kontrol sistemlerine rağmen, ağrı şiddeti fazla olduğu takdirde, insanlar ağrıyı duyumsar ve ağrıyı algılama ve tepki verme gibi olaylar çok kısa sürede gerçekleşir (7).

Ağrı duyumsanmasında yalnız uyarı ve algılama değil, pek çok çevresel etken de rol oynamaktadır. Doku zedelenmesi sonucu oluşan ağrıda yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar.

### 2.1.3. Ağrı Eşiği, Ağrının Tanımlanması ve Yanıtlanması

- **Ağrı Eşiği:** Sensoryal algılama alanlarını uyararak talamus ve kortekste ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanır. Uyarının değerini belirleyen etkenler, uyarının şiddeti, süresi ve uygulandığı alandır (7).
- **Ağrının Bileşenleri:** Ağrı sendromu 2 bileşenden oluşur; Birincisi, ağrının duyulması ve algılanması (ağrının duyusal ve kognitif komponenti). İkincisi, Ağrıya karşı reaksiyondur (ağrının afektif komponenti). Bu reaksiyon, endişe, anksiyete, korku, panik ve otonomik sistemle ilgili çeşitli belirtileri içerir. Ağrı ileri derecede subjektif nitelikle, kişiye ve meydana geldiği koşullara göre değişiklik gösteren duygu, durum halidir. Bazı koşullarda fark edilemeyen ağrılı uyarılar başka koşullarda aynı kişide dayanılmaz derecede ağrıya neden olabilir. Kişiler arasında aynı koşullar altında bile ağrıya duyarlılık farklılık gösterir (6).
- **Ağrıya Motor Yanıtlar:** Ağrı duyulduğunda çeşitli seviyelerde, koruyucu amaçlı motor yanıtlar oluşur. Bunlar istemli veya istemsiz tipte olabilir (7).

İstemli yanıtlar, konuşma (sızlanma), yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu

gösteren davranış biçimleridir. Ağrı kaslar, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere bir çok otonom yanıtta da neden olur (7).

#### **2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması**

Ağrıyı değişik biçimlerde sınıflamak mümkündür. Ağrının sınıflandırılması ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisidir. Ağrının daha ayrıntılı olarak ele alınması, değerlendirilmesi bu sınıflandırmalarla daha kolaylaşmaktadır (3).

Ağrı; fizyolojik veya klinik olmasıyla, başlangıç süresine, kaynaklandığı bölgeye ve mekanizmalarına göre dört sınıfta incelenir.

##### **2.1.4.1.Fizyolojik –Klinik Ağrı**

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Ateşten ya da vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak unsurlardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte bir kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir koruma hem de uyarı sistemidir. Klinik ağrı ise olaya bir çok fizyopatolojik süreç katılır (3).

##### **2.1.4.2.Başlangıç Süresine Göre Ağrı**

Başlangıç süresine göre ağrı akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

- **Akut ağrı:** Fazik ağrıdır. Ağrılı uyarana uygulandığında yaklaşık 0,1 saniye içinde ortaya çıkar ve vücudu korumaya yöneliktir (8). Akut ağrı aynı zamanda keskin, batıcı, lokalize, hızlı ve acı olarak nitelendirilebilir (6). Akut tipteki ağrı Aδ tipi sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine taşınır (5). Daima nosiseptif niteliklidir (7).

- **Kronik ağrı:** Tonik ağrıdır. Ağrılı uyarana uygulandıktan 1 saniye veya daha sonra başlayarak yavaş yavaş saniyeler hatta bazen dakikalar içinde artan ağrıdır (5). Kronik tipteki ağrı uyarımları C tipi sinir lifleri ile merkezi sinir sistemine iletilir(5). Yanıcı, zonklayıcı, künt, mide bulandırıcı ve tam lokalize olmayan ağrıdır. Yavaş ağrı doku harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Bu durumda uzun süreli uyarılma söz konusudur (6).

##### **2.1.4.3.Kaynaklandığı Bölgeye Göre**

- **Somatik ağrı:** Somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır (3).



- **Sempatik ağrı:** Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve yanma tarzındadır (3).
- **Visseral ağrı:** Klinik tanıda, çeşitli karın ve göğüs organlarından kaynaklanan, visseral inflamasyon, hastalık ya da diğer bazı bozuklukların teşhisinde kullanılabilen ağrıdır. Genellikle iç organların, ağrı dışındaki öteki duyu modaliteleri için duyu reseptörleri yoktur. Ayrıca, birçok önemli özellikleriyle yüzeysel ağrıdan ayrılır (5). Yüzeysel ağrı ile visseral ağrı arasında ki en önemli farklardan biri visserlerin iyice lokalize tipteki hasarlarının nadir olarak ağrıya neden olmasıdır. Öte yandan, iç organlardaki sinir uçlarının yaygın olarak stimülasyonu çok şiddetli bir ağrı yaratabilir (5). Organların kesilmesi ağrı oluşturmaz ancak iskemi, kimyasal uyarılma, spazm sonucu iskemi, fazla doku gerimi gibi olaylar geniş bir alanı etkilediğinden ve bir çok acı sinir ucunu uyardığından şiddetli ağrılara neden olur. Buradan kalkan ağrı duyusu sempatik sinirlerle taşınır. Sempatik sinirler yavaş C tipi liflerden oluşmuştur (6).
- **Yansıyan ağrı:** Ağrının olduğu yerden, uzak bir bölgede algılanmasına yansıyan ağrı denir. Genellikle visseral organların birinde başlar ve vücut yüzeyinde başka bir alana yansır. Bu alan ağrının kaynağı olan organın lokalizasyonuna hiç uymayan, vücudun başka bir derin bölgesinde de hissedilebilir (5).

#### 2.1.4.4. Mekanizmalarına Göre

Oluşum mekanizmalarına göre 5 alt grupta incelenir. Bunlar; nosiseptif, deaferantasyon, psikosomatik, reaktif ve nöropatik ağrıdır.

- **Nosiseptif Ağrı:** Doku hasarı ile ilgili özel reseptörlerin (nosiseptörler) uyarılması sonucu oluşan sinyallerin santral sinir sisteminde algılanmasına nosiseptif ağrı denir (4). Ancak nosiseptörleri uyaran bütün uyaranlar her zaman ağrı olarak algılanmaz (4).
- **Deaferantasyon Ağrısı:** Çevresel ve merkezi sinir sisteminde ağrı yolları üzerindeki bozukluğa (tümör tarafından tahrip edilme gibi) bağlıdır ve bazen ağrılı bölgede sempatik innervasyon bozukluğunu gösteren ciltte renk değişikliği, sıcaklık azalması ve kıl kaybı gibi değişikliklerle beraberdir (8).
- **Reaktif Ağrı:** Motor veya sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar (8).

- **Nöropatik Ağrı:** Çevresel ve merkezi sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonun veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrı tipidir. Nöropatik ağrıyı başlatan genellikle bir disfonksiyondur ve çevresel sinir travması veya metabolik bir hastalık sonucunda oluşabildiği gibi merkezi nedenlerden de köken alabilir. Nöropatik ağrı hasardan ya da oluşan hasarın şiddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve hatta haftalar aylar içerisinde şiddetlenebilir. Nöropatik ağrıyı diğer ağrı türlerinden ayıran başlıca özellikler; spontan hoş olmayan duyuların yanı sıra keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması ya da yanıcı ağrı şeklinde, ağrılı alanlarda duyuusal bozukluk veya kayıp, uyarılara karşı değişmiş yanıtlar ve sempatik sinir sistemi tutulumunda otonomik disfonksiyon olarak sıralanabilir (9).

- **Psikosomatik Ağrı:** Kronik ağrılı hastalarda, kronik ağrıya bağlı olarak bir takım psikolojik semptomların ortaya çıkması doğaldır. Ancak psikosomatik ağrı daha farklı bir kavramdır. Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Hasta bir anlamda ağrıyı kullanmakta, çeşitli kişisel, ekonomik ve toplumsal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye ve toplumun kendisi üzerinde dikkatini toplamaya çalışmaktadır (3).

### 2.1.5. Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İletimi

Ağrı, iki yolla merkeze iletilir.

**Hızlı-keskin ağrı yolu ve yavaş kronik ağrı yolu ;** Hızlı-keskin ağrı sinyalleri ya mekanik, ya da termal ağrı uyaranları ile oluşturulur; bunlar periferik sinirler içinde, ince, 6-30m/sn hızı olan A $\delta$  tipi liflerle medulla spinalise taşınır. Diğer yandan yavaş-kronik tip ağrı özellikle kimyasal uyaranlarla oluşturulur; fakat aynı zamanda ısrarlı mekanik ve termal uyaranlar da bu tip ağrıya yol açabilir.

**Yavaş-kronik ağrı;** C tipi liflerle, 0,5 ve 2m/sn'lik bir hızla iletilir (5).

Ağrı innervasyonundaki bu ikili sistem nedeniyle ani bir ağrı uyarımı genelde bir "çift" ağrı hissi oluşturur: A $\delta$  lifleri ile beyne iletilen hızlı keskin bir ağrıyı, 1 sn kadar sonra, C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler. Keskin ağrı hızla şahsı uyarır ve onun hasar veren uyaranlardan uzaklaşmasını sağlar. Diğer taraftan yavaş ağrı zaman geçtikçe daha çok artar.

Sonunda bu duygu uzun süren ağrı ile dayanılmaz bir ızdırap oluşturabilir ve kişinin ağrının nedenini ortadan kaldırmak için çabalamaya devam etmesini sağlar (5).

Omuriliğe girişte ağrı sinyalleri neospinotalamik yol ve paleospinotalamik yol olmak üzere iki yol ile beyne iletilir (5).

Aδ liflerinden oluşmuş hızlı akut yol evrim içinde sonradan geliştiği için neospinotalamik yol olarak bilinir. Burada nöronlar miyelinli olduklarından hızlıdır. Omuriliğin arka boynuzundan kalkan ve karşı lateral funikulasa geçen spinotalamikus lateralis yolunun sekonder nöronu, medulla, pons ve mesensefalon boyunca retikuler formasyona dallar verir. Yolların 1/3'ü medial leminuskus yoluna katılarak talamusa erişir ve oradan da duyu korteksine acının lokalizasyonu için gönderilir (6).

Miyelinsiz C liflerinden oluşan yavaş kronik yol evrim içinde ilk geliştiği için paleospinotalamik (eski) yol olarak bilinir. Burada nöronlar miyelinsiz oldukları için ileti yavaştır. Deriden kalkan ağrı duyuları omuriliğin arka boynuzunda (substansiya jelatinoza) konverjans yaparlar. O halde acı hem hızlı, hem de yavaş liflerle taşınır. C lifleri ile taşınan kronik ağrı keskin acının ardından hissedilir. Paleospinotalamik yolun yaklaşık tamamı medulla, pons ve mezensefalonun arkasındaki retiküler formasyonda sonlanır. Buradan talamus dahil tüm beyne dağılır. Böylece diğer yola göre daha etkilidir. Kişiyi uykudan uyandırır, genel eksitasyon yaratır, kişi ağrıyı önemser ve ondan kurtulma çareleri arar. Bu yollar kortekste bir tek yere erişemedikleri ve geniş bir alanı uyardıkları için kolay lokalize edilemezler. Bu tip ağrının amacı kişiyi uarmak ve birşeyler yapmaya zorlamaktır (6).

## **2.2 DENEY HAYVANLARINDA AĞRI MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI**

Canlı hayvanlarda ağrı çalışması etik, fizyolojik ve teknik problemleri arttırmıştır. Fizyolojik problem, hayvanlardaki ağrının doğrudan monitörle gösterilememesidir. Sadece nosiseptif uyarana karşı tepkilerinin incelenmesi ile değerlendirilebilir. Farklı ağrı modellerinde çeşitli nosiseptif uyarılar (elektrik, ısı, mekanik veya kimyasal) kullanılır. Kimyasal uyarılarla akut, kronik ağrı taklit edilir. Buna rağmen tüm ağrı modellerinin hiçbirinde ideal bir sonuç elde edilemediği gözden kaçırılmamalıdır. Monitörde gösterilen reaksiyonlar hemen hemen her zaman spinal refleks ile kompleks davranış aralığındaki

motor cevaplardır. Bu tepkilerin çoğu zayıftır. Bu tepkiler diğer fizyolojik fonksiyonlarla ilişkili olabilir veya modüle edilebilir (6,7).

### **2.2.1. Etik Problemler**

Çalışmalarda Uluslararası Bilimsel Yönetim Kurulu'nun belirlediği kriterler ve etik kurul onayı sağlanmak zorundadır (10). Hayvanın bir obje olmadığı, duyusu olan bir varlık olduğu göz önüne alınmalıdır. Amaç ağrıyı en aza indirmek olmalıdır. Bunun için yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

1. Bilinci yerinde olan hayvanlar da ağrı çalışmasıyla ilgili olan deneyler bilim adamları ve kişiler tarafından incelenmeden önce bu deneylerin potansiyel yararları gösterilmelidir.
2. Mümkünse bilim adamları kişiler üzerinde ağrı uyaranlarını test etmelidir.
3. Bu çalışmalar da bilim adamları deney hayvanlarındaki bütün davranışsal ve fizyolojik değişimleri dikkatlice değerlendirmeli ve bu değerlendirmeleri rapor etmelidir.
4. Genel anestezi yöntem uygulanmadan önce nöromusküler blokaj ajanıyla felç edilen ya da uygun cerrahi yöntemle ağrı duyusu uzaklaştırılan hayvanların kullanımı sorun olmamalıdır.
5. Deney süresi mümkün olduğunca kısa olmalı ve hayvan sayısı minimum tutulmalıdır.

Bilinci yerinde olan hayvanlardaki çalışmalar yaygın olarak uyarana karşı bir tepkiyi elde etmek için eşik değerini monitörlemeyi gerektirir (10-12). Eğer insanlara uygulanırsa ağrı oluşur. Fleksiyon refleksi ve vokalizasyon şeklinde tepki verirler (13-14).

