



**FİSETİNİN AKUT ANALJEZİK ETKİSİNİN  
VE ETKİ MEKANİZMASININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Cansu BÖLÜKBAŞ**

**Eskişehir 2024**

FİSETİNİN AKUT ANALJEZİK ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMASININ  
ARAŞTIRILMASI

Cansu BÖLÜKBAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Rana ARSLAN  
(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hazal EKEN)

Eskişehir Anadolu Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Bilimleri Enstitüsü  
Haziran 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen TYL-2023-2019 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Cansu Bölükbaş'ın "Fisetinin akut analjezik etkisinin etkisinin ve etki mekanizmasının araştırılması" başlıklı tezi 01/07/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Rana ARSLAN	.....
Üye	: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN	.....
Üye	: Doç. Dr. Semra YİĞİTASLAN	.....

Prof. Dr. Saime ÖNCE

Enstitü Müdürü

## ÖZET

### FİSETİNİN AKUT ANALJEZİK ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Cansu BÖLÜKBAŞ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2024

Danışman: Prof. Dr. Rana ARSLAN

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hazal EKEN)

Fisetin antioksidan, antienflamatuar, antiviral, nöroprotektif vb. etkilere sahip bir flavanoiddir. Fisetinin akut ağrı üzerindeki etkisi ve etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma kapsamında fisetinin farelerde akut analjezik etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmalar sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri kullanılarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Fisetinin 4 farklı dozu (5, 10, 20 ve 40mg/kg) antinosiseptif etkinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri ile değerlendirilmiştir. Bu testlerde uygulanan tüm dozlar kontrole göre etkili bulunmuştur. Fisetinin etki mekanizmasında adrenerjik ve serotonerjik sistemin rolü yohimbin (1mg/kg) ve ketanserin (1mg/kg) kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre adrenerjik ve serotonerjik sistem fisetinin analjezik etkisine katkı sağladığı belirlenmiştir. Fisetin analjezik etkisi ve etki mekanizmasının daha detaylı çalışılması gerekmektedir birlikte fisetin yeni bir analjezik ilaç olarak geliştirilme potansiyeli olan bir flavonoiddir.

**Anahtar Sözcükler:** Fisetin, Akut ağrı, Sıcak plaka, Kuyruk daldırma

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE ACUTE ANALGESIC EFFECT AND MECHANISM OF ACTION OF FISETIN

Cansu BÖLÜKBAŞ

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School, July 2024

Supervisor: Prof. Dr. Rana ARSLAN

(Co-Supervisor: Asst. Prof. Hazal EKEN)

Fisetin is a flavonoid with antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, and neuroprotective effects. However, its effects and mechanisms of action on acute pain have not been fully elucidated. This study aims to evaluate the acute analgesic effects of fisetin and the mechanisms mediating these effects in mice using the hot plate and tail immersion tests. Four different doses of fisetin (5, 10, 20, and 40 mg/kg) were assessed for their antinociceptive efficacy using the commonly employed hot plate and tail immersion tests. All doses tested were found to be effective compared to the control. The role of the adrenergic and serotonergic systems in fisetin's mechanism of action was evaluated using yohimbine (1mg/kg) and ketanserin (1mg/kg). According to the obtained data, it was determined that the adrenergic and serotonergic systems contribute to the analgesic effect of fisetin. While the analgesic effect and mechanism of action of fisetin require further detailed study, fisetin has the potential to be developed as a novel analgesic drug.

**Key Words:** Fisetin, Acute pain, Hot plate, Tail immersion

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başladığım andan itibaren yoluma ışık tutan, sadece akademik anlamda değil her anlamda bana destek olan, bilgi birikimi ve tecrübelerini paylaşarak ufkumu genişleten tez danışmanım Prof. Dr. Rana ARSLAN'a teşekkür ederim.

Bana farklı bakış açıları kazandıran, yol gösterici ve samimi tavrıyla hep yanımda olan ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hazal EKEN'e teşekkür ederim.

Her zaman neşesi, güler yüzü ve yüksek enerjisiyle yanımda olan Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e desteği ve katkıları için teşekkür ederim.

Bana büyük bir sabırla tecrübelerini aktaran, yüksek lisans sürecim boyunca öğretici tavırlarıyla hep yanımda olan, her zaman örnek alacağım Ecz. Ahmed ALSHAMEERY'e ve Dr. Ecz. Elhem DALLALI'ye teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Ecz. Ienas Karamuhammed ve Arş. Gör. Gülsüm Helvacı'ya destekleri için teşekkür ederim.

Akademi yolculuğuna başlamam için beni cesaretlendiren, başarılarıma benden daha çok sevinen, beni hep motive eden aileme teşekkür ederim.

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Cansu BÖLÜKBAŞ

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	2
2.1. Ağrı nedir? .....	2
2.2. Ağrının Sınıflandırılması .....	2
2.3. Ağrının Algılanması ve İletimi.....	3
2.4. Ağrıya Aracılık Eden Yolaklar .....	6
2.4.1. Adrenerjik Sistemin Katılımı .....	6
2.4.2. Serotonerjik Sistemin Katılımı .....	8
2.4.3. Opioid Sistemin Katılımı .....	9
2.5. Ağrı Tedavisi .....	10
2.6. Flavanoidler .....	12
2.6.1. Flavanoidlerin antienflamatuar ve analjezik etkileri .....	13
2.7. Fisetin .....	14
2.7.1. Fisetinin Farmakolojik Etkileri .....	16
2.7.2. Fisetinin Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkileri .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Kullanılan Kimyasallar .....	19
3.2. Kullanılan Cihazlar .....	19
3.3. Deney Hayvanları.....	19

<b>3.4. Etik Bildirim</b> .....	<b>19</b>
<b>3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulanması</b> .....	<b>20</b>
<b>3.6. Deneysel Yöntemler</b> .....	<b>20</b>
<b>3.6.1. Analjezik Aktivite Deneyleri</b> .....	<b>20</b>
<b>3.6.1.1. Sıcak Plaka Testi</b> .....	<b>20</b>
<b>3.6.1.2. Kuyruk Daldırma Testi</b> .....	<b>21</b>
<b>3.6.1.3. Lokomotor Aktivite</b> .....	<b>22</b>
<b>3.7. Veri Analizi</b> .....	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1. Sıcak Plaka (Hot Plate) Testinde Fisetinin Analjezik Etkisi</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1.1. 5HT<sub>2</sub> Reseptörlerinin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1.2. Alfa 2 Adrenerjik Reseptörlerinin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2. Kuyruk Daldırma Testinde (Tail immersion) Fisetinin Analjezik Etkisi</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2.1. 5HT<sub>2</sub> Reseptörlerinin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2.2. Alfa 2 Adrenerjik Reseptörlerinin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3. Aktivite Kafesi Test Sonuçları</b> .....	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>29</b>
<b>KAYNAKÇA</b> .....	<b>33</b>
<b>EKLER</b>	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Ağrının Algılama Mekanizması .....	4
Şekil 2.2. Ağrının İletimi .....	7
Şekil 2.3. Fisetinin Kimyasal Formülü .....	15
Şekil 2.3. Fisetinin Farmakolojik Etkileri .....	16
Şekil 3.1. Sıcak Plaka Aparatı .....	21
Şekil 3.2. Lokomotor Aktivite Cihazı .....	22
Şekil 4.1. Sıcak plaka testinde fisetinin analjezik etki grafiği .....	23
Şekil 4.2. Sıcak plaka testinde 5-HT <sub>2</sub> reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı .....	24
Şekil 4.3. Sıcak plaka testinde alfa-2 adrenerjik reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı .....	25
Şekil 4.4. Kuyruk daldırma testinde fisetinin analjezik etki grafiği .....	26
Şekil 4.5. Kuyruk daldırma testinde 5-HT <sub>2</sub> reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı .....	27
Şekil 4.6. Kuyruk daldırma testinde alfa 2 adrenerjik reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı .....	28
Şekil 4.7. 20 mg/kg fisetinin aktivite kafesinde Yatay (A) hareketlilik ve Dikey (B) hareketlilik üzerine etkisi .....	28

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
$\alpha$	: Alfa
AMPA	: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazoleproprionik asit
ATP	: adenzin trifosfat
CGRP	: Kalsitonin geniyle ilişkili peptit
COX	: Siklooksijenaz
GABA	: Gama amino bütirik asit
IL	: İnterlökin
İ.p.	: İnterperitonel
MPE	: Maksimum olası etki
NDMA	: N-metil-D-aspartat
NSAİİ	: Non steroid al antiinflamatuvar ilaçlar
TNF	: Tümör nekroz faktörü

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, günlük yaşamımızda bize rahatsızlık veren ve dokudaki bir patoloji ile ilişkili olabilen hoş olmayan bir duygudur. İnsanların günlük yaşamını son derece olumsuz etkileyen ağrı için insanlar uzun yıllardır çeşitli tedavi seçenekleri aramaktadır.

Ağrı yönetiminde klasik tedaviler ve mevcut ilaçlar yan etkilere neden olmaktadır. Akut ağrı yönetiminde en sıklıkla non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkilidir. Fakat seçici olmayan COX (siklooksijenaz) inhibitörlerinin gastrointestinal ülserlere ve böbrek hasarına neden olması gibi çeşitli yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmakta ya da çeşitli ağrılarda etkisiz kalabilmektedirler. Asetaminofenin hem farede hem de insanda karaciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir. Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan opioidler kabızlık, uyuşukluk, bağımlılık riski ve hatta bazen solunum yetmezliği gibi yan etkilere ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Bu durum, hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurularak en iyi seçeneğin seçilmesine olanaktarıyan, yan etkileri azaltılmış ilaçlara ve yeni yöntemlere ihtiyaç duyulduğu anlamına gelmektedir (Ferraz ve ark., 2020). İlaç geliştirme çalışmalarında en önemli kaynaklardanbiri geçmişten beri kullanılmakta olan tıbbi bitkilerdir (Salmerón-Manzano ve ark., 2020). Flavonoidler, birçok tıbbi ve tıbbi olmayan bitkilerde bulunan, antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, nöroprotektif ve kardiyoprotektif gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip olan bileşiklerdir. Flavonoidlerin uygun maliyetli olmaları veönemli biyolojik aktivitelere sahip olmaları çeşitli hastalıklar için terapötik ajan olarak kullanımlarına olanak sağlamıştır (Ullah ve ark., 2020).

Fisetin, flavonoidler arasında, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve antimetastatik özellikleri nedeniyle son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir (Panche ve ark., 2016). Fisetin (3,3',4',7-tetrahidroksiflavon) çeşitli meyvelerde (çilek, elma, hurma, mango, kivi ve üzüm), sebzelerde (domates, soğan ve salatalık), kabuklu yemişlerde ve şarapta bulunan bir flavonoiddir (Jin ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar fisetinin antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif, nefroprotektif ve hepatoprotektif etkilerini ortaya koyması nedeniyle fisetin ağrı çalışmalarında değerlendirilmek için uygun bir flavonoiddir (Rajendran ve ark., 2010; Zhao ve ark.:a, 2015; Cui ve ark., 2021)

Bahsedilen farmakolojik etkileri ile ilgili farklı birçok çalışma yapılmıştır ancak bu çalışmalar farklı ağrı tipleri üzerindedir ve etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma kapsamında fisetinin farelerde akut analjezik etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmalar sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri kullanılarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilen verilerle ağrı tedavisine yeni bir yaklaşım sağlanacağı ümit edilmektedir.

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1. Ağrı Nedir?

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ağrıyı, "Gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya buna benzeyen hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlanmaktadır (Bonilla-Jaime ve ark., 2022; Ntalouka ve Tsirivakou, 2023). Ağrı anılardan, duygusal, patolojik, genetik ve bilişsel faktörlerden etkilenen nosiseptif girdinin bir yorumudur (Tracey, 2008). Ağrı biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler de dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenen karmaşık ve öznel bir deneyimdir (Alorfi, 2023; Dowell ve ark., 2022; Ntalouka ve Tsirivakou, 2023)

Ağrı yaralanma, hastalık, iltihaplanma ve sinir hasarı gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilmektedir (Alorfi, 2023). Vücudun savunma sisteminde, potansiyel olarak zararlı sinyallere yanıt verme yeteneği sağlayarak hayatta kalma ve çevreyle etkileşim süreçlerinin yönetilmesinde ağrı önemli rol oynamaktadır (Nikolenko ve ark., 2022). Bireyin sağlık durumunu önemli ölçüde etkileyebilen ağrı, kötü beslenme, iştah azalması, anormal uyku düzeni, yorgunluk ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, psikolojik sorunlara neden olabilmekte, yaralanma ve hastalıklardan sonra iyileşme ve toparlanmayı azaltabilmektedir. Birçok kronik rahatsızlıkta ortaya çıkan ağrı diabetes mellitus, kalp hastalıkları ve kanserin toplamından daha fazla hastanın hayatını etkilemektedir (Manjiani ve ark., 2014).