### **2.2.2 Uyarın Çeşitleri**

#### **2.2.2.1. Ağrılı Uyarınlar**

Ağrılı uyarınlar dörde ayrılır

1. Termal uyarınlar
2. Kimyasal uyarınlar
3. Elektriksel uyarınlar

#### 4. Mekanik uyarılar

**1. Termal Uyarılar :** Deri reseptörlerini uyarılardan biri de ısıdır. Isıya önce termosensitiv, daha sonra nosiseptif lifler duyarlıdır. Termal radyasyonun ağrı eşik değerine ulaşması için sıcaklığın artırılması gerekir. Ağrı eşik değeri bazı parametrelere bağlıdır:

- a) Derinin radyasyon özelliğini yansıtması
- b) Derinin kondüksiyon özelliği (difusivitesi ).
- c) Başlangıçtaki deri sıcaklığı
- d) Deri bölgesine verilen kalorik enerji miktarıdır. Bu kalorik enerji miktarı spektral ampul yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlıdır. Normal koşullar altında deri sıcaklığı arteriovenöz kapiller ve deri yüzeyinden ısı arasındaki denge sonucunda meydana gelir (15-17). Diğer taraftan hayvanın ekstremitesi ya da kuyruğu termostatik banyoya batırıldığında deri sıcaklığındaki artışa rağmen daha hızlı olur (17). Genelde yüzey sıcaklığının bu metotların biriyle oluşturulabileceğinin bilinmesine rağmen derinin çeşitli tabakalarında ulaşılan sıcaklıklar aynı değildir (17-19).

**2. Kimyasal Uyarılar :** Algojenik ajan uygulamasında kullanılan kimyasal uyarılar yavaş uyarıcı şeklinde oluşur (20).

Kimyasal uyarıcılar ilerleyen, uzun süreli ve bir kez uyarıldıktan sonra kaçınılmaz bir karaktere sahiptir. Ancak kimyasal uyarılar ile Primer afferent sinir aktivitesi senkronizasyonuna ihtiyaç duyan tipik refleksler oluşturulamaz (20, 21).

Davranışlar değişik şekilde meydana gelir, ancak rodentlerde stereotiptir. Kimyasal uyarıcı kullanılarak yapılan testlerin ölçülebilen eşik değerleri yoktur. Belli bir zaman diliminde eşik üstü uyarana verdiği cevabın, birim zamanda skorlaması yapılır. Şüphesiz bu deneysel modeller klinik ağrının doğasına oldukça yakındır. Hayvanlardaki visseral ve peritoneal ağrı modelleri de algojenik ajanın uygulamasını içerir (20).

**3. Elektriksel Uyarılar :** Elektriksel uyarıların uygulanması bazı avantajlara sahiptir. Ölçülebilir, tekrarlanabilir ve senkronize afferent sinyaller meydana getirmesi başlıca avantajlarıdır. Ancak doğal uyarıcı tipi olmaması dezavantajdır. Elektriksel uyarıcı kısa ve

ani uygulanır. Uyarın şiddetine göre davranışsal cevaplarda değişir. Örneęin; spinal refleksden, kompleks ses çıkarmaya ve daha organize davranış reaksiyonlara (kaçma, agresyon gibi) kadar değişiklik gösterebilir. Şiddet arttırılarak elektrik uygulanırsa ilk uyarılanlar A $\beta$ , daha sonra A $\delta$  ve son olarak C tipi lifleridir (20,21).

**4. Mekanik Uyarınlar :** Mekanik uyarın ilk kez Von Frey tarafından geçen yüzyılda kullanılmıştır. Bu tür uyarın uygulaması ilerleyen ve kaba bir uygulamadır. Cevap ortaya çıkar çıkmaz uygulama bırakılır. Mekanik stimulus nosiseptörler kadar mekano reseptörleri de uyarır. Spesifik olmadığı gibi, özellikle hareketli hayvanlar için uygulamada teknik güçlükler de içerir. Visseral ağrı modellerinden biri olan içi boş organın hava ile şişirilmesinde de mekanik uyarın uygulanmış olur (22).

### 2.2.3. Stimulus Parametrelerinin Seçimi

Bütün nosiseptif uyarıcılar üç kategoride toplanır. Bunlar; uyarıcının fiziksel doğası, uygulama bölgesi ve uygulama bölgesinin geçmişidir.

Uyarıcının fiziksel doğası Fizyolojik açıdan önemlidir; Stimulasyon yoğunluğu, süresi ve yüzey alanı olarak üç parametre kontrol edilebilir (23,24). Vücutta uyarıcının uygulandığı bölge açıkça klinik ağrıyı oluşturan doku tiplerini ayırt etmede önemlidir. Önceden uyarılan bölgenin geçmişinde akut ağrı testleri için sağlıklı doku gereklidir.

Hayvanlarda ideal ağrılı uyarın modeli aşağıda açıklanan karakteristik bazı özelliklere sahiptir (25-27).

Bu özellikler; spesifite, duyarlılık, geçerlilik, güvenilirlik ve tekrarlanabilirliktir (28-30).

Kısa süreli uyarınların (saniye) kullanıldığı yöntemler, uzun süreli uyarınların kullanıldığı yöntemlere göre (dakika) daha başarılıdır. İlkinde artan şiddette fiziksel uyarın (termal, mekanik, elektriksel) derinin belirli bölgelerine uygulanır. İkincisinde deri ya da visseral orijinli ağrı oluşturulur. Kimyasal uyarıcılar (algojenik maddeler) genellikle deri altına ya da intraperitoneal olarak uygulanır (31,32).

## 2.2.4. Fazik Ağrı (Kısa Süreli Uyarılar Kullanılması)

### 2.2.4.1. Termal Uyarıları Esas Alan Testler

Termal uyarı kullanılan testlerde, genellikle deri uyarılır. Bu testlerde, visseral organlar ve iskelet-kas sistemi uyarılmaz (18).

**a) Tail- Flick Testi :** Kuyruk çekme testi diye bilinen bu yöntemin iki şekli vardır. Kuyruğun küçük bir kısmına ısı radyasyonu uygulanır ya da kuyruk önceden belirlenen sıcaklıktaki suyun içine daldırılır. İlkinde kuyruğu çekme süresi daha kısadır. Genellikle bu süre 2-10 sn arasında değişir (17-19).

**b) Pençeyi Geri Çekme Testi:** Radyan ısı pençeye uygulanır. Pençede carrageenin supkutan uygulanması inflamasyon oluşturur. Ultraviyole ışınlarına maruz kaldığı zaman da inflamasyon oluşabilir (33). Bu testlerdeki tek avantaj ısının serbestçe hareket edebilen hayvana (ayağın plantal yüzeyi) uygulanabiliyor olmasıdır. Fare ve sıçanlarda termoregülasyon için üstün nitelikli bir organ gerektirmediği için tercih edilebilir (21,34). Yeomans ve Proudfit (21,35) analjezik madde uygulanmış sıçanlar, arka pençesini çekme hareketini çalışmıştır ve aşağıdaki sonuçları sunmuştur:

Birinci testte pençe eğimli gelen ısıda bekletildiği zaman ( $6,5^{\circ}\text{C}/\text{sn}$ ) pençenin geri çekme reaksiyon zamanı kısa olur ve deri yüzeyinin sıcaklığı yüksek seviyeye ulaşır. Aδ tipi lifler aktive edilir. İkinci testte ısınma yavaş olduğu zaman ( $1^{\circ}\text{C}/\text{sn}$ ) reaksiyon zamanı daha uzun olur ve deri sıcaklığı daha az artar. Sadece C tipi lifleri aktive eder. Morfin birinci testten ziyade ikinci testte daha etkilidir (36).

**c) Hot Plate Testi (sıcak plaka) :** Hot Plate testi ilk kez Woolfe ve Macdonald tarafından tanımlanmış daha sonra Edyy ve arkadaşları (37) tarafından modifiye edilerek bugünkü son halini almıştır (4).

Hot-plate cihazı; termal ısı kaynağı, zamanlayıcı ve güç kaynağından oluşur. Bir kenarı 20 cm uzunlukta kare bir metal levha üzerinde cam fanusu bulunan ve metal levhası elektrikle istenilen ısı derecesine ayarlanabilen bir cihazdır. Bu cihazın hayvanın ayağını çekme süresini 0,1 saniyelik hassasiyetle ölçtüğü bilinmektedir (4). Bu yöntemle deney hayvanı düz metal levha üzerindeki cam fanusa konur. Metal levha termodela ya da su kaynatarak

ısıtılır (37,38). Isınan levhanın sabit sıcaklığı yalama ve sıçrama davranışlarına neden olur. Her iki davranışın supraspinal olarak tamamlanan tepkiler olduğu düşünülür (38).

Testin duyarlılığı, ilk uyarılan davranışın reaksiyon zamanının ölçülmesiyle ya da sıcaklığın azaltılmasıyla artabilir (39,40).

Bu davranış farelerde sterotiptir. Sıçrama reaksiyon zamanının kısalması, yalama davranışının yok olmasıyla eş zamanlı olarak meydana gelir. Ayrıca ilk test sırasında hayvan patisini yalayabilir ve sonra sıçrayabilir. Ancak sıçrama çabuk olacaktır. Sonraki testte reaksiyon zamanı daha da kısa olacaktır (41,42). Haftada bir ya da ayda bir uygulanması reaksiyon zamanında azalmaya yol açar. (40,43-45) Genelde bu ölçümler tek bir laboratuarda yapılmasına karşın değişkendir (32).

**d) Soğuk Uyarıların Kullanıldığı Testler :** Akut ağrı testleri için soğuk nadiren kullanılan bir uyarı tipidir. Diğer yandan hayvanlarda nöropati modeli oluşturmak için sıkça kullanılır. Deney hayvanının kuyruğu veya ekstremitesi soğuk ortama sokulur veya hayvan soğuk bir yüzeye bırakılır (46,47).

**2.2.4.2. Mekanik Uyarıların Esas Alan Testler :** Nosiseptif mekanik uyarılar, ekstremiteler veya kuyruğa uygulanır. Sabit basınç uygulanan testlerin yerini basıncın dereceli olarak artırıldığı yöntemler almıştır (48). Bu tür testlerde ekstremiteler veya kuyruk iki plaka arasına yerleştirilip vidalı sistem aracılığı ile sıkıştırılır. Eşik değere ulaşıldığında hayvan, ekstremiteler veya kuyruğunu çekmeye çalışır, çırpınır ve sonunda sesli reaksiyon verir (22,48).

Bu yöntemin bir çok dezavantajı vardır. Bazen uyarı şiddetinin tam olarak ölçülmesi zordur. Tekrarlanan uygulamalarda uygulama yerinin hassasiyeti azalabilir veya artabilir. Hassasiyet arttığında inflamasyon gelişimi söz konusu olabilir. Hayvanın farklı şekillerde reaksiyon göstermesi de göz ardı edilmemelidir (48).

#### **2.2.4.3. Elektriksel Uyarıların Esas Alındığı Testler**

Elektriksel uyarı kısa ve uzun süreli olarak, tek şoklar şeklinde kuyruğa ve pençeye uygulanabilir.



**a) Elektriksel Uyarıların Kuyruğa Uygulanması:** Fare ve sıçanların kuyruğuna subkutan elektrotlar aracılığı ile uyarı zincirleri şeklinde gittikçe artan şiddette elektriksel uyarı uygulanır (49,50). Şiddeti gittikçe artan elektriksel uyarının uygulanması ile kuyrukta refleks hareket gözlenir, hayvan ses çıkarır. Morfin bu tür ağrı davranışlarının süresinin uzamasını sağlar (50).

**b) Elektriksel Uyarıların Pençeye Uygulanması:** Bu testte hayvan kafesin içinde serbestçe hareket ederken, kafesin tabanına artan şiddette elektriksel uyarı uygulanır (51). Çeşitli davranışların ilk ortaya çıktığı süre, elektriksel uyarının eşik değeridir. Elektriksel uyarı uygulandıktan sonra gözlenen başlıca davranışlar, seğirme, cıyıklama, sıçrayarak kaçmaya yeltenmektir. Çıkarılan ses kaydedilip, objektif olarak analiz edilir (52).

### **2.2.5. Tonik Ağrı (Uzun Süreli Uyarılar )**

**a) İntradermal Enjeksiyonlar (Formalin Testi):** Formalin testi ilk olarak Hunskar ve arkadaşları (53) tarafından kullanılmıştır. İntradermal enjeksiyonlarda yaygın olarak "Formalin Testi" kullanılır. Formalin terimi genellikle %37'lik formaldehit anlamına gelir (53).

Formalin deney hayvanının ön pençesinin dorsal yüzeyine enjekte edilerek ağrı oluşturulur. Dört seviyeden oluşturulan skala postürü üzerinde değerlendirilir. Bu dört skala postürü şunlardır:

0, normal postür,

1, patiyeye zemin üzerinde yapılan enjeksiyon ( hayvan desteklenmez )

2, enjekte edilen patiyeyi kaldırma,

3, enjekte edilen patinin yalanması, kemirilmesi veya titremesidir.

Bu tepkiye bir numara verilir ve sonuçlar zaman biriminde, düzenli zaman aralıklarında birkaç hayvanda ardarda gözlemlendiği zaman ifade edilir (54). Ölçülen parametreler birim zaman başına düşen patiyeye yalama ya da bükme sayısı olabilir (55). Kümülatif zaman patiyeyi ısırma ya da yalamadır (56). Formalin enjekte edilen hayvan kafesinde bilgisayara bağlı bir kamera aracılığıyla otomatik olarak gözlenebilir (57). Bu yolla motor aktivite üzerinde farmakolojik maddelerin etkisi tespit edilebilir (58).

Sıçan ve farede formalin intraplanter olarak enjekte edilir. Bunun sonucunda bifazik davranışlar oluşur. Birinci faz yaklaşık olarak enjeksiyondan 3 dakika sonra meydana gelir. Hareketsiz periyottan sonra ikinci faz 20. ve 30. dakikalar arasında oluşur. Bu davranışların yoğunluğu Formalin konsantrasyonuna bağlıdır (59-61). İlk faz nosiseptörün doğrudan simülasyonunu meydana getirir. Buna karşın ikinci faz inflamasyon oluşumu sırasındaki periyodu kapsar. İkinci fazın merkezi ya da periferik orijinli olması tartışma konusudur (62). İkinci faz, birinci faz esnasında nöronal aktivasyonla merkezi prosesin uyarılmasıyla meydana gelir (63-65). İkinci faz birinci fazın sonucu olarak yorumlanamaz (66-68).

**b) İrritant Ajanların İntraperitoneal Enjeksiyonu (Writhing Testi):** Asetik Asit (writhing) testi ilk olarak Koster tarafından tarif edilmiş ve daha sonra Siegmunt tarafından teknik olarak kullanılmıştır (69,70).

Ajanların intraperitoneal uygulaması fare ve sıçanın membranını uyararak çeşitli stereotip davranışlara yol açar. Bu durum abdominal kontraksiyon tüm vücudun hareketi, (özellikle arka pati) dorso abdominal kasın bükülmesi, motor aktivite ve motor koordinasyondaki azalmayla karakterize edilir. Bu test bazen abdominal kontraksiyon testi, abdominal kasılma testi ya da gerilme testi olarak adlandırılır. Ancak yaygın olarak “Writhing Testi” olarak bilinir. Genellikle algojenik ajan enjeksiyonu abdominal kramplara yol açar. Birim zaman başına düşen bu abdominal kramplar ölçülür. Bu davranışlar refleks olarak değerlendirilir ve visseral ağrı kanıtıdır (29). Maalesef kramp sıklığı zamanla kendiliğinden azalır (71, 72). Tek bir hayvan üzerinde analjezik hareket süresini değerlendirmek mümkündür. Ayrıca kramp sayısı değişkendir. Bu modifikasyonlar esasen kimyasal ajanlarla ilgilidir. Bu kimyasal ajanlar; Asetilkolin, dilue olmuş hidroklorik asit ya da Asetik Asit (70), bradikinin, adrenalin, adenozintrifosfat, potasyumklorid, triptamin ve oksitosin gibi maddelerdir (73-75). Konsantrasyon, sıcaklık ve enjekte edilen solüsyonun hacminde modifikasyonlar yapar (76). Deneysel koşullarda davranışsal deyimler monitöre bağlanılarak test basitleştirilir ve böylece duyarlılığı artar (73).

**c) İçi boş organların uyarılması:** Gastrointestinal sistemde özellikle midenin, barsakların, üreterin ve mesanenin genellikle hava, gliserol veya su ile şişirilip, gerilmesi visseral nosiseptörlerin uyarılması esasına dayanır (77-79).

### **2.3.DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

İnsan ile hayvan arasında davranışsal izdüşümü bulmak pek kolay değildir. Vurgulanan davranış biçimi hayvanın neyi amaçladığını belirtmekten çok, gözleyen yorumunu taşımaktadır. Deney hayvanlarında davranış parametrelerini değerlendiren bir çok test apereyi vardır. Bunlardan bazıları Açık Alan (80), Yükseltilmiş artı labirent (81), Yükseltilmiş T-Labirent (82), Rotarood (dönen silindir), Holeboard (delikli tahta) ve Water maze (su tankı)'dir. Bu Test apereylerinde lokomotor aktivite, uzamsal öğrenme ve hafıza, yön bulma davranışı, otonomik fonksiyonlar ve çevreyi keşif hareketleri gözlenir (83-85).

#### **2.3.1. Yükseltilmiş T – Labirent Testi**

Davranış modeli oluşturmak için kullanılan yükseltilmiş T-labirent fare ve sıçan için farklı ebatlarda pleksiglastan hazırlanmış deney düzeneğidir. Yükseltilmiş + labirentin bir devresi olup biri kapalı ikisi açık 3 koldan oluşmaktadır (83,84). Bu deney düzeneğiyle aynı hayvanda hem şartlı korku (conditioned fear) hem de şartsız korku (unconditioned fear) cevapları elde edilmektedir. Öğrenilmiş korkuyu yansıtan şartlı sakinme cevapları (inhibitory avoidance), ardışık 3 deneme boyunca hayvanın kapalı kolu terk etme, şartsız korkuyu yansıtan kaçma cevabı, açık kolu terk etme süresidir. (84,86)

#### **2.3.2.Açık Alan Testi**

DeneySEL davranış çalışmalarında deney hayvanının çevreye ilgisi, araştırma güdüsü çok basit yöntemler ile ölçülebilmektedir. Bu ölçüm farklı boyutlarda tahtadan veya pleksiglastan yapılmış Açık Alan test apereyi ile yapılmaktadır. Belirli boyutlardaki (122x 122 cm, 45 cm yükseklikte) üstü açık bir pleksiglas kutunun (open field area) tabanı eşit karelere ayrılmaktadır. Deney hayvanı Açık Alana hep aynı kareden bırakılmakta ve 5 dakika test süresince davranışları izlenmektedir (87). Candland ve Nagy'nin tanımladığı model ise 50x50x30 cm ebatlarında, zemini 4 eşit kareye ayrılmış, üstü açık bir kutuda gerçekleştirilmiştir (80). Diğer bir modelde 32 cm duvar ile çevrili, 82 cm çapında dairesel Açık Alandır. Aletin zemini 7 si içte 12 si dışta bulunan eşmerkezli dairelere bölünmüştür (88).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Araştırmamızdaki deneylerde Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden alınan 20 adet Wistar Albino sıçan, 40 adet Balb-c fare kullanıldı. Erkek sıçanların ağırlığı ortalama  $250\pm 5,034$  gr, dişilerin ağırlığı ortalama  $200\pm 3,58$  gr, dişi farelerin ortalama ağırlığı  $27\pm 1,07$  gr, erkek farelerin ortalama ağırlığı  $30\pm 1,12$  gr'dı. Her birinde 10 deney hayvanı olacak şekilde 6 deney grubu oluşturuldu. Ağrılı uyaran testlerinde kullanılan hayvan tür, cinsiyet ve sayısı Tablo 3.1'de verilmiştir.

Sıçanlar plastik kafeslerde muhafaza edildi. Standart sıçan yemi (Aytekinler, Türkiye) ile beslendi ve içme suyu olarak da çeşme suyu almalarına izin verildi. Sıçanların bulunduğu ortam; ortalama  $20^{\circ}\text{C}$ , ısıtıldı, nem oranı %40-50 arasında tutuldu ve klima ile havalandırıldı. Sabah saat 7:00'den akşam 19:00'a kadar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü uygulandı.

**Tablo 3.1.** Ağrılı uyaran testlerinde kullanılan hayvan tür, cinsiyet ve sayısı

Ağrılı uyaran testleri	Fare (Balb-c)	Sıçan (Winstor Albino)
Sıcak plaka (Hot plate) testi	10 Dişi ,10 Erkek	-
Asetik Asit testi	10 Dişi ,10 Erkek	-
Formalin testi	-	10 Dişi ,10 Erkek

### 3.2.DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELERİN DOZU VE VERİLİŞ YOLU

Asetik Asit testi için; % 0,9 Asetik Asit'ten 10 ml /kg doz uygulaması esas alınarak (89), % 6'lık Asetik Asit'ten 1,5ml/kg dozda farelerin ağırlığı oranında i.p yolla enjekte edildi. Bu uygulama 90 mg/kg Asetik Asit dozuna eşdeğerdir.

Formalin testi için; % 5'lik formalinden 50 µl doz uygulaması esas alınarak (90), %37'lik formalinden 1,35 ml/kg dozda sıçanların ağırlığı oranında ayakları üzerinde s.c yolla enjekte edildi. Bu uygulama 10 mg /kg Formalin dozuna eşdeğerdir.

Sıcak plaka testi için Hot Plate cihazının ısı sayacı 52 °C'ye ayarlandı. Asetik Asit ve Formalin solüsyonları uygulamadan hemen önce hazırlandı.

Araştırmada kullanılan kimyasal madde, araç ve gereçler Ek-1 'de sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Kullanılan kimyasal maddeler ve Dozları

Kimyasal madde	Dozlar
Asetik Asit	90 mg/kg
Formalin	10 mg/kg

### 3.3.AĞRILI UYARAN UYGULAMASI

#### 3.3.1. Hot-Plate (Sıcak Plaka) Testi

Hot plate testinde metal levhası 52 °C getirildikten sonra fareler metal levha üzerine konuldu ve aynı anda kronometreye basılıp hayvanın hareketleri gözlemlendi. Arka ayağını yalama ve sıçrama gözlemlendiğinde kronometre durduruldu (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Termal ısı uygulamasında kullanılan cihazın resmi

#### 3.3.2. Asetik Asit (Writhing) Testi

Asetik asit testinde 1,5 ml/kg dozda % 6'lık Asetik Asit i.p. enjeksiyonu yapılan fareler, 28x28x28 cm ebatlarında bir kutu içerisine konuldu. Bu kutu içerisinde 15 dakikada karakteristik abdominal bükülme hareketleri sayıldı (70).

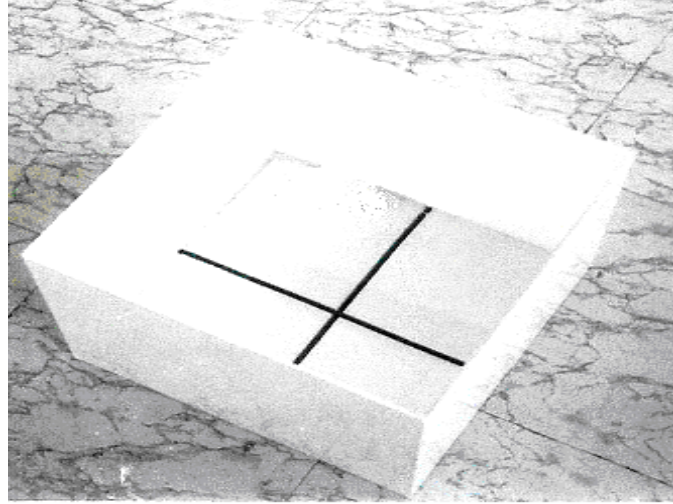
### 3.3.3. Formalin Testi

Formalin testinde, ayakları üzerine 1,35 ml/kg dozda % 5'lik Formalin s.c enjeksiyon yapılan sıçanlar, 28x28x28 cm ebatlarında bir kutu içerisine konuldu. Bu kutu içerisinde ayak çekme ve yalama hareketleri sayıldı (91,92). Bu çalışmada Formalin testi 60 dakikada iki faz olarak incelendi. Birinci faz (erken faz) 0-10 dakika arası, İkinci faz (geç faz) ise 10-60 dakika olarak alındı (92).

### 3.4. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN GÖZLENMESİ

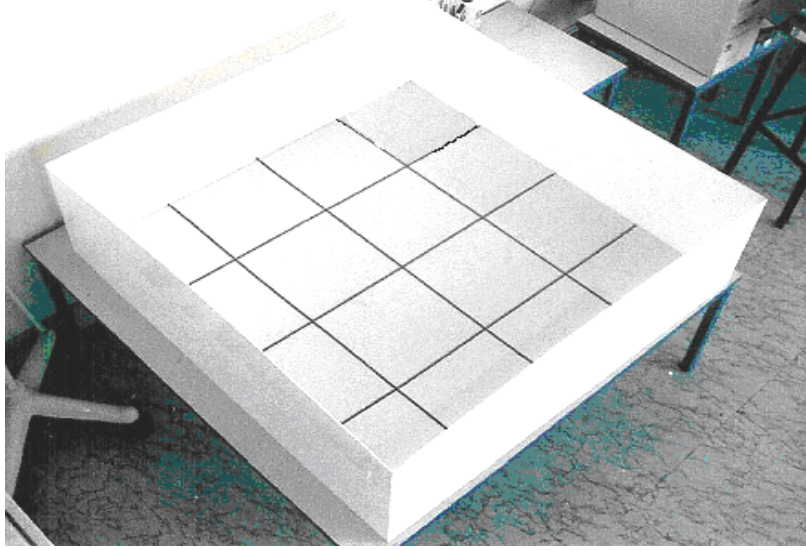
#### 3.4.1 Açık Alan Testi

Çalışmada fare için 30x30x25cm ebatlarında kare şeklinde saydam olmayan beyaz pleksiglas'tan yapılmış, üstü açık, zemin siyah çizgilerle 4 eşit kareye bölünmüş (93,94), Açık Alan test düzeneği kullanıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Farelerde davranış parametrelerinin gözlemlendiği Açık alan test düzeneği

Sıçan için zemini 16 eşit kareye bölünmüş, 100x100x30 cm ebatlarında hazırlanmış (95) Açık alan test düzeneği kullanıldı (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Sıçanlarda davranış parametrelerinin gözlemlendiği Açık alan test düzeneği

Deney hayvanları Açık alan test düzeneğine hep aynı köşeden yavaşça bırakıldı. Beş dakikalık test süresi içinde deney hayvanlarının lokomotor aktivitesi, çevreyi keşfetme davranışı ve otonom fonksiyonları değerlendirildi. Çizgi geçme sayısı; lokomotor aktivite, arka ekstremiteleri üzerinde yükselme; çevreyi keşfetme davranışı, kaşınma ve defekasyon sayısı; otonom fonksiyonların göstergesi olarak değerlendirildi. Çizgi geçme sayısı deney hayvanının dört ekstremitesi ile bir kareden diğerine geçmesi şeklinde tanımlandı (85,96).

Açık alan test düzeneği her deneme sonunda % 20'lik alkol ile silindi.