### 2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, şiddetine (hafif, orta, şiddetli), süresine (akut veya kronik) veya türüne (nosiseptif, inflamatuvar, nöropatik) göre sınıflandırılmaktadır (Das, 2015; Smith ve South, 2008).

Ameliyat, travma veya akut hastalıkla ilişkili olumsuz bir kimyasal, termal veya mekanik uyarana verilen normal, öngörülen fizyolojik tepki akut ağrı olarak tanımlanmaktadır. Sürekli değişen, geçici ve yüksek düzeyde duygusal ve otonom sinir sistemi tepkilerinin eşlik ettiği genellikle 3 aydan daha kısa süren ağrılardır (Doody ve Bailey, 2019; King, 2013).

Kronik ağrı genellikle birkaç ay boyunca düzenli olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır ve dünya genelinde her beş kişiden birini etkilemektedir (Ferreira ve ark., 2023; St. Jhon Smith, 2018). Sırt ağrısı gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları tipik

olarak kronik ağrıya yol açan en yaygın durumlardır; bunları baş ağrısı, orofasiyal ağrı ve visseral ağrı (örneğin karın, pelvik veya genital) takip etmektedir (Ferreira ve ark., 2023). Genel olarak kronik ağrı, inflamatuvar ağrı ve nöropatik ağrı olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir (St. Jhon Smith, 2018).

Nöropatik ağrı yaşam kalitesi üzerinde son derece olumsuz etkileri olan ve somatosensoryel sinir sisteminde meydana gelen bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan bir kronik ağrı tipidir (Finnerup ve ark., 2020). Ağrılı nöropatiler (diyabetik veya diyabetik olmayan), sinir lezyonları (çoğunlukla cerrahi veya travmaya bağlı), herpes zoster, disk herniasyonu, multipl skleroz, omurilik yaralanması, kafa travması veya inme gibi çok çeşitli durumlar nöropatik ağrıya neden olmaktadır (Attal ve ark., 2023). Nöropatik ağrılı hastalar ağrıyı yanma, karıncalanma, elektrik çarpması, bıçaklanma veya iğnelenme şeklinde tarif etmektedirler (Das, 2015). Nöropatik ağrısı olan hastalarda allodini (genellikle ağrıya neden olmayan bir uyarana bağlı ağrı) ve hiperaljezi (genellikle ağrıya neden olan bir uyarandan kaynaklanan artmış ağrı) en yaygın olarak görülen semptomlardır (Jensen ve Finnerup, 2014).

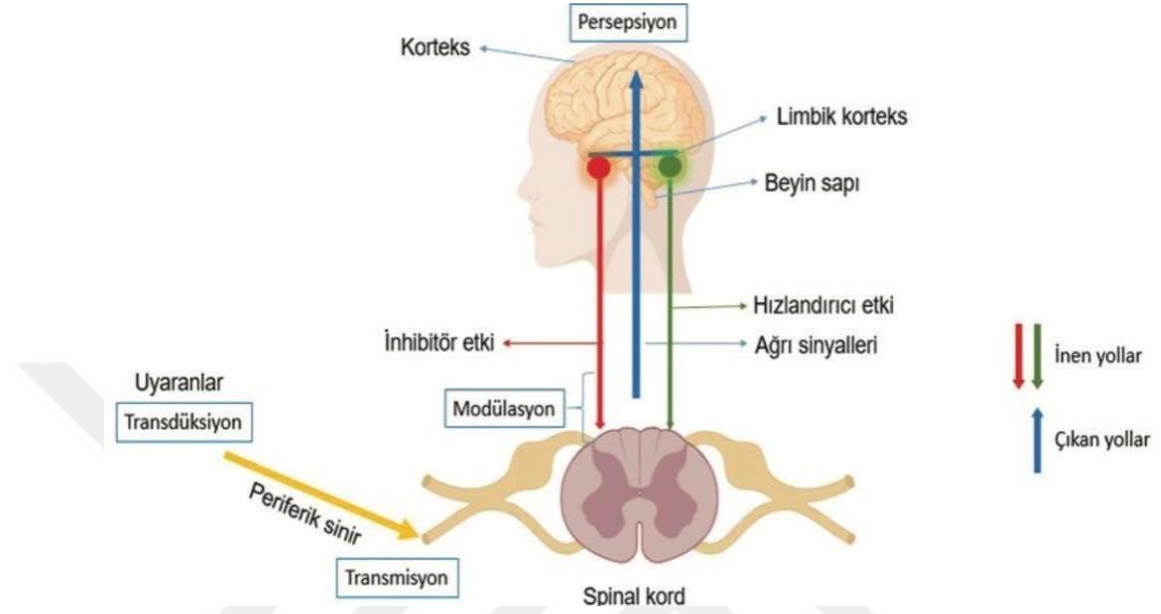
İnflamatuvar ağrı, doku hasarı ile ilişkili inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak zararlı uyaranlara karşı algılama ve duygusal yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu ağrı ısı, kızarıklık, aşırı duyarlılık, şişme ve fonksiyon kaybı ile karakterizedir (Layne-Stuart ve Carpenter, 2022). Normal koşullar altında akut inflamasyon, vücudun doku hasarına veya enfeksiyona karşı verdiği koruyucu bir yanıt ve hasarlı dokular temizlenirken ve onarılırken potansiyel olarak ağrı algısına yol açmaktadır (Zhang ve ark., 2023). Doku yaralanması, enfeksiyona bağlı ağrı, romatoid artrit inflamatuvar ağrı örnekleri arasında yer almaktadır (Das, 2015).

### **2.3. Ağrının Algılanması ve İletimi**

Ağrı algılanması ve iletimi ile ilgili birincil afferent nöronlar nosiseptörler olarak adlandırılmaktadır (Liu ve Kelliher, 2022). Cilt, kas, iç organlar, kemik, kıkırdak gibi çeşitli yerlerde bulunan nosiseptörler ısı, mekanik ve kimyasal uyaranlar tarafından aktive edilmektedir (Martin, 2018, Tracey, 2017, Uyar ve Köken, 2017). Nosiseptörlerin iki ana işlevi vardır. Bunlardan ilki zararlı uyaranların algılanması ve bunu takiben periferden merkezi sinir sistemine sinyal iletimidir. İkinci işlevi, nosiseptörler P maddesi, kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi nöropeptidleri, nörotrofinleri glutamat gibi nörotransmitterleri ve inflamatuvar araçları sentezlemek ve salgılamaktır. Tüm bunlar zararlı uyaranların

iletimini modüle etmektedir (Liu ve Kelliher, 2022).

Ağrı algısı transdüksiyon, iletim (transmisyon), algılama (persepsiyon) ve modülasyon olmak üzere dört süreçten meydana gelmektedir (Answine, 2018; Briggs, 2010).



Şekil 2.1. Ağrının algılama mekanizması (Cansız ve ark., 2021)

Transdüksiyon, periferik nosiseptörlerin (primer afferent nöronlar) çeşitli uyaranlar aracılığıyla aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Nosiseptör nöronların hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonlarında ve trigeminal gangliyonlarda bulunmaktadır. Nosiseptörlerin distal uçlarında bulunan adenozin trifosfat (ATP) kapılı iyon kanalları ve asit algılayıcı iyon kanalları uyarının aksiyon potansiyeline dönüştürülmesinden sorumludur. Daha sonra, primer afferent nöronların aksiyon potansiyelini spinal dorsal boynuzda sonlanan aksonları aracılığıyla omuriliğe ilettiği iletim süreci gelmektedir (Vadivelu ve ark., 2009; Ntaloukave Tsirivakou, 2023). Nosiseptif bir impulsun primer afferentten sekonder afferente iletimini glutamat, P maddesi, CGRP ve nörotrofik faktörler gibi uyarıcı maddelerin salgılanması kolaylaştırmaktadır (Feizerfan ve Sheh, 2015). Nosiseptif bilginin iletimi ve modülasyonunda glutamat ve aspartat uyarıcı nörotransmitterler, glisin ve gamaamino bütirik asit (GABA) inhibitör nörotransmitterler olarak rol oynamaktadır (Martin, 2018).

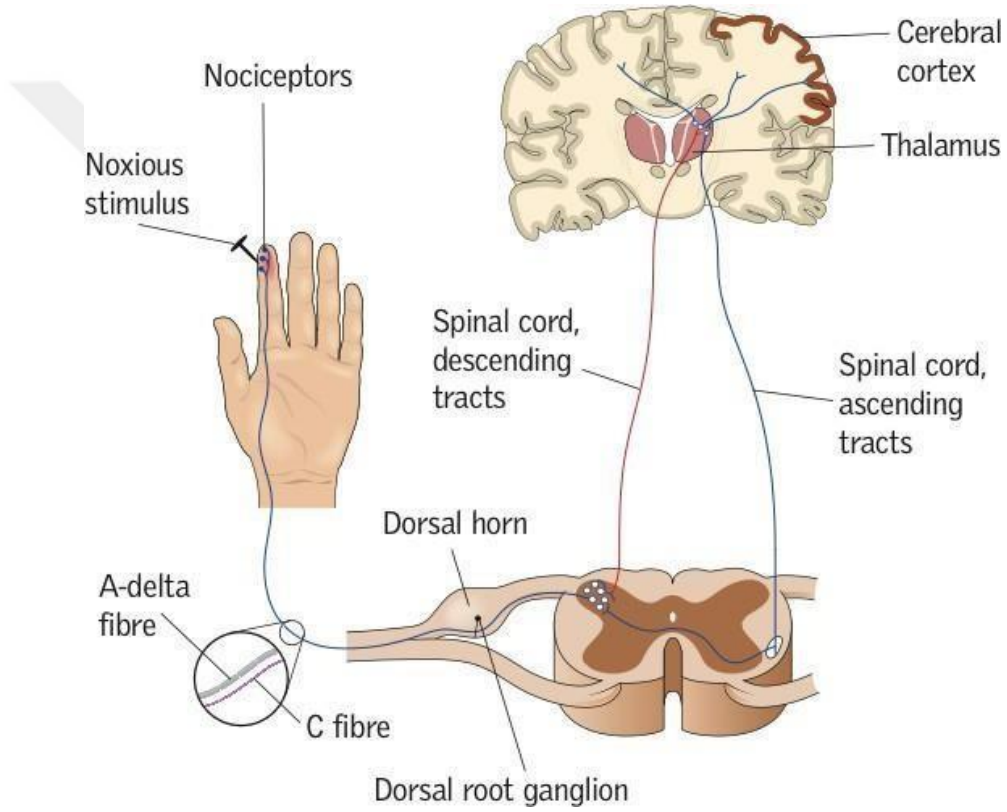
Merkezi sinir sistemindeki başlıca uyarıcı nörotransmitter olan glutamat, post-sinaptik uçta bulunan üç farklı reseptöre bağlanabilmektedir. Bunlar alfa-amino-3-

hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropriyonik asit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve G-protein bağılı metabotropik reseptörlerdir. AMPA, akut nosisepsiyon sırasında aktive olan ana reseptördür ve hızlı aksiyon potansiyellerinin iletimine aracılık etmektedir (Feizerfan ve Sheh, 2015; Lin T ve ark., 2016). NMDA reseptörü akut nosisepsiyon sırasında aktive olmamaktadır ancak kronik ağrı durumlarında önemli bir rol oynamaktadır. (Das, 2015; Feizerfan ve Sheh, 2015). Nosiseptif uyarılar, miyelinsiz veya miyelinli olabilen primer afferent sinir lifleri aracılığıyla periferden omuriliğe iletilmektedir (Das, 2015). İnce miyelinli ve orta iletim hızına (12-30 m/s) sahip küçük çaplı A $\delta$  lifleri (2-6  $\mu$ m) ve yavaş iletim hızına (0,5-2 m/s) sahip küçük çaplı miyelinsiz C lifleri (0,4- 1,2  $\mu$ m) ile iletim sağlanmaktadır (Martin, 2018). Dorsal boynuzun lamina I ve V'inde sonlanmakta olan A $\delta$  lifleri ilk uyarana yanıt veren küçük, miyelinli daha hızlı iletken sinir lifleridir. Buradaki ana nörotransmitter glutamattır. A $\delta$  lifleri, çıkan yolları oluşturan ikinci dereceden nöronlarla doğrudan sinaps yapmaktadır.

C lifleri ise dorsal boynuzun lamina II'sinde sonlanmaktadır ve küçük, miyelinsiz yavaş iletken liflerdir. Bu lifler daha kalıcı bir ağrı iletiminden sorumludur. C lifi iletiminde rol oynayan nörotransmitterler arasında glutamatın yanı sıra P maddesi, CGRP, kolesistokinin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nöropeptidler de bulunmaktadır. C lifleri genellikle internöronlar aracılığıyla ikinci dereceden nöronlarla dolaylı olarak sinaps yapmaktadır.

Kronik ağrı iletiminde de rol oynayabilen A $\beta$  lifleri dokunma gibi düşük yoğunluklu mekanik uyarıları iletmektedir, dorsal boynuzun lamina III-VI'sında sonlanmaktadır. Nosisepsiyon, dorsal boynuzdan beyne omuriliğin beyaz maddesindeki çıkan yollar aracılığıyla iletilmektedir. İkinci dereceden nöronlar talamustaki integratif merkezlere çıkmadan önce omurilikte çaprazlanmaktadır. Spinotalamik ve spinoretiküler yollar çıkan yollardır. Lateral spinotalamik yol doğrudan talamusun ventral posterior lateral çekirdeğine çıkmaktadır ve ağrı algısının duyuşsal olarak ayırt edilmesini sağlamaktadır. Medial spinotalamik yol, medial talamusa ulaşmadan önce orta beyindeki periakuaduktal gri maddeye, hipotalamusa ve retiküler sisteme bağlantılar göndermektedir. Ağrının otonomik ve emosyonel bileşenine aracılık ettiği düşünülmektedir. Spinoretiküler yol, dorsal boynuzun VII. ve VIII. laminalarından çıkar, medulla ve ponsun retiküler formasyonunda sonlanır; ağrının istemsiz bileşenine aracılık ettiğine inanılmaktadır. Omurilik ayrıca dorsal boynuzda ağrı sinyallerinin iletimini modüle eden inen yollar da taşımaktadır. Hem inhibitör hem de kolaylaştırıcı sinyaller esas olarak beyin sapındaki bölgelerden, yani periakuaduktal gri madde, rostroventral medulla ve pontin tegmentumdan gelmektedir. İlgili nörotransmitterler noradrenalin ve

serotoninindir. Noradrenalin postsinaptik alfa  $\alpha_2$ - reseptörleri aracılığıyla etki eder ancak serotoninin etkisi daha az spesifiktir. Endorfinler, dinorfinler ve enkefalinler gibi endojen opioidler de spinal ve supraspinal düzeyde inen yolaktaki inhibisyonda rol oynamaktadır (Fong ve Schug, 2014). Algılama (persepsiyon), noziseptif sinyal beyindeki ilgili korteksler tarafından alındığında gerçekleşmektedir. Birey hareketin farkına varır ve duygusal ve motor bir tepki başlatılır, uyarının algılandığı son aşamadır (Answine, 2018; Cansız ve ark., 2021). Modülasyon ise sinir sisteminin ağrı sinyallerini arttırdığı ya da engellediği süreçtir (Ntalouka ve Tsrivakou, 2023).



Şekil 2.2. Ağrının iletimi (Briggs., 2010)

## 2.4. Ağrıya Aracılık Eden Yollar

### 2.4.1. Adrenerjik Sistemin Katılımı

Noradrenalin,  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoseptörler üzerindeki etkisiyle ağrının intrinsik kontrolünde rol oynamaktadır. Noradrenalinin ana kaynakları periferik olarak sempatik sinirler ve merkezi olarak noradrenerjik beyin sapı çekirdekleri A1-A7'dir. Esas olarak

sempatik sinir sistemi tarafından salınan periferik noradrenalinin sağlıklı dokular üzerinde çok az etkisi vardır fakat yaralı veya iltihaplı dokularda ise hastalığın şiddetlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli etkilere sahiptir. Spinal dorsal boynuzda, pontin A5-A7 hücre gruplarından kaynaklanan inen yollardan salınan noradrenalin, primer afferent nosiseptörlerin merkezi terminallerindeki  $\alpha 2$ -adrenoseptörler üzerindeki inhibitör etki (presinaptik inhibisyon), ağrı iletim nöronları üzerindeki doğrudan  $\alpha 2$ - adrenerjik etki (postsinaptik inhibisyon) ve inhibitör internöronların  $\alpha 1$ -adrenoseptör aracılı aktivasyonu yoluyla ağrıyı baskılamaktadır (Pertovaara, 2013).

$\alpha 2$ -adrenoseptörler ağrı modülasyonunda, özellikle de nöropatik ağrı durumlarında önemli bir rol oynamaktadır (MacPherson, 2000) ve sinir yaranması veya kanserden kaynaklanan nöropatik ağrıda uygulanan  $\alpha 2$ -adrenerjik agonistlerin iyileştirici yönde olduğu konusunda klinik kanıtlar mevcuttur. Primer nosiseptif afferentten uyarıcı transmitter glutamat salınımı  $\alpha 2$ -adrenoseptör agonistleri ile azaltılmaktadır (Pandurangan ve ark., 2014).  $\alpha 2$ -adrenerjik agonistler inisiyolaktaki spinal inhibisyonu sağlayarak ve dorsal boynuzdaki duyuusal afferent terminaller üzerindeki presinaptik  $\alpha 2$ -reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu ile analjezik etki sağlamaktadır (Buerkle ve Yaksh, 1998). Klonidin gibi agonistler doğrudan spinal analjezi oluşturabilir ve intratekal uygulama norepinefrin ve asetilkolinin spinal seviyelerini arttırarak ortaya çıkan spinal analjeziye katkı sağlayabilmektedir. (Hassenbusch ve ark., 2002; Klimscha ve ark., 1997). Epidural/spinal klondin opioid analjeziklere dirençli kanser veya nöropatik ağrı tedavisinde infüzyon için onaylanmıştır (Hassenbusch ve ark., 2002).

Yapılan bir çalışmada akut ağrıda kullanılan ketoprofen, diklofenak, piroksikam ve parasetamol tarafından indüklenen antinosisepsiyon,  $\alpha$ -adrenoseptörlerin spinal ve supraspinal bölgelerde ağrı iletimi üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. Seçici olmayan bir antagonist olan fenoksibenzamin sistemik olarak verilen (intraperitoneal veya intratekal olarak uygulanan) bu NSAİİ'ler tarafından indüklenen antinosisepsiyonu tersine çevirmiştir. Ayrıca,  $\alpha 2$ -adrenoseptör seçici antagonisti olan yohimbin, önceki raporlarla uyumlu olarak ketoprofen, diklofenak ve piroksikamın antinosiseptif etkilerini antagonize etmiştir (Pinarı ve ark., 2002).

Yapılan çalışmalarda,  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör agonistleri farelerde siyatik sinir kaynaklı nöropatik ağrının kronik konstrüksiyon hasarını, termal hiperaljeziyi ve bir sıçan monoartrit modelinde spinal astrosit aktivasyonunu önemli ölçüde inhibe ederek analjezide adrenerjik sistemin rolünü daha da belirginleştirmiştir (Katsuyama ve ark., 2014)

#### 2.4.2. Serotonerjik Sistemin Katılımı

Ağrı işleme ve modülasyonunda serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), etki bölgesine, hücre tipine ve reseptör tipine bağlı olarak uyarıcı (hiperaljezik) ve inhibe edici (analjezik) etkilere sahiptir. Periferde, 5-HT afferent sinir liflerini hassaslaştırarak inflamatuvar ve nöropatik hiperaljeziye katkıda bulunmaktadır (Sommer, 2010). Spinal serotonerjik reseptörlerin uyarıcı amino asitlerin salınımı ve P maddesi ile bağlantılı nosiseptif reaksiyonun inhibisyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Merkezi sinir sisteminde birçok 5-HT reseptörü tipi ve alt tipi tanımlanmıştır ancak bunlardan sadece dördü (5HT<sub>1-4</sub>) omurilikte bulunmuştur. İntratekal 5-HT uygulamasının akut ağrı modellerinde antinosiseptif etkili olduğu gözlenmiştir. Periferde, 5-HT'nin inflamatuvar sürece eşlik eden ağrıda analjezik yanıt ürettiği gösterilmiştir (Zygmunt ve ark., 2015). 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü aracılığıyla gerçekleşen eylemlerin kronik baş ağrısında rolü olabileceği düşünülmektedir. 5-HT sistemindeki genetik değişiklikler migrene ve diğer ağrı bozukluklarına yatkınlığı etkileyebilmektedir. 5-HT, MSS'de inen inhibitör yollardayer almaktadır ve bu sistemin modülasyonu, antidepresan ilaçların analjezideki en olası etki mekanizmasıdır (Sommer, 2010). Yapılan çalışmalarda, 5-HT-reseptör agonistlerinin omuriliğe enjeksiyonları hayvanlarda ağrı davranışı üzerinde inhibitör aktivite göstermiştir. Sistemik 5-HT uygulaması deney hayvanlarında çoğunlukla nosiseptif iletimi azaltmıştır (Ozdemir, 2017).

Yapılan bir çalışmada hayvanlara kıvrınma testi uygulanmıştır ve spinal 5-HT reseptörleri yoluyla serotoninin antinosiseptif etkisi gösterilmiştir. Bu testte analjezik etkiye 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir çünkü analjezik etki reseptörlerin antagonistleri (ketanserin, siproheptadin, ondansetron) tarafından ortadan kaldırılmıştır (Zygmunt ve ark., 2015).

İntratekal olarak uygulanan morfin, sitalopram, paroksetin ve bunların kombinasyonlarının antiallodinik ve antihiperalezik etkileri, periferik enflamasyon oluşturularak sıçan modelinde araştırılmıştır. Sonuçlar, mu opioid reseptörü ve 5-HT reseptörlerinin, inflamatuvar ağrı yaşayan hayvanlarda antiallodinik ve antihiperalezik etkilerinin oluşumunda önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (Lee ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada tramadolün analjezik etkisine 5-HT reseptörlerinin bir alt tipi olan 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünün katılımı araştırılmıştır. İntraperitoneal tramadol enjeksiyonu, mono-artritlik sıçanlarda radyan ısı testine karşı pençe çekilme gecikmesini azaltmış, spinal dorsal boynuzunda 5-HT<sub>2A</sub> reseptör mRNA ekspresyonunu artmıştır.

Elde edilen sonuçlar 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin tramadolün analjezik etkisinde rol oynadığını düşündürmektedir (Xie ve ark., 2008).

### 2.4.3. Opioid Sistemin Katılımı

Opioid sistem, bir grup endojen opioid peptid ve farklı opioid reseptörler aracılığıyla analjezi, çok sayıda bağımlılık davranışı ve bilişsel işlevin modüle edilmesine aracılık etmektedir. (Cai ve Ratka, 2012; Taghizadeh ve ark., 2019).