### **3.4.2 YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT TESTİ**

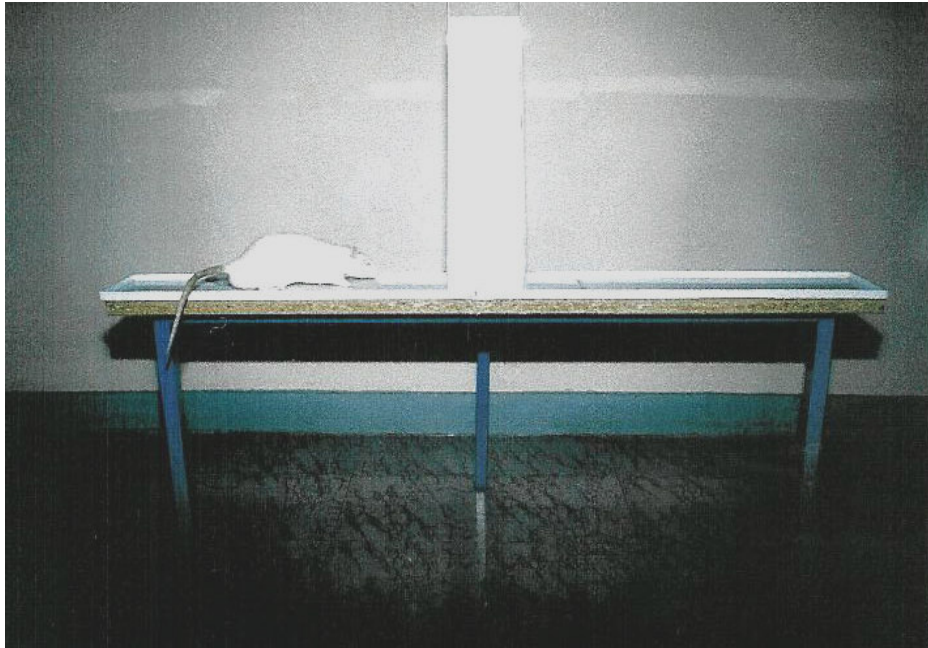
Fare için yerden yüksekliği 38,5 cm olan, kollar 30x5 cm boyunda, 3 kenarı 15 cm yükseklikte duvar ile kapalı olan, dik kolun bağlı olduğu kollar 0,25 cm yüksekliğinde duvarlarla çevrili pleksiglastan yapılmış (Şekil 3.4) Yükseltilmiş T-labirent kullanıldı (82).





**Şekil 3.4.** Farelerde davranışın değerlendirildiği Yükseltmiş T-Labirent test düzeneği

Sıçan için yerden yüksekliği 50 cm olan, kolları 50x12 cm boyunda, kollardan birisi 40 cm yüksekliğinde bir duvar ile kapatılmış olup, açık kollar 1 cm yüksekliğinde pleksiglas ile çevrili (şekil 3.5) Yükseltmiş T-labirent kullanıldı (83,86).



**Şekil 3.5.** Sıçanlarda davranışın değerlendirildiği Yükseltmiş T-Labirent test düzeneği

Düzeneğin kapalı kolunun distal kısmına açık kola dönük şekilde konulan hayvanın 4 patisi ile bu kolu terk etmesi için geçen toplam süre bazal çıkma süresi olarak alındı. Bu uygulama 30 sn arayla iki kez daha tekrarlandı. Şartlı korkuyu ya da öğrenilmiş korkuyu yansıtan kapalı koldan çıkma süreleri sakınma 1 ve sakınma 2 süreleri olarak adlandırıldı. Sakınma 2 denemesinden 30sn sonra deney düzeneğinin sağ açık kolunun distal sonuna konulan deney hayvanının bu kolu dört patisi ile terk etmesi için gereken toplam süre kaydedildi. Şartsız korkuyu yansıtan açık kolu terk etme süresi kaçma süresi olarak alındı. Deney hayvanı bu denemeler sırasında kapalı koldan çıkmaz veya açık kolu terk etmezse deney 300 sn sonra sonlandırıldı. Yükseltilmiş T-Labirent her deneme sonrasında %20'lik alkol ile silindi.

### **3.5. DENEYSEL İŞLEMLER**

Hayvan odasından alınan fareler ve sıçanlar deneye başlamadan önce laboratuvar ortamında yarım saat bekletilerek laboratuvar ortamına alışmaları sağlandı ve daha sonra testler uygulandı.

Bütün deney grupları davranış parametrelerini belirlemek (Lokomotor aktivite, keşif hareketi, kaçınma ve dışkılama sayısı, bazal değer, sakınma, kaçma süreleri) için kendi ebatlarına göre hazırlanmış Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent düzeneklerine alındı. Daha sonra ağırlı uyaran uygulaması için 20 adet fare Hot Plate testine, 20 adet fare Asetik Asit uygulaması ve 20 adet sıçan Formalin testine tabi tutuldu. Bu testlerden sonra bütün deney hayvanları tekrar Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent düzeneklerine alındı.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Grupların tekrarlanan ölçümleri arasında kıyaslama yapmak için ağırlı uyaran öncesi ve sonrasındaki Açık alan parametrelerinin karşılaştırıldığı Willcoxon testi, cinsiyet karşılaştırılması için Mann-Whitney-U, ağırlı uyaran öncesi ve sonrasındaki yükseltilmiş T-labirent parametrelerinin karşılaştırılması için eşleştirilmiş t-testi, cinsiyet karşılaştırması için eşleştirilmemiş t-testleri uygulandı.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Hot plate, Asetik asit , Formalin uygulamasıyla oluşturulan fazik ve tonik ağrıya dişi ve erkek deney hayvanlarının verdiği cevaplar incelenmiş, Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent düzeneklerinde davranış parametrelerine bakılmış, veriler 3 grup altında toplanmıştır.

### 4.1. HOT PLATE TESTİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİ

**Açık Alan değerleri :** Hot plate uygulaması önce ve sonrası Açık Alan düzeneği parametreleri; çizgi geçme, yükselme, kaşınma ve defekasyon sayılarının ortalama ve standart hata değerleri Tablo 4.1 , 4.2 ve Şekil 4.1 de sunulmuştur.

Dişi ve erkek fareler karşılaştırıldığında; yükselme, kaşınma ve defekasyon sayıları birbirine çok yakın bulunmuş, çizgi geçme sayısı dişilerde daha fazla gözlenmiştir. Ancak bütün değerler, Hot plate uygulaması öncesi ve sonrasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hot plate uygulaması öncesi ve sonrasında dişi ve erkek farelerin kaşınma sayısında artış, diğer parametrelerinde azalma gözlenmiştir. Hot plate uygulaması sonrası çizgi geçme,

yükselme ve defekasyon sayısında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

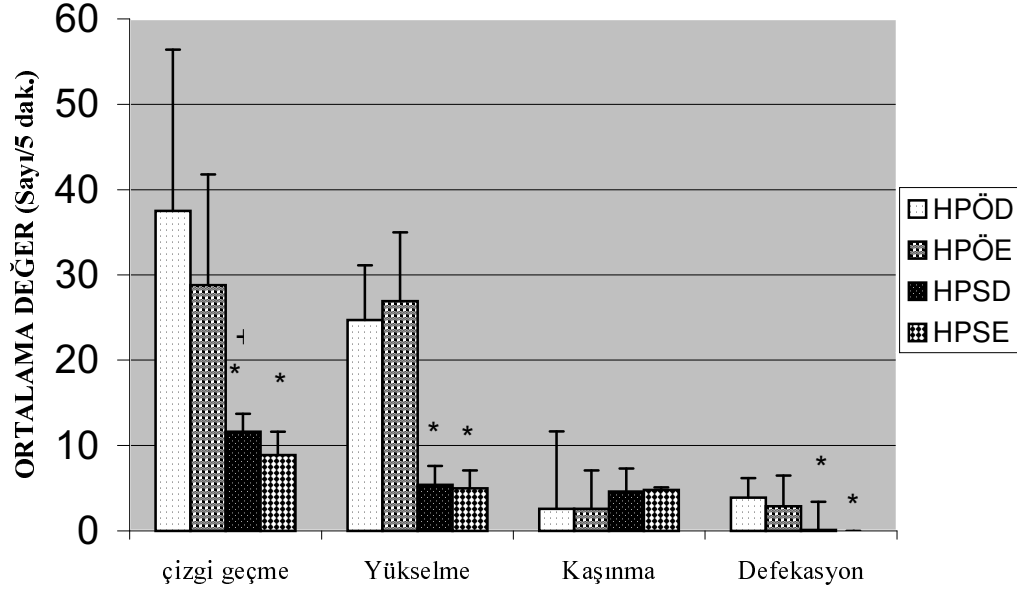
**Tablo 4.1.** Hot plate uygulaması öncesi ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması

AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
Hot Plate Öncesi	Sayı/5dak.	Dişi fare (n=10)	Erkek fare (n=10)	Z	P
	Çizgi geçme	37,5±18,9	28,8±6,4	-1,402	0,161
	Yükselme	24,7±13,0	26,9±8,1	-0,152	0,880
	Kaşınma	2,6±2,1	2,6±2,2	-0,039	0,969
	Defekasyon	3,9±2,7	2,9±2,1	-0,920	0,358
Hot Plate Sonra	Çizgi geçme	11,6±9,04	8,9±2,3	-0,114	0,909
	Yükselme	5,4±4,5	5,0±3,6	-0,000	1,000
	Kaşınma	4,6±2,7	4,8±3,3	-0,114	0,909
	Defekasyon	0,1±0,3	0,0±0,0	-1,000	0,317

**Tablo 4.2.** Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Hot plate önce ve sonrası karşılaştırılması

AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
Dişi fare (n=10)	Sayı/5 dak.	Hot Plate Öncesi	Hot Plate Sonrası	Z	P
	Çizgi geçme	37,5±18,9	11,6±9,04	-2,805	0,005
	Yükselme	24,7±13,0	5,4±4,5	-2,703	0,007
	Kaşınma	2,6±2,1	4,6±2,7	-1,589	0,112
	Defekasyon	3,9±2,7	0,1±*,3	-2,673	0,008
Erkek fare (n=10)	Çizgi geçme	28,8±6,4	8,9±2,3	-2,810	0,005
	Yükselme	26,9±8,1	5,0±3,6	-2,805	0,005
	Kaşınma	2,6±2,2	4,8±3,3	-1,253	0,210
	Defekasyon	2,9±2,1	0,0±0,0	-2,816	0,005

## AÇIK ALAN TEST SONUÇLARI



Şekil 4.1. Hot plate uygulaması önce ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması

HPÖD:Hot Plate öncesi dişiler, HPÖE: Hot Plate öncesi erkekler, HPSD: Hot Plate sonrası dişiler, HPSE:Hot Plate sonrası erkekler

\*:öncesinden farklı ( $p<0,05$ ) +:erkek bireylerden farklı ( $p<0,05$ )

**Yükseltilmiş T-Labirent değerleri:** Hot plate uygulaması önce ve sonrası Yükseltilmiş T-labirent düzeneği parametreleri : bazal değer, sakınma 1, sakınma 2, kaçma sürelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Şekil 4.2' de sunulmuştur.

Dişi ve erkek fareler karşılaştırıldığında; dişilerin bazal değer, sakınma 1, sakınma 2 süreleri erkek farelere göre daha uzun kaçma süreleri ise daha kısa gözlenmiştir. Hot plate uygulaması öncesinde dişi farelerde sakınma 1 ve kaçma süreleri sonrasında sakınma 2 süresi anlamlı olarak erkeklerden daha uzun bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hot plate uygulaması sonrası dişi ve erkek farelerde bütün sürelerde uzama gözlenmiştir. Kaçma süresi hariç diğer bütün parametrelerde gözlenen uzama dişi ve erkek farelerde İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

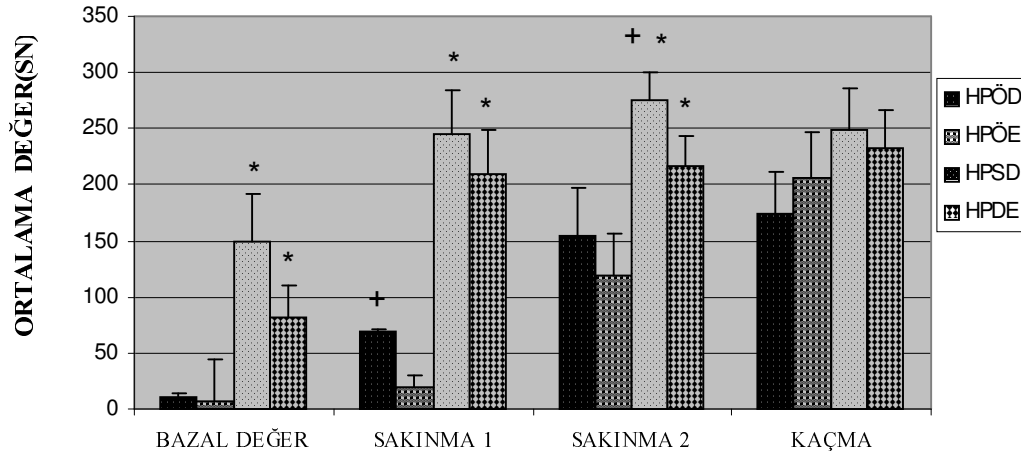
**Tablo 4.3.** Hot Plate uygulaması önce ve sonrasında yükseltilmiş T-labirent parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması

YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PARAMETRELERİ					
	Süre(sn)	Dişi fare (n=10)	Erkek fare (n=10)	F	P
<b>Hot Plate Öncesi</b>	Bazal değer	10,3±3,5	6,6±1,7	2,502	0,131
	Sakınma 1	69,2±38,5	19,7±9,9	8,797	0,008
	Sakınma 2	155,2±42,0	118,7±40,2	0,085	0,773
	Kaçma	173,4±28,6	206,9±39,0	4,259	0,054
<b>Hot Plate Sonrası</b>	Bazal değer	149,3±42,5	81,0±37,5	1,366	0,258
	Sakınma 1	244,7±36,9	209,5±39,2	0,574	0,458
	Sakınma 2	276, ±23,8	217,0±37,9	5,485	0,031
	Kaçma	248,2±26,2	232,4±34,9	1,848	0,191