Opioid peptidler; endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler olarak üçe ayrılmaktadır ve nosisepsiyonda rol oynamaktadır (Taghizadeh ve ark.,2019; Trescot ve ark., 2008). Kombine presinaptik ve postsinaptik etki opioid reseptörlerin güçlü analjezisine katkı sağlamaktadır. Opioid analjezikler primer nosiseptif afferentler üzerinde etkilidir, kalsiyum kanallarının inhibisyonuyla nosiseptif iletimde rol oynayan P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımının azalmasına neden olarak presinaptik etki oluşturmaktadır. Postsinaptik olarak, opioid analjezikler potasyum kanallarının açılması sonucu hücre membranlarını hiperpolarize ederek postsinaptik nöronal aktiviteyi doğrudan inhibe etmektedir (Jamison ve Mao, 2015)

*Delta-, kappa-, mu-opioid reseptörleri ve nosiseptin reseptörü* olmak üzere dört ana opioid reseptör sınıfı mevcuttur (Cai ve Ratka, 2012; Ferdousi ve Finn, 2018). Bu reseptörler periferde, omurilik dorsal boynuzundaki presinaptik ve postsinaptik bölgelerde, beyin sapı, talamus ve kortekste, çıkan ağrı iletim sistemini oluşturan yapıların yanı sıra omurilik seviyesinde ağrıyı modüle eden inisiyatif inhibitör sistemi oluşturan yapılarda bulunmaktadır (Inturrisi, 2002). Opioid reseptörler ağrı modülatör sisteminde önemli rolüne ek olarak iltihaplı dokulardaki hiperaljezinin azaltılmasında da önemli bir rol oynamaktadır (Zaringhalam ve ark., 2014; Taghizadeh ve ark., 2019). Kanıtlar ayrıca inflamasyon sürecinde sitokinlerin ve opioid reseptörlerinin ekspresyonuarasında yakın bir korelasyon olduğunu göstermiştir.  $\mu$ -opioid reseptörü, inatçı ağrısırasında analjezik tedavi ile ilişkili en yaygın reseptördür (Taghizadeh ve ark., 2019). Bu reseptörler, A $\delta$  ve C liflerinden gelen ağrı uyarılarının iletimini önlemektedir (Ozdemir, 2017).  $\kappa$  opioid agonistlerinin hiperaljezi, ağrı ve allodiniyi etkili bir şekilde hafiflettiğine dair kanıtlar mevcuttur (Taghizadeh ve ark., 2019).  $\kappa$  opioid agonistleri hücre membranındaki Gi proteinine bağlanarak hücre sitoplazmasındaki fosfodiesteraz enzim aktivitesini önemli ölçüde arttırmaktadır. Böylece, hücre içi fosfodiesteraz enzimi cAMP'yi parçalayarak ağrı sinyali iletimi üzerinde inhibitör bir etki oluşturmaktadır.

Bu agonistler güçlü analjezik ajanlardır, şiddetli ve kronik ağrı tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır (Ozdemir, 2017).  $\kappa$  opioid agonistleri özellikle viseral inflamasyonla ilişkili ağrının giderilmesinde ve formalin, karragenan ve tam Freud adjuvanının birincive ikinci fazının neden olduğu ağrının giderilmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Başka bir çalışmada,  $\kappa$  opioidlerinin adjuvan artrit modelinde, immün hücrelerden sitokin salınımını, özellikle makrofajlardan interleükin (IL)-4 ve TNF'yi (Tümör nekroz faktörü) doğrudan inhibe ederek inflamasyonu azalttığını gösterilmiştir (Taghizadeh ve ark., 2019). Delta reseptörleri primer afferent nöronlar üzerinde presinaptik terminalde bulunmaktadır ve transmitterlerin salınımını önlemektedir. Bu reseptörler hem spinal hem de supraspinal bölgeler aracılığıyla opioidlerin analjezik etkilerinde rol oynamaktadır (Ozdemir, 2017). Delta reseptörlerinin inflamatuvar durumlarda ve nöropatik ağrıda hiperaljeziyi azaltmadaki rolüne dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Taghizadeh ve ark., 2019).

## 2.5 Ağrı Tedavisi

NSAİİ, asetaminofen (parasetamol), antidepresanlar, antiepileptikler, lokal anestezipler ve opioidler analjezik etkileriyle ağrı tedavisinde kullanılan ilaç gruplarıdır (Milani ve Davis, 2023).

NSAİİ'ler hafif-orta şiddette ağrı, inflamasyonla ilişkili ağrı ve ateşin geçici olarak düşürülmesi için kullanılmaktadır (Milani ve Davis, 2023). Naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometasin, NSAİİ'lere örnektir. Ayak bileği burkulmaları ve yumuşak doku yaralanmalarında kullanılmak üzere topikal NSAİİ'ler (diklofenak jel) de mevcuttur. NSAİİ'lerin ana etki mekanizması COX enziminin inhibisyonudur. COX, arasıdonik asidi tromboksanlara, prostagladinlere ve prostasiklinlere dönüştürmek için gerekli bir enzimdir. NSAİİ'ler COX enzimlerini selektif veya non-selektif olarak inhibe ederek eikosanoidlerin sentezini azaltarak terapötik etki açığa çıkarmaktadır (Ghlichloo ve Gerriets, 2019). NSAİİ'lerin kullanımına bağlı olarak kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve hipersensivite reaksiyonu gibi birçok yan etki gözlenebilmektedir (Erdem, 2015).

Parasetamol (asetaminofen), en yaygın kullanılan reçetesiz analjeziklerin başında gelmekte ve hafif-orta şiddette akut ağrısı olan hastalar için tercih edilmektedir. Geriatrik ve pediatrik populasyon, peptik ülserli hastalar ve hamile kadınlar gibi hassas populasyonlarda ağrı yönetimi için önerilen ilk seçenek parasetamoldür (Mallet ve ark., 2023).

Yetişkinlerde parasetamol baş ağrısı, kas-iskelet ağrısı, regl ağrısı, osteoartritik ağrı, sırt ağrısı, diş ağrısı gibi çeşitli akut ağrılı durumların tedavisinde ve ayrıca ameliyat sonrası ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır (Ayoub, 2021). Yaygın kullanımına rağmen parasetamolün analjezik etki mekanizmasına ilişkin tartışmalar devam etmektedir (Mallet ve ark., 2023). Asetaminofenin antienflamatuar özelliği yoktur ve COX enzimlerinin aktif bölgesine bağlanmaz. Asetaminofenin COX-1'in COX-3 olarak da bilinen farklı bir varyantını inhibe ettiğine dair hipotez insan çalışmalarında doğrulanmamıştır (Milani ve Davis, 2023). Parasetamolün analjezik etkilerine hem periferik hem de merkezi mekanizmaların aracılık ettiği düşünülmektedir. Periferik olarak, prostaglandin sentezindeki azalma duyuşal sinirlerin transdüksiyonunu azaltarak nosiseptif impuls iletimini azaltmaktadır. Merkezi olarak, parasetamol, periferik nosiseptif iletim tarafından indüklenen merkezi sinir sistemi prostaglandinlerindeki artışı inhibe etmektedir (Rensburg ve Reuter, 2019).

Trisiklik antidepresanlar ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, nöropatik ağrı gibi kronik ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır (Obata, 2017). Bu ilaçlar majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklara yönelik endikasyonlarının yanı sıra fibromiyalji ve kronik kas-iskelet ağrısı gibi diğer patolojiler için de endikedir. Hem trisiklik antidepresanlar hem de seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri serotonin ve noradrenalin olmak üzere iki önemli nörotransmitterin geri alımını inhibe etmektedir. Bu inhibisyon, merkezi sinir sisteminin ağrıyla ilgili inen inhibitör yollarını uyarmaktadır. Ayrıca, trisiklik antidepresanlar kolinerjik, histamin, beta2 adrenerjik, opioid ve NMDA reseptörleri ve sodyum kanalları üzerinde de etkilidir (Milani ve Davis, 2023).

Opioidler şiddetli ağrıların tedavisinde en etkili ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar olarak kabul edilmektedir (Zöllner ve Stein, 2007). Opioid analjezikler morfin, kodein gibi haşhaş tohumlarından elde edilen alkaloidleri, oksikodon, hidromorfon, oksimorfon gibi bunların yarı sentetik türevlerini, meperidin, fentanil gibi sentetik fenilpiperidinleri ve metadon gibi sentetik psödopiperidinleri içermektedir (Jamison ve Mao, 2015). Opioid analjezikler, opioid reseptörlerinin sinir sistemi içinde ve dışında yaygın dağılımı nedeniyle öfori, disfori, sedasyon, solunum depresyonu, kabızlık, endokrin sistemin baskılanması, bradikardi gibi kardiyovasküler bozukluklar, konvülsiyon, bulantı, kusma, kaşıntı ve miyozis gibi geniş bir yarı etkilere neden olabilmektedir (Jamison ve Mao, 2015).

Epilepsi tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, nörotransmitter salınımını azaltma veya nöronal tetiklenmeyi azaltma etki mekanizmaları yoluyla belirgin analjezik özelliklere sahiptir. Ağrı tedavisi için kullanılan en yaygın antiepileptikler gabapentin ve pregabalindir. Gabapentin ve pregabalin, nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\delta$  alt biriminin ligandlarıdır. Eksitator nörotransmitterlerin kalsiyuma bağlı salınımının azalmasına neden olarak nöronal uyarılabilirliği azaltmaktadırlar. Gabapentin, yetişkinlerde postherpetik nevralji ve nöropatik ağrı; pregabalin diyabetik periferik nöropati veya omurilik yaralanması, postherpetik nevralji ve fibromiyalji ile ilişkili nöropatik ağrı endikasyonlarında kullanılmaktadır (Finnerup, 2019; Milani ve Davis, 2023).

Topikal analjezikler hafif ve orta dereceli kas ve eklem ağrılarının giderilmesinde endikedir ve topikal NSAİİ'leri, kapsikumu ve lokal anesteziikleri içermektedir. Topikal analjezikler etkilerini nosiseptif sinyallerin iletimini (lokal anesteziıklar) ya da transdüksiyonunu (NSAİİ'ler, kapsikum) azaltarak göstermektedir (Rensburg ve Reuter, 2019). Ağrı iletimini geri dönüşümlü olarak engellemek için lokal anesteziıklar kullanılmaktadır (Moffat ve Rae, 2011). Bir lokal anesteziık olan lidokain, FDA tarafından postherpetik nevralji için onaylanmıştır ve periferik nöropatik ağrı için %1,8 veya %5 dozunda lidokain bandı olarak ağrının topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Ağrının topikal tedavisi merkezi sinir sistemi üzerindeki istenmeyen etkilere ve diğer sistemik yan etkilere sebep olmamaktadır (Finnerup, 2019).

## **2.6 Flavanoidler**

Günümüzde ağrı tedavisinde kullanılmakta olan farklı kimyasal yapılarda pek çok ilaç bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların çeşitli yan etkileri ve yetersiz kaldıkları ağrı çeşitleri bulunmaktadır. Bu nedenle yeni ağrı kesici ilaç araştırmaları günümüzde de halen devam etmektedir. Bu amaçla değerlendirilebilecek en önemli kaynaklardan biride bitkiler ve onlardan elde edilen biyolojik aktif maddelerdir (Salmerón-Manzano ve ark., 2020, Ferraz ve ark., 2020). Bu bağlamda son yıllarda yapılan araştırmalar, yeni ürünlerin üretiminde doğal bileşiklerin kullanılması ve endüstriyel ölçekte proseslerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu doğrultuda, doğal polifenolik bileşiklerin bir sınıfı olan flavonoidler artan bir ilgi görmektedir (Liga ve ark., 2023). Flavonoidler, farklı pozisyonlarda fenolik veya polifenolik gruplar taşıyan bir benzopiron halkasından oluşan ikincil metabolitlerdir. En yaygın olarak meyvelerde, bitkilerde, saplarda, tahıllarda, kabuklu yemişlerde, sebzelerde, çiçeklerde ve tohumlarda bulunurlar. Şimdiye kadar 10.000'den fazla flavonoid bileşik izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Ullah ve ark., 2020). Flavonoidler antioksidan, antiinflamatuvar, antimutajenik ve anti-kanserojen özelliklerinin

yanı sıra hücrel enzim fonksiyonlarını modüle etme kapasitesine sahiptir. Bu özellikleri flavonoidleri nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamalar gibi geniş bir yelpazenin vazgeçilmez bir parçası haline getirmiştir (Romano ve ark., 2013; Panche ve ark., 2016; Rana ve ark., 2019).

### **2.6.1. Flavonoidlerin antienflamatuar ve analjezik etkileri**

Yapılan birçok çalışma flavonoidlerin antienflamatuar ve analjezik etkilerini ortaya koymuştur (Rao ve ark., 2021; Ullah, 2020; Xiao, 2016). Analjezik etkili flavonoidlere örnek olarak salvigenin, kurkimin, hesperidin, antienflamatuar etkili flavonoidlere örnek olarak naringenin, apigenin, mirisetin gibi flavonoidler verilebilmektedir (Park, 2016; Xiao, 2016)

*Salvia officinalis* bitkisinden izole edilen Salvigenin ile yapılan bir çalışmada 50 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanan farklı ağrı testlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık gözlenmiştir. Uygulanan dozlarda farelerde ölüm ya da önemli bir yan etki görülmemiştir (Mansourabadi, 2015).

Kurkumin ve hesperidin flavonoidlerinin analjezik ve anti-allodinik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada her iki flavonoid de nöropatik ağrının azaltılmasında anlamlı etki göstermişlerdir (Rana ve ark., 2019).

*Zizyphus lotus*'un yaprak ve kök kabuğundan elde edilen flavonoid ve saponin fraksiyonlarının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada hem flavonoid hem de saponin fraksiyonlarının hücre canlılığını etkilemeden pençe ödemi, aljezi ve nitrit üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre *Zizyphus lotus*'tan izole edilen flavonoidin ve saponin türevlerinin antienflamatuar aktivite sergilediği, NO üretimini inhibe ettiği ve periferik aljeziyi azalttığı gösterilmiştir (Borgi ve ark., 2008). Wang ve arkadaşlarının mirisetinin in vivo antienflamatuar etkisini değerlendirdiği çalışmada mirisetin karragenan kaynaklı arka pençe ödemi ve asetik asit kaynaklı kılcal damar geçirgenliğini önemli ölçüde engellemiştir. Mirisetin ayrıca granülom dokusu oluşumunu engelleyen kronik inflamasyonun önlenmesinde de etkili olmuştur. Sonuç olarak mirisetin hem akut hem de kronik inflamasyon için güçlü antienflamatuar aktivite göstermiştir (Park ve ark., 2016).

Naringenin'in antinosiseptif ve antienflamatuar etkilerini araştırıldığını bir çalışmada sıcak plaka ve kuyruk kısırtma ile oluşturulan termal uyarıma tepki süresini önemli ölçüde geciktirerek ve asetik asit ile indüklenen kıvrınma yanıtını azaltarak analjezik etki göstermiştir. Ayrıca, naringenin sıçanlarda karragenan tarafından indüklenen pençe ödemi önemli ölçüde azaltarak anti-inflamatuar etkisini göstermiştir.

Sonuçlar, naringenin antinosiseptif ve anti-inflamatuar özellikleri ile terapötik potansiyele sahip olduğunu, ağrı ve inflamasyon ile ilgili hastalıklara yönelik ilaçların geliştirilmesi için daha fazla kullanılabileceğini göstermektedir (Chung ve ark., 2019).

Apigeninin farelerde paklitaksel ile indüklenen periferik nöropati üzerindeki koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, farelerin periferik nöropati ile indüklenen nosiseptif davranışları önemli ölçüde hafifletmiştir. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerini azaltmış, cerrahi omurilik dokularında oksidatif stres ve inflamasyonu baskılamıştır (Xie ve ark., 2023).

Çeşitli ağrı ve inflamatuvar modellerden elde edilen mevcut çalışmanın sonuçları, luteolinin güçlü antinosiseptif ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu ve bu nedenle ağrı yönetiminde bir ilaç olarak kullanılabilceğini doğrulamaktadır (Fan ve ark., 2018).

Sıçanlarda sağ bacak siyatik siniri bağlanarak siyatik sinir ligasyonu modeli oluşturulmuştur ve kersetinin etkileri araştırılmıştır. Deney süresince mekanik geri çekilme eşiği ve termal geri çekilme latansı ölçümleri yapılmıştır. Sonuçlar kersetinin, siyatik sinir ligasyonu yapılmış sıçanların mekanik geri çekilme eşiğini artırabildiğini, termal geri çekilme latansını iyileştirebildiğini ve siyatik sinirin ligasyon bölgesindeki inflamatuvar hücreleri azaltabildiğini göstermektedir. Ayrıca, kersetin TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  seviyelerini azaltabilmektedir (Ye ve ark., 2021). Rutin ve kersetinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada oksaliplatinin neden olduğu ağrılı periferik nöropatiye karşı rutin ve kersetin antinosiseptif etki göstermiştir (Azevedo ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda hiperin flavanoidinin analjezik etkisi farelerde sıcak plaka, potasyum antimon tartarat ile indüklenen kıvrınma deneyleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Hiperinin önemli ölçüde zaman ve doza bağlı analjezik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Wang ve ark., 2000).

Yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlara göre baicalinin anti-inflamatuar ve analjezik mekanizmalarının, sitokinler, nitrik oksit ve PGE2 dahil olmak üzere proinflamatuar mediatör aşırı üretiminin yanı sıra nötrofil infiltrasyonunun inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular baicalinin inflamatuvar ağrıyı hafifletmek için terapötik olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Chou ve ark. 2003; Xiao ve ark., 2016)

## 2.7. Fisetin

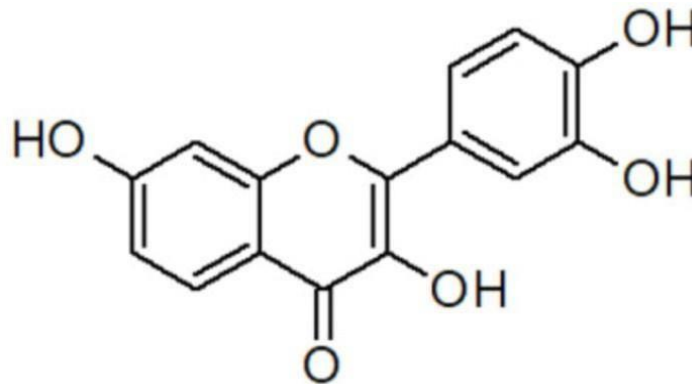
Fisetin 1833 yılında Venedik sumagından (*Rhus cotinus* L.) izole edilmiştir. (Gryniewicz ve Demchuk, 2019; Shafique ve ark., 2021). Bileşiğin temel kimyasal

özellikleri Schmidt tarafından 1886 yılında açıklanmıştır. 1890'larda sarı bitki pigmentleri üzerine büyük bir araştırma başlatan S. Kostanecki tarafından fisetinin yapısı aydınlatılmış ve sentez yoluyla doğrulanmıştır (Gryniewicz, ve Demchuk, 2019). Kimyasal formülü 1891 yılında Josef Herzig tarafından tanımlanan fisetin (3,3',4',7-tetrahidroksiflavon), uzun zamandır fito-medikal bir bileşik olarak kullanılan bir flavonoiddir (Sarı ve Soysal, 2020).

Fisetin çilek, elma, hurma, mango, kivi ve üzüm gibi çeşitli meyvelerde; domates, soğan ve salatalık gibi çeşitli sebzelerde; kabuklu yemişlerde ve şarapta bulunmaktadır (Pal ve ark., 2016). Bu besinlerde yaklaşık 2-160 mg/g konsantrasyonlarda bulunan fisetinin ortalama günlük alım miktarı 0,4 mg olarak tahmin edilmektedir (Jash ve Mondal, 2014; Kashyap ve ark., 2018). 160 mg/g ile çileğin en zengin fisetin kaynağı olduğu tahmin edilmektedir (Gryniewicz ve Demchuk, 2019). Fisetin Fabaceae familyasına ait *Acacia greggii*, *Acacia berlandieri* gibi akasya türlerinde, *Gleditsia triacanthos* (Gladiçya)'da ve Anacardiaceae familyasına ait *Rhus cotinus*, *Cotinus coggygia* (Duman ağacı) gibi çeşitli ağaç ve çalılarda da sentezlenmektedir (Mehta ve ark., 2018; Sim ve ark. 2021).

Fisetinin doğal kaynaklarına ek olarak, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Escherichia coli* kullanan biyoteknolojik yaklaşımlar veya kemosentez yöntemlerinin, sürdürülebilir bir fisetin kaynağı elde etmek için avantajlar sağladığı bildirilmiştir (Zhong ve ark., 2022).

Yapılan çalışmalar fisetinin antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antiastmatik, antiülser, antihiperlipidemik, antikonvülsan, kardiyoprotektif, nöroprotektif, nefroprotektif ve hepatoprotektif etkileri de dahil olmak üzere farmakolojik potansiyelini ortaya koymaktadır (Cui ve ark., 2021; Pal ve ark., 2016). Fisetin serbest radikal temizleyici olarak hareket eden antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite gibi çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle besin takviyelerine eklenmektedir (Jash ve Mondal, 2014).



Şekil 2.3. Fisetinin kimyasal formülü (Szymczak ve Cielecka-Piontek, 2023)

### 2.7.1. Fisetinin Farmakolojik Etkileri

Hüresel bileşenlerin oksidatif hasarı sonucu reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, kanser gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli bir role sahiptir. Fisetinin antioksidan aktivitesi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Naeimi ve Alizadeh, 2017).

Diyabetik kardiyomiyopati üzerine yapılan bir çalışmada, fisetin, diyabetik sıçanların kalplerinde oksidatif stresi baskılamış, inflamasyon ve apoptozisi önlemiş bunlara ek olarak antioksidan savunmayı artırmıştır. Fisetinin hiperglisemi kaynaklı kardiyomiyopati tedavisi veya önlenmesi için terapötik bir potansiyele sahip olduğu ortaya konmuştur (Althunibat ve ark.,2019; Sarı ve Soysal, 2020).



Şekil 2.4. Fisetinin Farmakolojik Etkileri

Hepatoselüler karsinom modelinde fisetin etkilerinin incelendiği bir çalışmada sıçanlara oral olarak uygulanan 20 mg/kg fisetin, azalmış antioksidan enzimlerin çoğunun seviyelerini normal profiline döndürmüştür. Ayrıca, fisetin tedavisi hepatoselüler karsinom patogenezinde rol oynadığı bildirilen iki proinflamatuvar sitokin olan TNF $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$ 'nin artmış ekspresyonunu normalleştirmiştir. Bulgular, Fisetin'in aflatoksin-B1 kaynaklı

hepatokarsinogenezde oksidatif stresi azaltan ve inflamasyonu hafifleten etkisini ortaya koymaktadır (Antika ve Dewi, 2021; Maurya ve Trigun, 2016).

Fisetinin antikonvülsan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, fisetin (10 ve 25 mg/kg) ile tedavi, tonik-klonik konvülsiyonların süresinin yanı sıra konvülsiyon başlangıcını da geciktirmiş ve farelerde mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Fisetin (10 ve 25 mg/kg) ile tedavi edilen farelerde beyinde GABA seviyesi önemli ölçüde artarken, nitrik oksit ve ksantin oksidaz seviyesi önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak, konvülsiyonlara karşı koruma ve endojen enzim seviyesinin restorasyonu fisetinin antikonvülsan etkisi için umut verici olmuştur (Raygude ve ark., 2012). Fisetin tümör kitlesinin çoğalmasını, istilasını, göçünü ve otofajiyi baskılayarak tümör proliferasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca prostat, meme, akciğer, mesane, melanom ve hepatoselüler kanserler ve nazofarenks karsinomu dahil olmak üzere birçok kanser türünde hücre döngüsünü önlemekte ve hücre ölümünü teşvik etmektedir (Kumar, 2023).

Astım tedavisinde fisetinin etkilerinin incelendiği in vivo hayvan modelinde fisetin, IL-4, IL-5 ve IL-13 dahil olmak üzere sitokinlerini ve kemokinleri potansiyel olarak inhibe etmiştir. Bu anti-alerji/antiastım etkinin mekanizmasının, nükleer faktör kappa B'nin negatif regülasyonu olduğu düşünülmektedir. Fisetin fare modellerinde astım alevlenmelerini kortikosteroidlere rakip bir anti-inflamatuar etki ile hafifletmiştir (Horwitz, 2022).