**Tablo 4.4** Dişi ve erkek farelerde Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Hot plate önce ve sonrası karşılaştırılması

YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PARAMETRELERİ					
	Süre(sn)	Hot Plate Öncesi	Hot Plate Sonrası	T	p
<b>Dişi fare (n=10)</b>	Bazal değer	10,3±3,5	149,3±42,5	-3,444	0,007
	Sakınma 1	69,2±38,5	244,7±36,9	-3,881	0,004
	Sakınma 2	155,2±42,0	276,0±23,8	-3,003	0,015
	Kaçma	173,4±28,6	248,2±26,2	-1,722	0,119
<b>Erkek fare (n=10)</b>	Bazal değer	6,6±1,7	81,0±37,5	-1,993	0,077
	Sakınma 1	19,7±9,9	209,5±39,2	-5,152	0,001
	Sakınma 2	118,7±40,2	217,0±37,9	-2,576	0,030
	Kaçma	206,9±39,0	232,4±34,9	-0,701	0,501

## YÜKSELTİLMİŞ T LABİRENT PARAMETRESONUÇLARI



**Şekil 4.2.** Hot Plate uygulaması önce ve sonrası dişi ve erkek farelerde Yükseltilmiş T-Labirent sonuçları

HPÖD:Hot Plate öncesi dişiler, HPÖE: Hot Plate öncesi erkekler, HPSD:Hot Plate sonrası dişiler, HPSE:Hot Plate sonrası erkekler

\*: öncesinden farklı ( $p < 0,05$ ) +:erkek bireylerden farklı ( $p < 0,05$ )

Hot Plate cihazının 52 °C'deki plakasına yerleştirilen dişi ve erkek farelerin ayak çekme ve yalama süreleri Tablo 4.5'te sunulmuştur. Dişi ve erkek farelerin ayak yalama ve çekme süreleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.5** .Hot Plate cihazında dişi ve erkek farelerin ortalama ayak yalama veya çekme süresi ( $\pm$ standart sapma değerleri)

	Ayak yalama veya çekme süresi(sn)
<b>Dişi fare (n=10)</b>	16,2 $\pm$ 0,8
<b>Erkek fare (n=10)</b>	14,8 $\pm$ 0,8
P	0,919
F	0,011

## 4.2.ASETİK ASİT (WRİTHİNG) TESTİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİ

**Açık Alan değerleri :** Asetik Asit uygulaması önce ve sonrası Açık Alan düzeneği parametreleri; çizgi geçme, yükselme, kaşınma ve defekasyon sayılarının ortalama ve standart hata değerleri Tablo 4.6, Tablo 4.7 ve Şekil 4.3' de sunulmuştur.

Dişi ve erkek fareler karşılaştırıldığında; Asetik Asit uygulaması önce ve sonrası İstatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Asetik Asit uygulamasından sonra dişi ve erkek farelerin Açık Alan değerlerinde öncesine göre anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Her iki cinsiyette de gözlenen bu azalmalar İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.6.** Asetik Asit uygulaması önce ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması

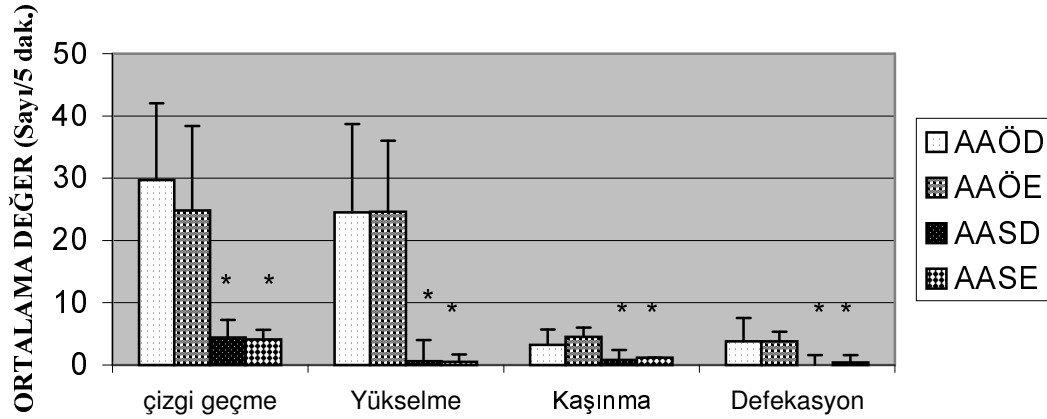
AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
	Sayı/5dak.	Dişi fare (n=10)	Erkek fare (n=10)	Z	P
Asetik Asit Öncesi	Çizgi geçme	29,7±12,3	24,8±14,2	-0,909	0,363
	Yükselme	24,5±13,6	24,6±11,4	-0,341	0,733
	Kaşınma	3,2±2,8	4,5±3,4	-1,122	0,262
	Defekasyon	3,8±1,5	3,8±1,2	-0,039	0,969
	Asetik Asit Sonrası	Çizgi geçme	4,4±2,5	4,1±3,7	-0,380
Yükselme		0,6±1,5	0,5±1,5	-0,548	0,584
Kaşınma		0,8±1,6	1,2±1,6	-0,770	0,441
Defekasyon		0,0±0,0	0,4±1,2	-1,000	0,317



**Tablo 4.7.** Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Asetik Asit önce ve sonrası karşılaştırılması

AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
	Sayı/5dak.	Asetik Asit Öncesi	Asetik Asit Sonrası	Z	P
Dişi fare (n=10)	Çizgi geçme	29,7±12,3	4,4±2,5	-2,805	0,005
	Yükselme	24,5±13,6	0,6±1,5	-2,805	0,005
	Kaşınma	3,2±2,8	0,8±1,6	-2,102	0,036
	Defekasyon	3,8±1,5	0,0±0,0	-2,820	0,005
Erkek fare (n=10)	Çizgi geçme	24,8±14,2	4,1±3,7	-2,805	0,005
	Yükselme	24,6±11,4	0,5±1,5	-2,803	0,005
	Kaşınma	4,5±3,4	1,2±1,6	-2,316	0,021
	Defekasyon	3,8±1,2	0,4±1,2	-2,823	0,005

#### AÇIK ALAN TEST SONUÇLARI



**Şekil 4.3.** Asetik Asit ile ağrı oluşturulan dişi ve erkek farelerde Açık Alan testi sonuçları

AAÖD:Asetik Asit öncesi dişiler, AAÖE:Asetik Asit öncesi erkekler, AASD:Asetik Asit sonrası dişiler, AASE:Asetik asit sonrası erkekler

\*:öncesinden farklı ( $p < 0,05$ )    +:erkek bireylerden farklı( $p < 0,05$ )

**Yükseltilmiş T-Labirent değerleri :** Asetik Asit uygulaması önce ve sonrası Yükseltilmiş T-Labirent düzeneği parametreleri; bazal, sakınma 1, sakınma 2 ve kaçma sürelerinin ortalama ve standart hata değerleri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Şekil 4.4'de sunulmuştur.

Dişi ve erkek fareler karşılaştırıldığında; dişilerin bazal değer, sakınma 1, sakınma 2 ve kaçma süreleri erkek farelere göre daha uzun gözlenmiştir. Asetik Asit uygulaması öncesinde dişi ve erkek farelerde İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ağrılı uyaran sonrasında dişi fareler sakınma 2 ve kaçma süreleri erkek farelerden anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

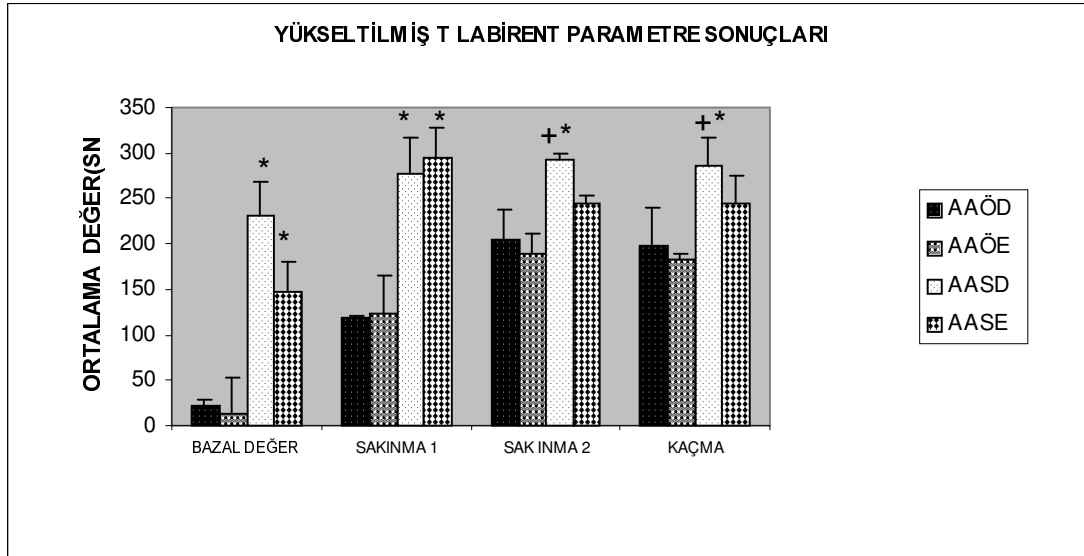
Dişi ve erkek farelerde bütün süreler de uzama gözlenmiştir. Dişi farelerde Asetik Asit uygulaması öncesinde bütün değerlerde, ağrılı uyaran sonrasında erkek farelerde sakınma 2 ve kaçma süreleri İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.8.** Asetik Asit uygulaması önce ve sonrasında yükseltilmiş T-labirent parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek farelerde karşılaştırılması

YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PAREMETRELERİ					
Asetik Asit Öncesi		Dişi fare (n=10)	Erkek fare (n=10)	F	P
		Bazal değer	22,3±5,9	13,2±2,0	2,811
	Sakınma 1	119,2±40,1	122,3±43,3	0,347	0,563
	Sakınma 2	204,1±37,2	189,1±40,2	0,521	0,480
	Kaçma	197,2±34,0	182,5±33,9	0,001	0,982
Asetik Asit Sonrası	Bazal değer	230,4±33,3	147,3±42,3	3,027	0,099
	Sakınma 1	276,8±23,2	294,0±6,0	2,608	0,124
	Sakınma 2	293,8±6,2	244,2±31,5	13,147	0,002
	Kaçma	285,8±9,8	244,2±30,4	11,200	0,004

**Tablo 4.9** Dişi ve erkek farelerde Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Asetik Asit önce ve sonrası karşılaştırılması

YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PAREMETRELERİ					
		Asetik Asit Öncesi	Asetik Asit Sonrası	T	p
		Dişi fare (n=10)	Bazal değer	22,3±5,9	230,4±33,3
Sakınma 1	119,2±40,1		276,8±23,2	-3,893	0,004
Sakınma 2	204,1±37,2		293,8±6,2	-2,437	0,038
Kaçma	197,2±34,0		285,8±9,8	-2,508	0,033
Erkek fare (n=10)	Bazal değer	13,2±2,0	147,3±42,3	-3,223	0,010
	Sakınma 1	122,3±43,3	294,0±6,0	-4,026	0,003
	Sakınma 2	189,1±40,2	244,2±31,5	-1,118	0,293
	Kaçma	182,5±33,9	244,2±30,4	-1,628	0,138



**Şekil 4.4.** Asetik Asit öncesi ve sonrası, dişi ve erkek farelerin Yükseltilmiş T-Labirent düzeneğinde bazal, sakınma ve kaçma süreleri

AAÖD: Asetik Asit öncesi dişiler, AAÖE: Asetik Asit öncesi erkekler, AASD: Asetik Asit sonrası dişiler, AASE: Asetik Asit sonrası erkekler

\*:öncesinden farklı( $p < 0,05$ ) +:erkek bireylerden farklı( $p < 0,05$ )

Asetik Asit uygulamasında gözlenen davranışlarda bütün parametreler birbirine yakın bulunmuştur (Tablo 4.10). Dişi farelerin kıvranma sayısı erkek farelerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $P<0.05$ ). İlk uzama ve ilk kıvranma süresi dişi farelerde erkek farelerden daha önce gözlenmiş, bu farklar da ilk yalama süresi İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Asetik Asit uygulaması ile 15 dakikada gözlenen davranışların ortalama ve standart sapma değerleri

ASETİK ASİT PARAMETRELERİ				
	Dişi fare (n=10)	Erkek fare (n=10)	F	P
Kıvranma sayısı	83,5±6,2	49,8±4,4	6,018	0,025
Uzama sayısı	17,0±2,5	14,2±2,0	0,830	0,374
Yükselme sayısı	5,3±1,2	9,6±1,2	0,087	0,771
Kıvranma sonu yalama sayısı	4,3±1,0	4,5±0,6	8,532	0,090
Enjeksiyon yerini yalama sayısı	14,6±2,0	12,7±1,6	0,241	0,629
İlk Kıvranma süresi (sn)	208,4±19,2	320,7±29,2	1,046	0,320
İlk Uzama süresi (sn)	245,2±19,3	362,4±48,6	4,051	0,059
İlk Yalama süresi(sn)	126,1±24,4	273,5±56,2	4,386	0,050

### 4.3.FORMALİN TESTİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİ

**Açık Alan değerleri :** Formalin testi uygulaması önce ve sonrasındaki Açık Alan düzeneğindeki parametreleri; çizgi geçme, yükselme, kaşınma ve defekasyon ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.11, Tablo 4.12 ve Şekil 4.5'te sunulmuştur.