### **2.7.2. Fisetinin Analjezik ve Anti-inflamatuar Etkileri**

Fisetinin anti-inflamatuar etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, fisetinin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 makrofajlarında nitrik oksit ve prostaglandin E2 gibi pro-inflamatuar aracılardan, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Fisetin, LPS mikroenjekte edilmiş zebra balığı larvalarında ölüm oranını, anormalliği ve kalp atış hızındaki düşüşü hafifletmiştir. Fisetin, LPS- mikroenjekte edilen zebra balığı larvalarında inflammatuar bölgeye makrofajların ve nötrofillerin toplanmasını azaltmış, pro-inflamatuar genlerin (indüklenebilir NO sentaz, COX-2a, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) regülasyonunu baskılamıştır. Fisetin, nükleer faktör-kappa B'nin (NF- $\kappa$ B) nükleer lokalizasyonunu inhibe ederek pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunu azaltmıştır. Sonuçlar fisetinin sistemik inflamasyon için potansiyel bir anti-inflamatuar ilaç olabileceğini düşündürmektedir (Molagoda ve ark., 2021).

Siyatik sinirleri bağlanarak farelerde kronik fisetin tedavisi spinal monoaminlerin artan seviyeleri ve baskılanmış monoamin oksidaz -A aktivitesi ile birlikte farelerde termal hiperaljeziyi iyileştirmiştir. Fisetinin antihiperaljezik etkisi 5-HT'nin öncüsü olan 5-HTP ile kombine kullanımda güçlenmiştir. Bu bulgular, kronik fisetin tedavisinin nöropatik farelerde

termal hiperaljezi üzerinde antinosiseptif etki gösterdiğini ve spinal serotonerjik sistemin (5-HT<sub>7</sub> ile birleştiğinde) kritik bir rol oynadığını doğrulamaktadır. Fisetin, nöropatik ağrı tarafından uyarılan depresyon ve anksiyetenin birlikte görülen davranışsal semptomlarını hafifletmiştir (Zhao ve ark., 2015:b). Streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerde fisetin oral ve kronik olarak uygulandığında, termal hiperaljezi ve mekanik allodini üzerinde analjezik etkiler göstermiştir. Ağrı ile ilişkili davranışsal semptomların iyileştirilmesinin yanı sıra, kronikfisetin tedavisi diyabetik farelerde şiddetlenen oksidatif stres üzerinde de faydalı etkiler göstermiş ve diyabetik nöropatik ağrıya yol açan önemli bir patofizyolojik süreci tersine çevirmiştir (Zhao ve ark., 2015:a).

Deneysel omurilik hasarı modeline karşı fisetin'in nöroprotektif etkinliğini değerlendirdirildiği bir çalışmada fisetin, deneysel omurilik hasarı sırasında ağrılı allodinive hiperaljeziyi hafifletmiş, böylece inflamatuvar mediatörlerin (iNOs ve COX-II), proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL) ve apoptotik mediatörlerin (Bax ve kaspaz-3) salınımını engellemek için NF- $\kappa$ B / I $\kappa$ B $\alpha$  yolunun modülasyonu yoluyla nöroprotektif potansiyelini ortaya koymuştur (Cui ve ark., 2021).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Kullanılan Kimyasallar

Sarf Madde	Firma Adı
Fisetin	Biosynth Carbosynth, USA
Ketanserin	Sigma, St. Louis, A.B.D
Yohimbin	Sigma, St. Louis, A.B.D
Dipiron	Sigma, St. Louis, A.B.D
DMSO	VWR Prolabo, ABD

#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Makine - Teçhizat	Firma - Model
Sıcak Plaka Aparatı	Ugo Basile Instruments, No: 7280, Comeiro, Italy.
Lokomotor Aktivite Cihazı	Ugo Basile Instruments, No: 47420, Varese, Italy.
Sıcak Su Banyosu	ISOLAB, No: 20118030935.
Hassas Terazi	Ohaus, E12140, İsviçre.
Ultrasonik su banyosu	Heto, Allerod, Danimarka.
Kronometre	Selex, China.
Vortex karıştırıcı	ISOLAB, No: VB3B01 3227.

#### 3.3. Deney Hayvanları

Yapılan deneylerde Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden alınan, 25-30 g ağırlığındaki dişi Balb-c fareler kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele gruplandırılmıştır ve deneyden önce 1 hafta süreyle laboratuvar koşullarına alıştırmıştır. Standart hayvan barınma koşulları ( $22 \pm 2$  °C sıcaklık, % 40-70 bağıl nem, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık) sağlanarak hayvanların bakımı yapılmıştır. Deney hayvanlarına yeteri kadar su ve yem sağlanmıştır. Deneysel prosedür 10.00-16.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.4. Etik Bildirim

Deney hayvanları ile yapılacak çalışmalar için Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Komitesi (KararNo: 2023-34, 20.09.2023) tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır.

### 3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç uygulamaları

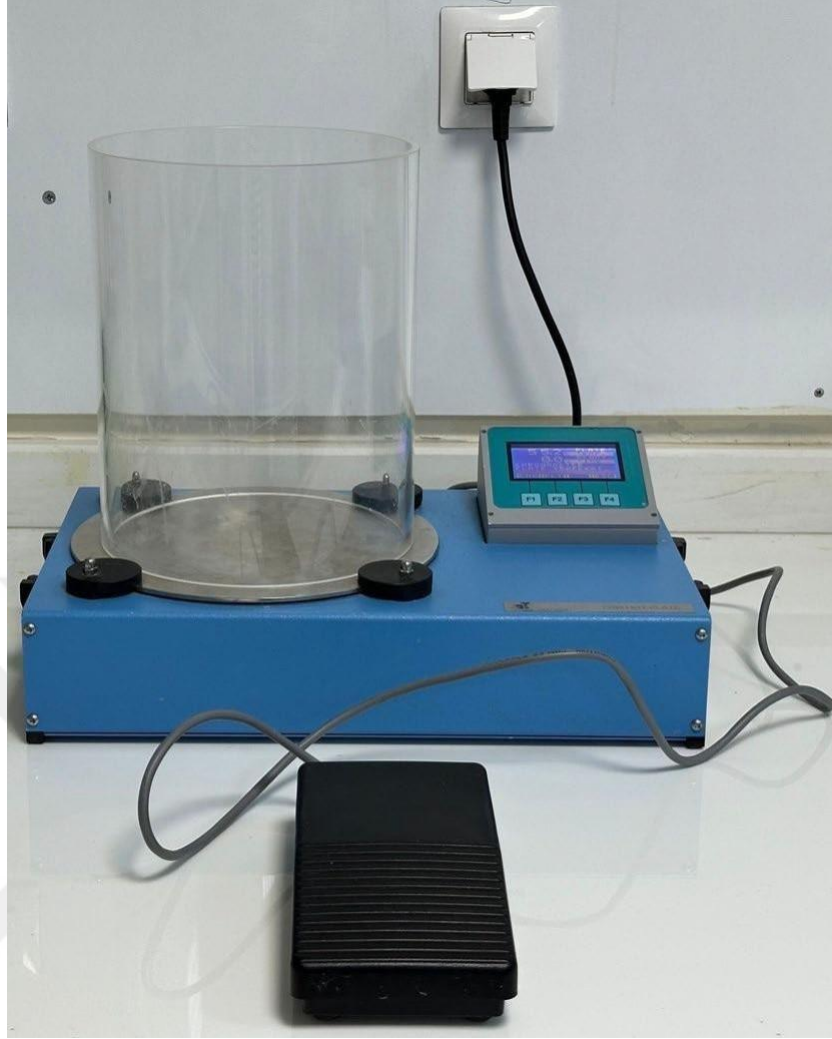
#### Gruplar:

1. Kontrol: Çözücü (n: 8)
2. 5 mg/kg Fisetin (n: 8)
3. 10 mg/kg Fisetin (n: 8)
4. 20 mg/kg Fisetin (n: 8)
5. 40 mg/kg Fisetin (n: 8)
6. 300 mg/kg Dipiron (n: 8)
7. Kontrol: Çözücü (n: 8) (Aktivite Kafesi)
8. Fisetin (20 mg/kg) (n:8) (Aktivite Kafesi)
9. Ketanserin (1 mg/kg) + Çözücü (n: 8)
10. Yohimbin (1 mg/kg) + Çözücü (n: 8)
11. Fisetin (20 mg/kg) + Ketanserin (1 mg/kg) (n: 8)
12. Fisetin (20 mg/kg) + Yohimbin (1 mg/kg) (n: 8)

### 3.6. Deneysel Yöntemler

#### 3.6.1. Analjezik Aktivite Deneyleri

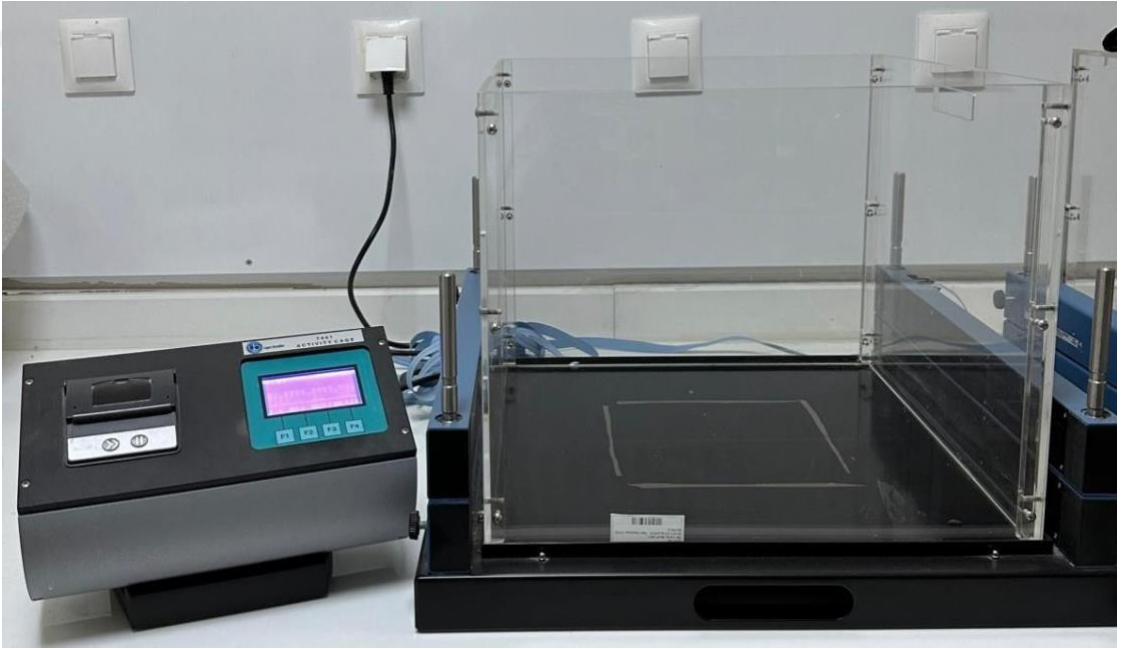
**3.6.1.1. Sıcak Plaka Testi:** Bu deneysel model, analjezik aktivitenin santral mekanizmasının değerlendirilmesi amacıyla, pençeye uygulanan termal ısı tarafından uyarılan nosisseptif reaksiyonların gecikmesini belirlemek için kullanılmaktadır. Deneylerimizde Ugo Basile-No: 7280 sıcak plaka aparatı kullanılmıştır. Deney hayvanı ısıtılmış plaka (55-56 °C) üzerine yerleştirilerek pençenin geri çekilmesi ya da yalanması, zıplama ile karakterize edilen termal ağrı refleksleri ölçülmüştür. Termal uyarının pençeye zarar vermesini engellemek için deneyin bitirilme süresi 20 saniye olarak belirlenmiştir. Kontrol ve deney grubu hayvanlarının tepki süreleri karşılaştırılarak bileşğin analjezik özelliklere sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir (Eddy ve Leimback, 1953; Langford ve Mogil, 2008).



**Şekil 3.1.** *Sıcak plaka aparatı*

**3.6.1.2. Kuyruk Daldırma Testi:** Kuyruk daldırma deneyi, akut termal ağrının ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Non-invazivdir ve bir hayvanın doğal ortamında karşılaşılabileceği bir uyarana verilen tepkiyi ölçmektedir (Scmauss ve Yaksh, 1984; Udell ve ark., 2021). Farelerin kuyruklarının 1-2 cm'lik kısmı  $52,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutulan sıcak suya daldırılarak kuyruğun daldırılması ile kuyruğun geri çekilme refleksi arasındaki gecikme ölçülür ve deneyler sırasında bu süre kaydedilir. Ölçümler, hayvanlara madde verilmeden önce ve madde verildikten 35 dakika sonra tekrarlanmıştır. Veriler % maksimum olası etki (MPE) olarak hesaplanacaktır. Hayvanların kuyruklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için deneyin bitirilme süresi 15 saniye olarak belirlenmiştir (Aydın ve ark, 2017; Moniruzzaman ve Imam 2014).