Dişi sıçanlarda ağırlı uyaran öncesi ve sonrasında bütün parametrelerin erkek sıçanlardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Formalin uygulaması öncesinde dişi sıçanların kaşınma sayısı erkek sıçanlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p<0,05$ ), sonrasında farklı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

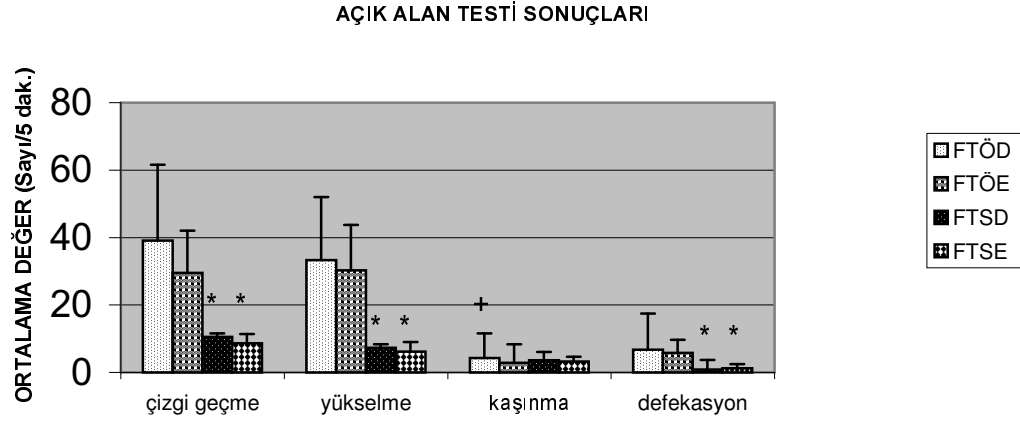
Formalin uygulaması sonrası bütün parametrelerde dişi ve erkek sıçanlarda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Kaşınma sayısı hariç diğer bütün parametreler dişi ve erkek sıçanlarda İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.11.** Formalin uygulaması önce ve sonrasında Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin dişi ve erkek sıçanlarda karşılaştırılması

AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
Formalin Testi Öncesi	Sayı/5dak.	Dişi sıçan (n=10)	Erkek sıçan (n=10)	Z	P
	Çizgi geçme	39,1±22,5	29,5±18,7	-1,172	0,241
	Yükselme	33,3±12,6	30,2±13,8	-0,605	0,545
	Kaşınma	4,3±1,05	2,8±1,03	-2,601	0,009
	Defekasyon	6,7±2,8	5,8±2,8	-0,464	0,643
Formalin Testi Sonra	Çizgi geçme	10,5±7,3	8,6±10,7	-1,102	0,270
	Yükselme	7,3±5,5	6,2±3,9	-0,648	0,517
	Kaşınma	3,6±2,5	3,2±2,8	-0,267	0,789
	Defekasyon	0,9±1,4	1,2±1,3	-0,498	0,618

**Tablo 4.12.** Dişi ve erkek sıçanlarda Açık Alan parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Formalin testi önce ve sonrası karşılaştırılması

AÇIK ALAN PARAMETRELERİ					
Dişi sıçan (n=10)	Sayı/5dak.	Formalin Testi Öncesi	Formalin Testi Sonrası	Z	P
	Çizgi geçme	39,1±22,5	10,5±7,3	-2,497	0,013
	Yükselme	33,3±12,6	7,3±5,5	-2,803	0,005
	Kaşınma	4,3±1,05	3,6±2,5	-0,632	0,527
	Defekasyon	6,7±2,8	0,9±1,4	-2,809	0,005
Erkek sıçan (n=10)	Çizgi geçme	29,5±18,7	8,6±10,7	-2,805	0,005
	Yükselme	30,2±13,8	6,2±3,9	-2,805	0,005
	Kaşınma	2,8±1,03	3,2±2,8	-0,256	0,798
	Defekasyon	5,8±2,8	1,2±1,3	-2,616	0,009



Şekil 4.5. Formalinle ağrı oluşturulan dişi ve erkek farelerde Açık Alan test sonuçları

FTÖD:Formalin öncesi dişiler, FTÖE:Formalin öncesi erkekler, FTSD:Formalin sonrası dişiler, FTSE:Formalin sonrası erkekler

\*:öncesinden farklı ( $p < 0,05$ ) +:erkek bireylerden farklı( $p < 0,05$ )

**Yükseltilmiş T–Labirent değerleri :** Formalin uygulaması önce ve sonrası Yükseltilmiş T-Labirent düzeneği parametreleri; bazal değer, sakınma 1, sakınma 2, kaçma sürelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Şekil 4.6’da sunulmuştur.

Dişi sıçanların Formalin uygulaması öncesi bazal değer, sakınma 1, sakınma 2 ve kaçma süreleri erkek sıçanlardan daha uzun bulunmuştur, sonrasında bütün parametreler erkek sıçanlarda daha uzun gözlenmiştir. Formalin uygulaması öncesi İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ), sonrası erkek sıçanların sakınma 1 süreleri dişi sıçanlardan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Dişi ve erkek sıçanların Formalin uygulaması sonrasında bütün sürelerde uzama gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda Formalin uygulaması öncesinde bazal değerde, sonrasında erkek sıçanlarda bazal değer ve sakınma 1 sürelerinde İstatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

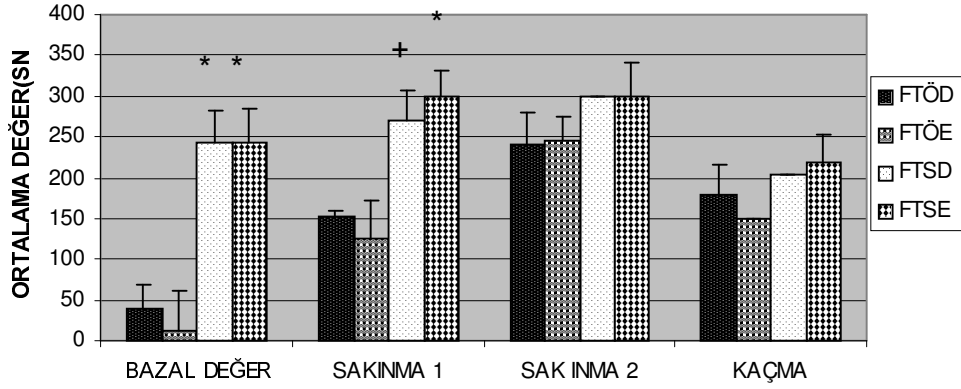
**Tablo 4.13.** Formalin uygulaması önce ve sonrasında Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin dişi ve erkek sıçanlarda karşılaştırılması

<b>YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PARAMETRELERİ</b>					
<b>Formalin Testi Önce</b>	<b>Süre(sn)</b>	<b>Dişi sıçan (n=10)</b>	<b>Erkek sıçan (n=10)</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
	Bazal değer	39,1±29,1	11,9±6,9	2,748	0,115
	Sakınma 1	153,2±48,9	125,3±47,5	0,528	0,477
	Sakınma 2	240,8±39,4	245,9±36,1	0,64	0,802
	Kaçma	179,3±41,1	148,8±32,0	2,797	0,112
<b>Formalin Testi Sonra</b>	Bazal değer	242,2±38,5	243,7±37,5	0,006	0,942
	Sakınma 1	271,0±29,0	300,0±0,0	5,063	0,037
	Sakınma 2	300,0±0,0	300,0±0,0	0,0	1
	Kaçma	203,7±39,9	219,6±33,3	1,896	0,185

**Tablo 4.14.** Dişi ve erkek sıçanlarda Yükseltilmiş T-Labirent parametrelerinin ortalama ve standart hata değerlerinin Formalin testi önce ve sonrası karşılaştırılması

<b>YÜKSELTİLMİŞ T-LABİRENT PARAMETRELERİ</b>					
<b>Dişi sıçan (n=10)</b>	<b>Süre(sn)</b>	<b>Formalin Testi Öncesi</b>	<b>Formalin Testi Sonrası</b>	<b>T</b>	<b>P</b>
	Bazal değer	39,1±29,1	242,2±38,5	-4,621	0,001
	Sakınma 1	153,2±48,9	271,0±29,0	-1,822	0,102
	Sakınma 2	240,8±39,4	300,0±0,0	-1,500	0,168
	Kaçma	179,3±41,1	203,7±39,9	-0,486	0,638
<b>Erkek sıçan (n=10)</b>	Bazal değer	11,9±6,9	243,7±37,5	-6,290	0,0001
	Sakınma 1	125,3±47,5	300,0±0,0	-3,672	0,005
	Sakınma 2	245,9±36,1	300,0±0,0	-1,498	0,168
	Kaçma	148,8±32,0	219,6±33,3	-1,812	0,103

### YÜKSELTİLMİŞ T LABİRENT PARAMETRE SONUÇLARI



**Şekil 4.6.** Formalin Testi önce ve sonrasında Yükseltmiş T-Labirent düzeneğinde bazal sakınma ve kaçma süreleri

FTÖD:Formalin öncesi dişiler, FTÖE:Formalin öncesi erkekler, FTSD:Formalin sonrası dişiler , FTSE:Formalin sonrası erkekler

\*:öncesinden farklı( $p<0,05$ ) +:erkek bireylerden farklı( $p<0,05$ )

Formalin uygulamasında gözlenen davranışlarda bütün parametreler birbirine yakın bulunmuştur (Tablo 4.15). Dişi sıçanların ayak çekme sayıları F1, F2, F3, F7 ve F8 aralıkları hariç erkek sıçanlardan anlamlı olarak fazla gözlenmiş , F2 (5-10), F4(10-5), F6(20-25) zaman aralıklarındaki ayak çekme sayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Tablo 4.15.** Formalin uygulaması ile 60 dk.da gözlenen davranışların ortalama ve standart sapma değerleri

<b>FORMALİN TESTİ ORTALAMALARI</b>				
<b>Zaman aralığı (dk)</b>	<b>Dişi sıçan (n=10)</b>	<b>Erkek sıçan (n=10)</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
F1(0-5)	38,6±6,3	41,6±4,6	1,194	0,289
F2(5-10)	22,9±3,01	32,2±6,1	8,211	0,01
F3(0-10)	61,5±7,9	73,8±10,4	2,216	0,154
F4(10-15)	25,1±7,03	9,0±2,3	6,458	0,02
F5(15-20)	12,6±4,3	11,0±3,3	0,204	0,657
F6(20-25)	22,7±6,5	18,5±3,6	4,562	0,047
F7(25-30)	26,5±7,3	32,2±4,7	2,115	0,163
F8(30-35)	34,3±7,8	45,6±8,9	0,011	0,916
F9(35-40)	46,4±9,5	36,2±5,8	1,130	0,302
F10(40-45)	67,4±9,1	43,2±4,6	2,893	0,106
F11(45-50)	66,5±3,5	33,5±5,9	3,197	0,091
F12(50-55)	66,9±5,4	23,6±4,1	1,611	0,22
F13(5-60)	76,9±5,7	25,5±5,1	0,306	0,587
F14(30-60)	353,5±35,7	209,1±26,1	1,856	0,19

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan bu çalışmada, uygulanan ağırlı uyaran modeline göre cinsiyetin ağrıya verilen cevapda önemli bir faktör olabileceği, ağırlı uyaran sonrası Açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent uygulama sonuçlarına dayanarak da ağrının davranışı etkilediği gösterilmiştir.

Cruz ve arkadaşlarının tolienin doza bağımlı olarak erkek farelerde akut nosisepsif etkisinin araştırıldığı çalışma, farelerde ayak yalama ve refleks zamanının ölçülmesini içerir. Kontrol grubu Swiss-Webster farelerde  $53^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de ortalama ayak yalama süresi 9 sn olarak bildirilmiştir (97). Hypericum empentifolium bitkisinin antienflamatuar ve analjezik etkisinin araştırıldığı çalışmada erkek Wistar türü sıçanlar ve Swiss türü fareler kullanılmıştır. Hot Plate ısı skalası  $50^{\circ}\text{C}$ 'de ayak yalama davranışları gözlenmiştir. Erkek farelerin ortalama ayak yalama değerleri 17,41 sn olarak bulunmuştur (98). Biz çalışmamızda Balb-c türü fareleri  $52^{\circ}\text{C}$  de uyguladığımızdan erkek farelerin ortalama ayak yalama süresini 14,8 sn bulduk. Ortalama ayak yalama süresindeki bu farklılıklar kullanılan ısı derecesine ve fare türüne bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayak çekme ve yalama süresi plakanın ısı arttıkça azalmaktadır.

Yeni doğanlarda cinsiyet farkının, ağrı ve analjezik cevaplarının karşılaştırıldığı çalışmada; CD-1 türü dişi ve erkek fareler Hot Plate cihazının ısı skalası 53°C ye ayarlanarak uygulama yapılmıştır. Yeni doğan dişi farelerin erkek farelerden daha uzun latensli olduğu, 7 günlük dişi farelerin ise latens cevabının erkek farelerden daha kısa olduğu bildirilmiştir. Hot Plate uygulamasında yeni doğan farelerde cinsiyet farkı daha belirgin gözlenirken, 7 günlüklerde bu fark azalmıştır (99). Biz yaptığımız çalışmada yetişkin dişi ile erkek farelerde fazik ağrıya cevapta cinsiyet farkını gözlemedik. Deney hayvanları yaşlandıkça dişi ve erkek fareler fazik ağrı sonrası ayak çekme süresi arasındaki fark tamamen ortadan kalkmış olabilir.

Fazik ağrı oluşturmak için kullanılan Hot plate cihazında ayak çekme ve yalama süreleri dişi ve erkek farelerde değişmediği için fazik ağrının cinsiyetten etkilenmediği söylenebilir.

Fazik ağrı oluşturulan fareler açık alan düzeneğine alındıklarında kaşınma sayısı hariç diğer davranış parametrelerinin azalması, Yükseltilmiş T-labirent düzeneğine alındığında kaçma süresi hariç diğer davranış parametrelerinin uzaması fazik ağrının davranış parametrelerini etkilediğini gösterir. Kaçma süresi etkilenmediğinden fazik ağrı şartsız korkuyu etkilememiştir. Ancak ağırlı uyaran sonrası dişi ve erkek fareler karşılaştırıldığında bu parametrelerde anlamlı fark bulunamaması fazik ağrının cinsiyetten etkilenmediğini gösterir.

Bu çalışmada tonik ağrı, Asetik Asit testi ile oluşturulmuştur. Asetik Asit uygulaması sonrasında abdominal kasılmalar, arka patilerde oluşan hareketler, dorsa abdominal kasların bükülmesi, motor aktivite ve motor koordinasyonda bozulmalar gibi davranışlar literatürle (74) uyumlu olarak gözlenmiştir. Bu davranışlar intraperitoneal olarak uygulanan maddelerin visseral membranı irrite etmesiyle oluşur ve deney hayvanının stereotipik hareketlerini tetikler.

Peana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada linalool'un analjezik etkisi araştırılarak, deneysel ağrı modeli olarak Asetik asit testi kullanılmıştır (100). Çalışmada 5 ml/kg dozda %1,2'lik Asetik asiti CD-1 türü erkek farelere i.p yolla enjekte edilerek 30 dk içinde farelerin kıvrınma sayıları belirlenmiştir. Kontrol grubu farelerin ortalama kıvrınma sayısını 50 olarak bulmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada 1,5ml/kg dozda %6'lık Asetik

Asit Balb-c türü farelere enjekte edilerek 15 dk içinde kıvranma ortalama değerini 49,8 bulduk. Bu bulgular bize doz oranının artırılıp zamanın azaltılması ile sonucun değişmediğini gösterir.

Tonik ağrı oluşturulmak için kullanılan asetik asit testi kıvranma sayısı dişi farelerde erkek farelerden daha fazla olduğu için tonik ağrıda cinsiyet önemli bir etkidir diyebiliriz.

Asetik asit ile oluşturulan tonik ağrıda fareler açık alan düzeneğine alındığında bütün davranış parametrelerinin azalması, yükseltilmiş T-labirent düzeneğine alındığında da bütün parametrelerin uzaması tonik ağrının davranış parametrelerini etkilediğini gösterir. Ağrılı uyaran sonrası sakınma 2 ve kaçma süreleri hariç dişi ve erkek farelerde diğer davranış parametrelerinin farklı olmaması, tonik ağrıda da cinsiyetin etkili olmadığını düşündürür.

Çalışmamızda literatürde verilen bu parametreye bir süre içerisinde gözlenen uzama hareketi, yükselme hareketi, enjeksiyon yerini yalama hareketini ilave ettik. Ayrıca ilk olarak gözlenen kıvranma, uzama ve yalama sürelerini de kaydedip dişi ve erkek farelerde farklı olup olmadığını araştırdık. Dişilerin kıvranma süreleri erkek farelerden daha fazla bulundu. Uzama, yükselme, yalama hareketlerini tekrarlama sayıları cinsiyetle değişmemiştir. Ancak bu hareketleri ilk kez yaptıkları kıvranma, uzama, yalama süreleri de dişilerde erkek farelerden önce bulunmuştur. Asetik Asit ile oluşturulan ağrı modelinde dişi farelerin daha fazla ve daha önce etkilenmesi ağrıya duyarlılık, algılama ve tolere etmede cinsiyet farklılığını vurgulamaktadır. Dişi ve erkek farelerin enflamasyon cevabı, reseptör dağılımı, nöromodilatör ve transmitter dağılımı gonadol hormonların bu sistemleri etkilemesi farklı olup ağrı cevabını etkileyebilmektedir (73,74).

Tonik ağrının oluşturulduğu diğer yöntemde formalin testidir. Ramos aksiyete ve ağrının genetik modellerini farklı sıçan türlerinde araştırmış, Formalin ile tonik ağrı oluşturmuştur (90). Ağrı cevabının Formalin uygulamasından sonra erken fazı 0-10 dk geç fazı 10-60 dk olarak almıştır. Hem aksiyete, hem de ağrı parametrelerinde kullanılan türlerde cinsiyet farkı gözlenmiştir. Biz ise çalışmamızda ayak çekme veya kaldırma sayısını faz 1(0-10 dk)'de erkek sıçanlarda, faz 2(10-60 dk)'de dişi sıçanlarda daha fazla gözlediğimiz için tonik ağrının cinsiyetten etkilendiğini söyleyebiliriz.

Formalin testi tonik ağrı reaksiyonlarındaki diurnal değişiklikler ile yapılan çalışmada CBA/J türü dişi fareler kullanılmıştır. Farelere 20 µl dozda %1'lik Formalin ayak üzerinden s.c. olarak enjekte edilmiştir (101). Bizim yaptığımız çalışma sıçanlarda ve daha yüksek doz oranı kullanımı yapılarak uygulanmıştır.

Formalin testi ile oluşturulan tonik ağrıda sıçanlar açık alan düzeneğine alındığında kaçınma sayısı hariç diğer davranış parametrelerinin azalması, yükseltilmiş T-labirent düzeneğine alındığında bütün davranış parametrelerinin uzaması tonik ağrının davranış parametrelerini etkilediğini gösterir. Ağrılı uyaran sonrası sakinme 1 süresi hariç dişi ve erkek farelerde diğer tüm davranış parametrelerinin farklı olmaması tonik ağrıda davranışın cinsiyetten etkilenmediğini düşündürür.

Açık Alan test apareyinde dişi ve erkek sıçanların aktiviteleri karşılaştırıldığında dişilerin daha aktif oldukları gösterilmiştir (88,102). Kronik orta derecede stres oluşturulan (5 gün boyunca her gün 4-5 kez 5 dakika süreyle kafeslerinden alınma şeklinde) sıçanlarda lokomotor aktivitede artış gözlenmiş, bu artış dişilerde erkeklerden daha fazla bulunmuştur (103). Aynı çalışmada D-amfetamin (0.25 mg/kg) enjeksiyonu ile hiperaktivite oluşturulan sıçanlarda da lokomotor aktivasyon incelenmiştir. Biz de yaptığımız çalışmada dişi sıçan ve farelerin erkeklerden daha aktif olduğunu bulduk. Yükseltilmiş T-labirent testinde inhibitör sakinme ve kaçma cevapları oluşturmak için farelerin uygun olmadığı ileri sürülmüştür (82). Bu testin farelere uygun olmamasını farelerin sıçanlara göre daha vahşi olmalarına rağmen fare için hazırlanan düzenekte yeterince korkmamalarına bağlanmıştır (82). Ancak son zamanlarda büyük ilgi gören araştırma konularından biri de davranış biçimlerinin aynı cins deney hayvanında tür farklılıklarına göre incelenmesidir. Hatta aynı türden sıçanlarda dahi davranışsal hareketlilik üzerine bireysel farklılıkların olabileceği yükseltilmiş T-labirentte gösterilmiş, 72 saat sonra tekrarlanan sakinme ve kaçma cevapları hafıza performansı ile ilişkilendirilmiştir (104). Sunulan bu çalışmada hem fare hem sıçan kullanarak her iki deney hayvanının da yükseltilmiş T-labirent testine uygun olduğunu gösterdik.

Hot plate testi uygulandıktan sonra çizgi geçme, yükselme ve defekasyon sayılarında azalmanın olması, fazik ağrının lokomotor aktivite, çevreyi keşfetme davranışı ve otonomik fonksiyonları etkilediğini gösterir. Hot plate testi uygulandıktan sonra sakinme ve

kaçma süreleri uzamıştır, ancak kaçma süresi anlamlı olarak farklı bulunamadığından fazik ağrı sadece şartlı korkuyu etkilemiştir.

Asetik asit ve formalin testi uygulandıktan sonra çizgi geçme, yükselme, kaşınma ve defekasyon sayılarının azalması, tonik ağrının lokomotor aktivite, çevreyi keşfetme davranışı ve otonomik fonksiyonları etkilediğini gösterir. Asetik asit testinden sonra sakınma ve kaçma sürelerinin uzaması tonik ağrının şartlı ve şartsız korkuyu etkilediğini kanıtlar.

Sonuç olarak üç ayrı ağırlı uyaran ile yapılan bu çalışmada, uyaran önce ve sonrası gözlenen davranışları literatür ile karşılaştırdığımızda benzer ve farklı bulgularla karşılaştık. Farklılıklar aynı yöntemde olsa uygulanan uyarının şiddetinin (ısısının ve dozlarının) farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu tür çalışmalarda tür ve cins farkı da önemlidir. Ancak en çarpıcı bulgular fazik ağrıya her iki cinsiyetinde aynı tür cevap vermesidir. Asetik asit uygulaması ise dişilerde daha fazla kıvrınma cevabı oluşturup daha etkili olmuştur. Formalin testinde erkek sıçanların faz 1(0-10 dk)'de, dişi sıçanların faz 2(10-60 dk)'de daha hassas olduğu gözlenmiştir. Ağırlı uyarana verilen cevapta fazik ağrıda cinsiyet önemsizken, tonik ağrıda önemli bir faktördür.

Fazik ve tonik ağrı oluşturulduktan sonra fare ve sıçanların açık alan ve Yükseltilmiş T-labirent parametrelerindeki değişiklikler ağrının davranış parametrelerini etkilediğini gösterir. Bu bulgularda cinsiyetin diğer davranış çalışmalarında farklılık oluşturduğu gibi ağırlı uyarlarla yapılan çalışmalarda da kullanılan yöntemle göre davranışı etkileyebileceğini göstermektedir.

Ağırlı uyarlarla yapılan çalışmalarda ağrıya verilen cevapta kullanılan yöntemle göre cinsiyetin önemli olabileceği dikkate alınmalıdır.

## 6 KAYNAKLAR

1. Gibson TE, Paterson DA. The detection and relief of pain in animals. proceedings of the animal welfare foundation's second symposium british veterinary association animal welfare foundation. London 1985.
2. Morton DB, Griffith PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. Vet Record 1985;116: 431-436.
3. Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. Türk Algoloji Derneği.2003, 4-5.
4. Kesim M, Duman E, Kadiođlu M, Yarış E. Hayvanlarda deneysel akut ağrı modelleri. Ağrı 2002;14:16-21.
5. Guyton C .Tıbbi fizyoloji. (10. baskı). Nobel Tıp Kitap Evi, Ankara, 2001, ss. 552-562.
6. Çađlayan ř.Yaşam Bilimi Fizyoloji. Panel Matbaacılık, İstanbul 1999, ss 44-50.

7. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Ankara 1991; ss. 648-655.
8. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 2.cilt, Hacettepe Taş Yayınları, Ankara, 2000;ss. 981-1003.
9. Yücel A. Nöropatik ağrıda periferik ve santral mekanizmalar. Ağrı 2002; 14 : 17-22.
10. Wall PD . "Pain", the journal of the International Association for the Study of Pain.(letter). Pain 1975;1: 1-2.
11. Sternbach RA . The need for an animal model of chronic pain. Pain 1976; 2: 2-4.
12. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain 1983; 16: 109-110.
13. Casey KL, Handwerker HO. Ethical constraints in the use of animals for pain measurement. In: Chapman CR, Loeser JD Issues (eds), Pain Measurement: advances in pain research and therapy, Raven Press, New York 1989, pp.159-167.
14. Roberts VJ. Ethical issues in the use of animals for pain research. In: Chapman CR, Loeser JD (eds ), Issues in Pain Measurement: Advances in pain research and therapy, Raven Press, New York 1951, pp. 169-174 .
15. Buettner K. Effects of extreme heat and cold on human skin. II. Surface temperature, pain and heat conductivity in experiments with radiant heat. J Appl Physiol 1989; 3: 703-713.
16. Hendler E.Crosbie JD, Hardy JD. Measurement of heating of the skin temperature during exposure to infrared radiations. J Appl Physiol 1965; 12: 177-185.
17. Hardy JD,Stolwijk JAJ, Hammel HT, Murgatroyd D. Skin temperature and subcutaneous pain during warm water immersion. J Appl Physiol 1965; 20: 1014-1021.
18. Bromm B, Treede RD. CO2 laser radiant heat pulses activate C nociceptors in man. Pfluegers Arch 1983; 399: 155-156.



19. Tillman DB, Treede RD, Meyer RA, Campbell JN. Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. *J Physiol* 1995; 485: 767-774.
20. Gilchrist HD, Allard BL, Simone DA. Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of capsaicin in rats. *Pain* 1996;67: 179-188.
21. Yeomans DC, Proudfit HK. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: electrophysiological evidence. *Pain* 1996;68: 141-150.
22. Handwerker HO, Brune K. *Deutschsprachige Klassiker der Schmerzforshung. Classical German Contributions to Pain Research.* Tagblatt-Druckerei KG, Hassfurt 1987.
23. Bouhassira D, Gall O, Chitour D, Le Bars D. Dorsal horn convergent neurones: negative feedback triggered by spatial summation of nociceptive afferents. *Pain* 1995;62:195-200
24. Gozariu M, Bragard D, Willer JC, Le Bars D. Temporal summation of C-fiber afferent inputs: competition between facilitatory and inhibitory effects on C-fiber reflex in the rat. *J Neurophysiol* 1974; 78: 3165-3179
25. Taber RI. Predictive value of analgesic assays in mice and rats. In: Braude MC, Harris LS, May EL, Smith JP and Villareal JE (eds), *Narcotic antagonists, advances in biochemical psychopharmacology* Raven Press, New York 1997, pp.191-211.
26. Lineberry CG. Laboratory animals in pain research. In: *Methods in Animal Experimentation*, Academic Press, New York 1984, pp. 237-311.
27. Vierck CJ, Cooper BY. Guideline for assessing pain reactions and pain modulation in laboratory animal subjects. In: Kruger L and Liebeskind JC (eds), *Advances in pain research and therapy* Raven Press, New York 1981, pp. 305-322.
28. Ramabadran K, Bansinath M. A critical analysis of the experimental evaluation of nociceptive reactions in animals. *Pharmacol Res* 1986; 3: 263-270.