**3.6.1.3. Lokomotor Aktivite:** Spontan lokomotor aktivite testi, bir hayvanın doğal olarak sergilediği hareketlilik düzeyini ölçmek ve ilaçların veya bileşiklerin bu aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılan bir deney yöntemidir. Pleksiglas, kafes şeklinde olan aktivite kafesi (Ugo Basile 47420) cihazı kullanılarak spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirilmiştir. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmektedir. Deney hayvanının yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri bu ışınları kesintiye uğratmakta ve bu şekilde fotosel yardımıyla kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği 15 dk boyunca ölçülen veriyi kaydetmekte ve yazdırmaktadır (Marazioti ve ark., 2009).



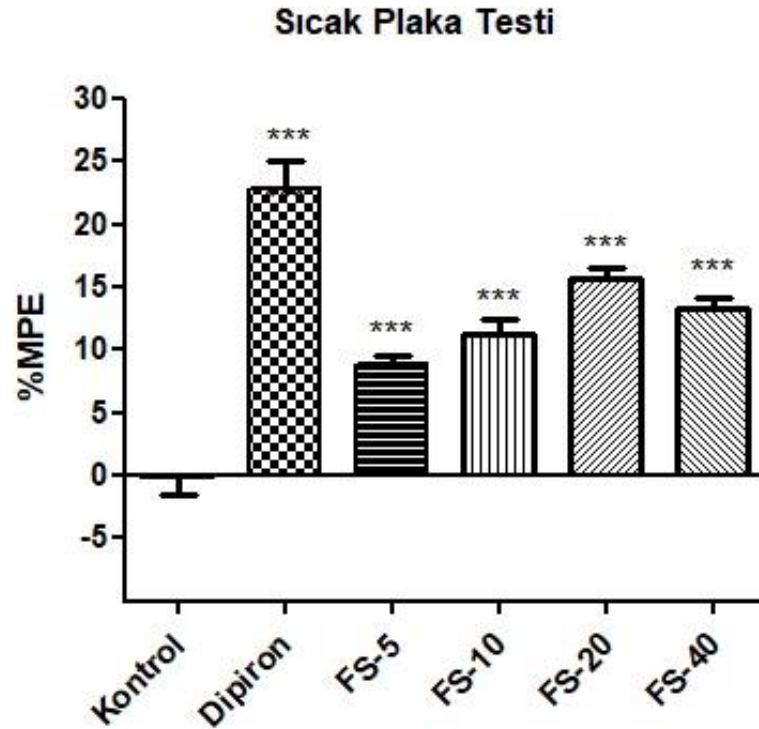
**Şekil 3.2.** *Lokomotor aktivite cihazı*

**3.7. Veri Analizi:** İstatiksel değerlendirme Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Dunnett karşılaştırma testi, çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma, unpaired t-test yapılmıştır. Analiz sonuçları ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 5.0 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sıcak Plaka (Hot Plate) Testinde Fisetinin Analjezik Etkisi

Fisetinin 4 farklı (5, 10, 20, 40mg/kg) dozunun ve pozitif kontrol olarak kullanılan 300 mg/kg dipironun analjezik etkinliği sıcak plaka testinde değerlendirilmiş ve tüm test gruplarının kontrol grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı (\*\* $P<0.001$ ) olduğu bulunmuştur (Şekil 4.1).

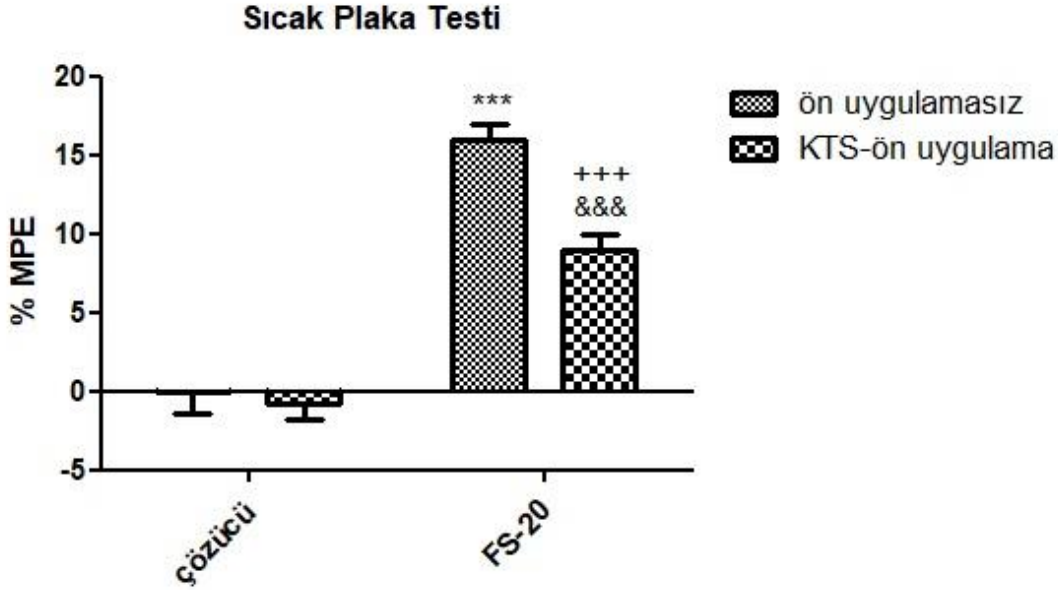


**Şekil 4.1.** Sıcak plaka testinde fisetinin analjezik etki grafiği. FS-5: 5 mg/kg fisetin, i.p., FS-10: 10 mg/kg fisetin, i.p., FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., FS-40: 40 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki. Tek yönlü varyans analizi ardından Dunnett testi. Veriler ortalama±S.H. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: \*\*\*  $P<0,001$ . (n=8).

#### 4.1.1. 5-HT<sub>2</sub> Reseptörlerin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı

En yüksek analjezik etkiyi gösteren 20 mg/kg doz seçilerek 1 mg/kg ketanserin (5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti) ön uygulaması ile deneyler tekrar edilmiştir. Tek başına 20 mg/kg fisetin uygulaması tek başına çözücü uygulanan gruba göre anlamlı (\*\* $P<0.001$ ) analjezik etki sergilemiştir. Bu uygulama sonucunda ketanserin; fisetinin antinosiseptif etkisini anlamlı (&&& $P<0,001$ ) düzeyde geri çevirdiği belirlenmiştir. 20 mg/kg fisetin

etkisinin ketanserin ön-uygulamasına rağmen, ketanserin ön-uygulaması yapılan çözücü grubuna göre anlamlı ( $+++P<0,001$ ) şekilde devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 4.2).

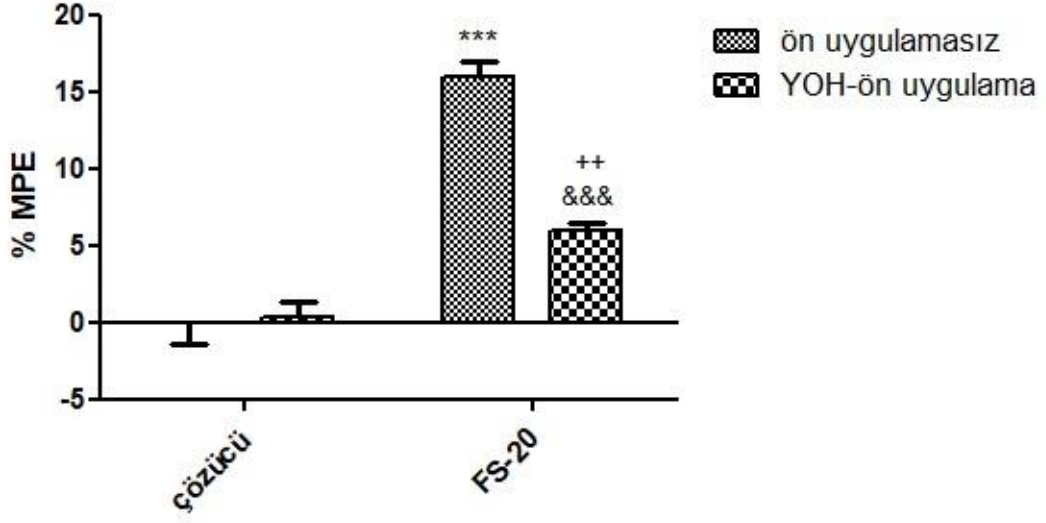


**Şekil 4.2.** Sıcak plaka testinde 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı. FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki KTS: Ketanserin Çift yönlü varyans analizi ardından Bonferroni testi. Veriler ortalama±S.H. \*\*\* $P<0,001$ : ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı fark: &&& $P<0,001$ : ön uygulamasız FS-20 grubuna göre anlamlı fark: +++ $P<0,001$ : KTS-ön uygulamalı çözücü grubuna göre anlamlı fark. (n=8).

#### 4.1.2. Alfa-2 Adrenerjik Reseptörlerin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı

Fisetinin antinosisseptif etkisine  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin katılımını araştırmak için 1 mg/kg yohimbin ön uygulaması yapılmıştır. Tek başına 20 mg/kg fisetin uygulaması tek başına çözücü uygulanan gruba göre anlamlı ( $+++P<0,001$ ) analjezik etki sergilemiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında yohimbin fisetinin antinosisseptif etkisini önemli derecede ( $&&&P<0,001$ ) geri çevirdiği görülmektedir. 20 mg/kg fisetin etkisinin yohimbin ön-uygulamasına rağmen, yohimbin ön-uygulaması yapılan çözücü grubuna göre anlamlı ( $++P<0,01$ ) şekilde devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 4.3).

### Sıcak Plaka Testi

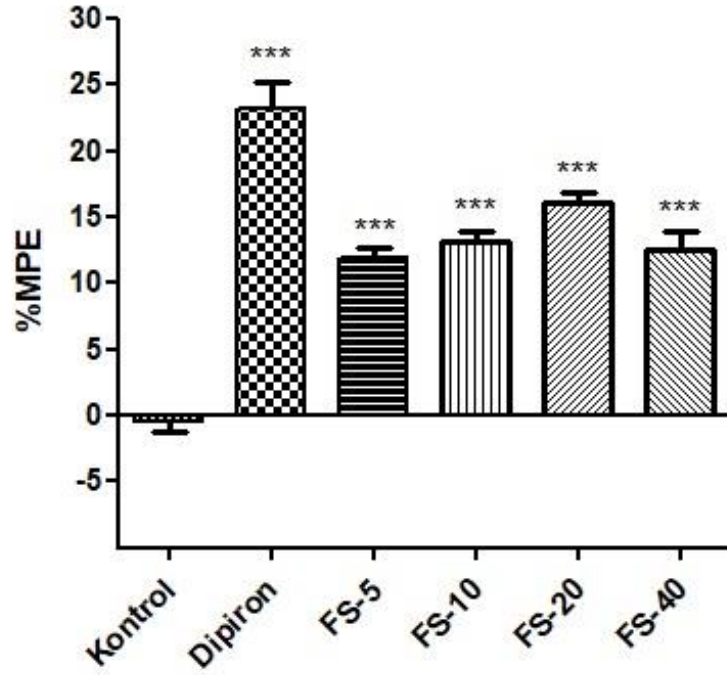


**Şekil 4.3.** Sıcak plaka testinde  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı. FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki. YOH: Yohimbin. Çift yönlü varyans analizi ardından Bonferroni testi. Veriler ortalama $\pm$ S.H.. \*\*\*P < 0,001: ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı fark: &&&P < 0,001: ön uygulamasız FS-20 grubuna göre anlamlı fark: \*\*P < 0,01: YOH-ön uygulamalı çözücü grubuna göre anlamlı fark. (n=8).

#### 4.2. Kuyruk Daldırma Testinde (Tail Immersion) Fisetinin Analjezik Etkisi

Fisetinin 4 farklı (5, 10, 20, 40mg/kg) dozunun ve pozitif kontrol olarak kullanılan dipironun (300 m/kg) analjezik etkinliği kuyruk daldırma testinde değerlendirilmiş ve tüm test gruplarının kontrol grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı (\*\*P < 0.001) olduğu bulunmuştur (Şekil 4.4).