29. Hammond DL. Inference of pain and its modulation from simple behaviors. In: Chapman CR and Loeser JD (eds), *Issues in Pain Measurement: Advances in pain research and therapy* Raven Press, New York 1989, pp. 69-91.
30. Watkins LR. Algesiometry. In: Chapman CR and Loeser JD (eds), *laboratory and man: current concepts and future directions*, in *Issues in Pain Measurement: Advances in pain research and therapy* Raven Press, New York 1989, pp. 249-265.
31. Dubner R. Methods of assessing pain in animals. In: Wall PD and Melzack R (eds), *Textbook of Pain* Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, pp. 293-302.
32. Tjølsen A, Hole K. Animal models of analgesia. In: Dickenson AH and Besson JM (eds), *Pharmacology of Pain* Springer Verlag, Berlin 1997, pp. 1-20.
33. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988;32:77-88.
34. Perkins MN, Campbell E, Dray A. Antinociceptive activity of the bradykinin B1 and B2 receptor antagonists, des-Arg9,(Leu8)-BK and HOE 140, in two models of persistent hyperalgesia in the rat. *Pain* 1993;53:191-197.
35. Yeomans DC, Proudfit HK. Characterization of the foot withdrawal response to noxious radiant heat in the rat. *Pain* 1994; 59: 85-94.
36. Lu Y, Pirec V, Yeomans DC. Differential antinociceptive effects of spinal opioids on foot withdrawal responses evoked by C fibre or A delta nociceptor activation. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1210-1216.
37. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics: II. Dithenylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 107: 385-393.
38. O'Callaghan JP, Holzman SG. Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot plate procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192: 497-505.
39. Carter RB. Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on rat hot plate: effect of behavioral endpoint. *Pain* 1991;47: 211-220.

40. Plone MA, Emerich DF, Lindner MD. Individual differences in the hotplate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain* 1996; 66: 265-270.
41. Van Ree JM, Leys A. Behavioral effects of morphine and phencyclidine in rats: the influence of repeated testing before and after single treatment. *Eur J Pharmacol* 1985; 113: 353-362.
42. Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the Hot Plate test. *Behav Brain Res* 1993; 56: 171-176.
43. Lai YY, Chan SHH. Shortened pain response time following repeated algometric test in rats. *Physiol Behav* 1982; 28: 1111-1113.
44. Gamble GD, Milne RJ. Repeated exposure to sham testing procedures reduces reflex withdrawal and hot-plate latencies: attenuation of tonic descending inhibition? *Neurosci Lett* 1989;96: 312-317.
45. Sandkühler J, Treier AC, Liu XG, Ohnimus M. The massive expression of c-fos protein in spinal dorsal horn neurons is not followed by long-term changes in spinal nociception. *Neuroscience* 1996;73: 657-666.
46. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
47. Jasmin L, Kohan L, Franssen M, Janni G, Goff JR. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. *Pain* 1998; 75: 367-382.
48. Vinegar R, Truax JF, Selph JL, Johnston PR. New analgesic assay utilizing trypsin-induced hyperalgesia in the hind limb of the rat. *J Pharmacol Methods* 1990; 23: 51-61.
49. Levine JD, Feldmesser M, Tecott L, Gordon NC and Izdebski K. Pain induced vocalization in the rat and its modification by pharmacological agents. *Brain Res* 1984; 296: 121-127.
50. Borszcz GS, Johnson CP, Fahey KA. Comparison of motor reflex and vocalization thresholds following systemically administered morphine, fentanyl and diazepam in

- the rat: assessment of sensory and performance variables. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 827-834.
51. Crocker AD, Russell RW. The up-and-down method for the determination of nociceptive thresholds in rats. *Pharmacol Physiol Behav* 1984; 21: 133-136.
  52. Eschalier A, Marty H, Trolese JF, Montcharmont L and Fialip J. An automated method to analyse vocalization of unrestrained rats submitted to noxious electrical stimuli. *J Pharmacol Methods* 1988; 19: 175-184.
  53. Hunskaar HS, Fasmer OB, Hole K. Formalintest in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *J Neurosci Methods* 1985; 14: 69-76
  54. Abbott FV, Ocvirk R, Najafee R, Franklin KB. Improving the efficiency of the Formalintest. *Pain* 1999;83: 561-569
  55. Wheeler-Aceto H, Cowan A. Standardization of the rat paw Formalintest for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology* 1991;104: 35-44.
  56. Sufka KJ, Watson GS, Nothdurft RE, Mogil JS. Scoring the mouse Formalintest: validation study. *Eur J Pain* 1998;2: 351-358
  57. Jett MF, Michelson S. The Formalintest in rat: validation of an automated system. *Pain* 1996; 64: 19-25.
  58. Jourdan D, Ardid D, Bardin L. A new automated method of pain scoring in the Formalintest in rats. *Pain* 1997;71: 265-270.
  59. Rosland JH, Tjølsen JH, Mæhle B, Hole K. The Formalintest in mice: effects of Formalin concentration. *Pain* 1990;42: 235-242.
  60. Aloisi AM, Albonetti ME, Carli G. Behavioural effects of different intensities of Formalin pain in rats. *Physiol Behav* 1995; 58: 603-610.
  61. Clavelou P, Dallel R, Orliaguet T, Woda A, Raboisson P. The orofacial Formalintest in rats: effects of different Formalin concentrations. *Pain* 1995; 62: 295-301.
  62. Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The Formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992;51: 5-17

63. Coderre TJ, Fundytus ME, McKenna JE, Dalal S and Melzack R. The Formalintest: a validation of the weighted-scores method of behavioural pain rating. *Pain* 1993 ;54: 43-50
64. McCall WD, Tanner KD, Levine JD. Formalin induces biphasic activity in C-fibers in the rat. *Neurosci Lett* 1996; 208: 45-48
65. Puig S, Sorkin LS. Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. *Pain* 1996; 64: 345-355
66. Dallel R, Raboisson P, Clavelou P, Saade M, Woda A. Evidence for a peripheral origin of the tonic nociceptive response to subcutaneous formalin. *Pain* 1995; 61: 11-16
67. Taylor BK, Peterson MA, Basbaum AI. Persistent cardiovascular and behavioral nociceptive responses to subcutaneous Formalinrequire peripheral nerve input. *J Neurosci* 1995;15: 7575-7584
68. Taylor BK, Peterson MA, Basbaum AI. Early nociceptive events influence the temporal profile, but not the magnitude, of the tonic response to subcutaneous formalin: effects with remifentanyl. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 876-883
69. Siegmund E, Cadmus R, Lu G. A metod for evaluating bath non-narcotik analgesics, *Proc. Soc.Exp.Biol. Med.* 1957;95:739-731
70. Koster R, Anderson M, De Beer EJ. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc* 195; 18: 412.
71. Williams P, Dyson M, Bannister LH, Collins P, Berry MM, Ferguson MWJ and Dussek JE *Gray's Anatomy 38th ed Churchill Livingstone, Edinburgh. UK. 1995*
72. Michael-Titus A, Costentin J. Multiplicity and limits of nociceptive tests performed for the screening of analgesic agents. *Actual Chim Ther* 1988;15: 311-323.
73. Harada T, Takahashi H, Kaya H, Inoki R. A test for analgesics as an indicator of locomotor activity in writhing mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979; 242: 273-284

74. Holzer-Petsche U. Blood pressure and gastric motor responses to bradykinin and hydrochloric acid injected into somatic or visceral tissues. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1992;346: 219-225
75. Holzer-Petsche U, Rordorf-Nikolic T. Central versus peripheral site of action of the tachykinin NK1-antagonist RP-67580 in inhibiting chemnociception. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 486-490.
76. Griesbacher T, Amann R, Sametz W, Diethart S, Juan H. The nonpeptide B2 receptor antagonist FR173657: inhibition of effects of bradykinin related to its role in nociception. *Br J Pharmacol* 1998;124: 1328-1334
77. Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10: 157-163.
78. Colburn RW, Coombs DW, Degnan CC, Rogers LL. Mechanical visceral pain model: chronic intermittent intestinal distention in the rat. *Physiol Behav* 1989;45: 191-197.
79. Feng Y, Cui ML, Al-Chaer ED, Willis WD. Epigastric antinociception by cervical dorsal column lesions in rats. *Anesthesiology* 1998; 89: 411-420.
80. Candland KC, Nagy ZM. The open field: Some comparative data. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 59:852-859.
81. Andreatini R, Bacellar LFS. Animal models: Trait or state measure? The test-retest reliability of the elevated plus maze and behavioral despair. *Prog. Neuro-Psychopharma. Biol. Psychiat* 2000;24:549-560.
82. Jardim MC, Nogueira RL, Graeff FG, et al. Evaluation of the elevated T-maze as an animal model of anxiety in the mouse. *Brain Res. Bull* 1999;48;4:407-411.
83. Zangrossi H, Graeff FG. Behavioral validation of the elevated T-maze, a new animal model of anxiety. *Brain Res. Bull* 1997;44;1:1-5.
84. Graeff FG, Viana MB, Tomaz C. The elevated T-maze, a new experimental model of anxiety and memory: effect of diazepam. *Braz. J. Med. Biol. Res* 1993;26:67-70.

85. Volke V, Soosaar A, Köks S, et al. 7- Nitroindazole, a nitric oxide synthase inhibitor, has anxiolytic-like properties in exploratory models of anxiety. *Psychopharmacology* 1997; 131:399-405.
86. Teixeira RC, Zangrossi H, Graeff FG. Behavioral effects of acute and chronic imipramine in the elevated T-maze model of anxiety. *Pharma. Bio. Behav* 2000;65;4:571-576.
87. Eroğlu L. Depresif hastalıkların biyokimyası prelinik çalışmaları (Affektif hastalıklar için deneysel modeller) . Adam E. Depresif Hastalıklar ,1989, ss 25-34.
88. Hest A, Haaren F, Poll NE. Behavioral differences between male and female wistar rats on DRL schedules: Effect of stimuli promoting colleteral activities. *Physiology&Behavior* 1987;39:255-261.
89. Bulutcu F,Doğrul A,Güç M.O. The involvement of nitric oxide in the analgesic of ketamine.*Life Science* 2002;71:841-853
90. Ramos A,Kangerski A L,Basso P F et al. Evaluation of lewis and SHR rat strains as a genetic model for the study of anxiety and pain. *Behavioural brain research* 2002;129:113-123
91. Büyükokuroğlu M.E. Anti-imflamatory and antinociceptive propertion of dantrolene sodium in ratsand mice. Medical faculty,depermend of pharmacology,atatürk univercity. 2002; 1043-6618
92. Trovata A, Raneri E, Kouladis M, Tzakou O, Taviona m.F,Galati E.M Anti-İnflamatory and activity of hypericum empertifolium Willd. *pharmaco-Biological Deperment*. 2001;56:455-457
93. A Sprott RL, Eleftheriou BE. Open-field behavior in aging inbred mice. *Gerontologia* 1974; 20: 155-162
94. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiology & Behavior* 1982; 29: 785-787.

95. Arendash GW, King DL, Gordon MN, et al. Progressive, age-related behavioral impairments in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin-1 transgenes. *Brain Res* 2001;891:42-53.
96. Frye CA, Petralia SM, Rhodes ME. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -THP. *Pharma. Bio. Behav* 2000;67:587-596.
97. Cruz SL, Paez-Martinez N, Pellicer F, et al. Toluene increases acute thermosensation in mice. *Behavioural Brain Research* 2001;120:213-220
98. Trovata A, Raneri E, Kouladis M, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Hypericum empetrifolium* Willd. *Il Farmaco* 2001;56:455-457.
99. Sternberg WF, Smith L, Scoll L. Nociception and antinociception during the first week of life in mice: sex differences and test dependence. *J pain* 2004;5:420-426
100. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML. (-) Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *European J. of phar.* 2003;460:37-41.
101. Perissin L, Facchin P, Porro C A. Diurnal variation in tonic pain reaction in mice. *Life Sci.* 2000;67:1477-1488.
102. Johnston AL, File SE. Sex differences in animal tests of anxiety. *Physiology & Behavior* 1991;49:245-250.
103. West CHK, Michael RP. Mild stress influences sex differences in exploratory and amphetamine-enhanced activity in rats. *Behav. Brain Res* 1988;30:95-97.
104. Conde C, Costa V, Tomaz C. Effects of emotional reactivity on inhibitory avoidance in the elevated T-maze. *Braz. J. Med. Biol. Res* 2000;33:233-236.



**KULLANILAN KİMYASAL MADDE , ARAÇ VE GEREÇLER****Kimyasal Madeler:**

- Asetik Asit (Merck)
- Formalin (Formaldehit solusyonu % 37'lik ) (Merck)
- Araç ve gereçler:
- Hot-plate cihazı (AHP 9601 MAY )
- Açık Alan düzeneği (Fizyoloji Ana Bilim Dalında )
- Yükseltilmiş T-Labirent düzeneği (Fizyoloji Ana Bilim Dalında)

**Diğer Kullanılan Maddeler**

- Pamuk
- İnsülin enjektörü
- Alkol gazlı bez

### **ÖZGEÇMİŞ**

Nevşehir'in Ürgüp ilçesinde 1980 yılında doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ortahisar ilkokulunda, lise öğrenimini Ürgüp lisesinde tamamladı.1997 yılında Erciyes Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünde lisans eğitimine başlayıp 2001 yılında bu bölümden mezun oldu. Aynı yıl içinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı. 2004yılında özel bir kolejde biyoloji öğretmeni olarak çalışmaya başladı. Halen aynı görevi yürütmektedir.