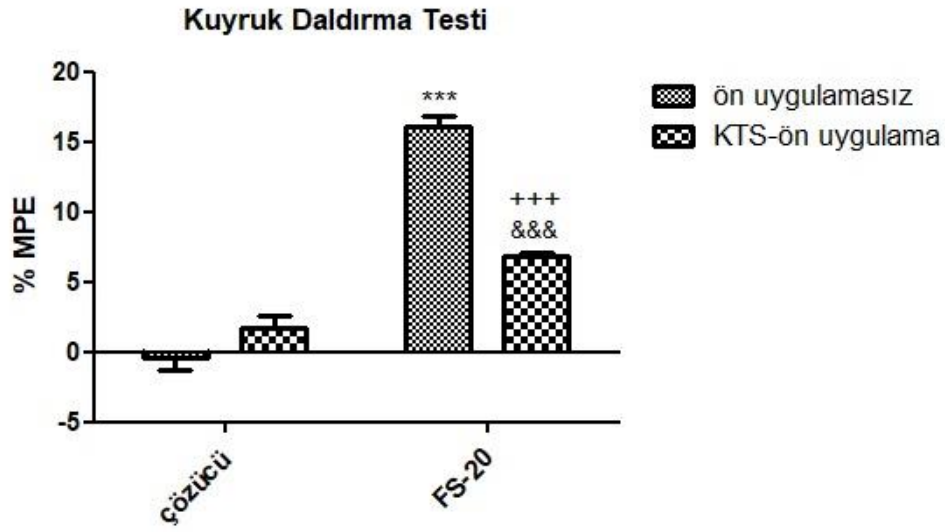
### Kuyruk Daldırma Testi



**Şekil 4.4.** Kuyruk daldırma testinde fisetinin analjezik etki grafiği. FS-5: 5 mg/kg fisetin, i.p., FS-10: 10 mg/kg fisetin, i.p., FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., FS-40: 40 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki. Tek yönlü varyans analizi ardından Dunnett testi. Veriler ortalama±S.H. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: \*\*\* $P < 0,001$ . ( $n=8$ ).

#### 4.2.1. 5-HT<sub>2</sub> Reseptörlerin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı

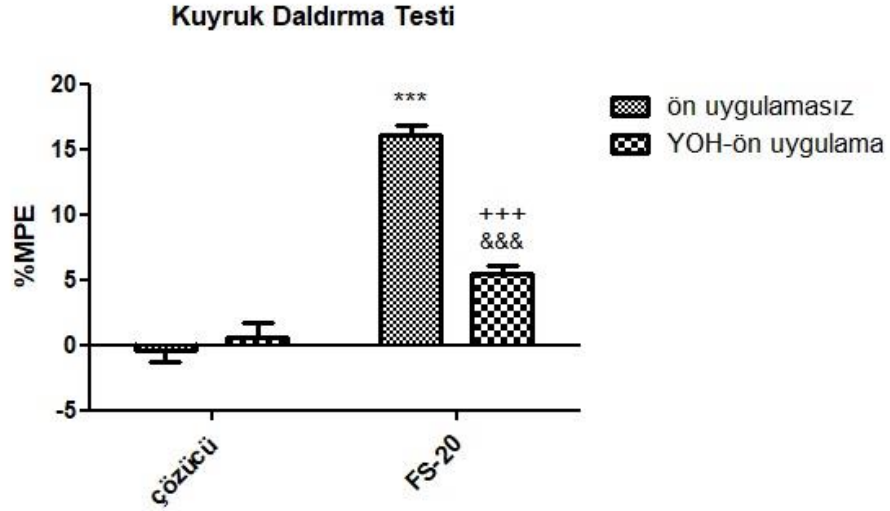
20 mg/kg fisetin analjezik etkisine serotonerjik sistemin katılımını incelemek için 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti 1 mg/kg ketanserin ön uygulamasından sonra elde edilen veriler şekil 4.5’de görülmektedir. Tek başına 20 mg/kg fisetin uygulaması tek başına çözücü uygulanan gruba göre anlamlı (\*\* $P < 0,001$ ) analjezik etki sergilemiştir. Ketanserinin; fisetinin antinosiseptif etkisini anlamlı (&&& $P < 0,001$ ) düzeyde geri çevirdiği belirlenmiştir. 20 mg/kg fisetin etkisinin ketanserin ön-uygulamasına rağmen, ketanserin ön-uygulaması yapılan çözücü grubuna göre anlamlı (++ $P < 0,001$ ) şekilde devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Kuyruk daldırma testinde 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı. FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki. KTS: Ketanserin Çift yönlü varyans analizi ardından Bonferroni testi. Veriler ortalama±S.H.. \*\*\* $P < 0,001$ : ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı fark: &&&  $P < 0,001$ : ön uygulamasız FS-20 grubuna göre anlamlı fark: +++ $P < 0,001$ : KTS-ön uygulamalı çözücü grubuna göre anlamlı fark. (n=8).

#### 4.2.2. Alfa-2 Adrenerjik Reseptörlerin Fisetinin Analjezik Etkisine Katılımı

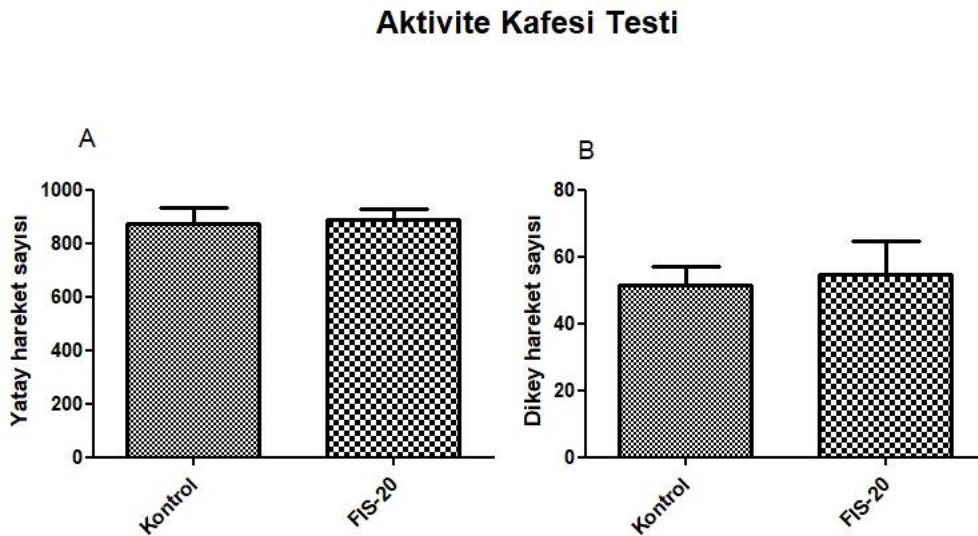
Fisetinin kuyruk daldırma testinde gözlenen antinosiseptif etkisine  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin katılımını araştırmak için yohimbin ön uygulaması yapılmıştır. Tek başına 20 mg/kg fisetin uygulaması tek başına çözücü uygulanan gruba göre anlamlı (\*\* $P < 0,001$ ) analjezik etki sergilemiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında yohimbin fisetinin antinosiseptif etkisini önemli derecede (&&& $P < 0,001$ ) geri çevirdiği görülmektedir. 20 mg/kg fisetin etkisinin yohimbin ön-uygulamasına rağmen, yohimbin ön-uygulaması yapılan çözücü grubuna göre anlamlı (++ $P < 0,001$ ) şekilde devam ettiği gözlenmiştir (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6.** Kuyruk daldırma testinde  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin fisetinin analjezik etkisine katılımı. FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., MPE: Maksimum olası etki, YOH: Yohimbin. Çift yönlü varyans analizi ardından Bonferroni testi. Veriler ortalama $\pm$ S.H.. \*\*\* $P < 0,001$ : ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı fark: &&& $P < 0,001$ : ön uygulamasız FS-20 grubuna göre anlamlı fark: +++ $P < 0,001$ : YOH-ön uygulamalı çözücü grubuna göre anlamlı fark. (n=8).

### 4.3. Aktivite Kafesi Test Sonuçları

Aktivite kafesi testinde en etkili bulunan doz olan 20 mg/kg fisetinin yatay ve dikey hareketlilik üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Şekil 4.7’de görülen sonuçlarda yatay (A) ve dikey (B) hareketlilikte anlamlı bir fark oluşmadığı gözlenmiştir.



**Şekil 4.7.** 20 mg/kg fisetinin aktivite kafesinde Yatay (A) hareketlilik ve Dikey (B) hareketlilik üzerine etkisi FS-20: 20 mg/kg fisetin, i.p., Student-t testi. Veriler ortalama $\pm$ S.H. (n=8)

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut ağrıyı doğru bir şekilde değerlendirmek için, zararlı uyarının ölçülebilir, tekrarlanabilir ve non-invaziv olması zorunludur. Ayrıca, stimülasyonun sinir liflerinin senkronize uyarımını indüklemek için yeterince hızlı ve kısa sürede verilmesi gerekmektedir. Termal stimülasyon modelleri doğal olarak karşılaşılan bir uyarıyı modellemektedir ve yüksek derecede özgüllükle ağrıyı indükleme özelliği nedeniyle ağrı araştırmalarında geniş bir kullanım alanı bulmaktadır (Udell ve ark., 2021).

Bu tez çalışmasında fisetinin 4 farklı dozu (5, 10, 20 ve 40mg/kg) antinosisseptif etkinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan termal uyarı yöntemlerinden olan sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri ile değerlendirilmiştir. Bu testlerde uygulanan tüm dozlar kontrole göre etkili bulunmuştur ( $P<0,001$ ). Sıcak plaka testi, sıçanlarda ve farelerde nosisepsiyonu değerlendirmek için kullanılan en eski ve en yaygın deneysel yöntemlerden biridir. Bir kemirgenin kapalı bir sıcak plaka üzerine yerleştirilmesi ve pençeyi yalama veya çekme zamanının ölçülmesinden oluşan bir testtir. Bu testin avantajları objektif olması, ölçülebilir olması, enflamasyona neden olmadan tekrar tekrar uygulanabilmesi ve zararlı bir uyarana karşı supraspinal tepkilerin değerlendirmesine olanak sağlamasıdır (Barrot, 2012; Gunn ve ark., 2012; Arslan ve ark., 2018; Hussein ve ark., 2022). İlaç uygulamasından sonra ısı uyarısına yanıt verme süresinde kontrol grubuna göre önemli artış, antinosisseptif veya analjezik yanıt olarak yorumlanmaktadır (Bannon ve Malmberg, 2007).

Kuyruk daldırma deneyi, akut termal ağrının ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülmesi için analjezik maddelerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu test, deney hayvanının kuyruğunun sıcak suya daldırılması ile kuyruk çekme süresindeki gecikme veya bir kuyruk hareketinin (yani ağrı tepkisinin) gözlenmesine kadar geçen sürenin kaydedilmesi ile ağrı duyarlılığının ölçülmesini sağlamaktadır. Non-invaziv bir yöntemdir ve bir hayvanın doğal ortamında karşılaşabileceği bir uyarana verilen tepkiyi ölçmektedir (Udell ve ark., 2021). Kuyruk daldırma testi spinal olarak aracılık edilen akut analjezik etkiyi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (Shajib ve ark., 2018). Santral analjezik aktiviteyi değerlendirmek için kuyruk çekme yanıt süresindeki artış ölçülmektedir (Gupta ve ark., 2015).

Fisetinin analjezik etkisine aracılık eden mekanizmaların araştırılması için etkinin en iyi gözlemlendiği doz olan 20 mg/kg seçilerek ketanserin (5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti) ve yohimbin ( $\alpha$ 2 reseptör antagonisti) ön uygulaması ile deneyler tekrar edilmiştir.

Adrenerjik sistemin ve özellikle  $\alpha 2$ -adrenoseptörlerin analjezideki rolü yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Morales ve ark., 2001; Pandurangan ve ark., 2014).  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu primer afferent nörotransmitterlerin salınımını inhibe etmektedir ve ikinci sıra nöronları hiperpolarize ederek ağrı iletiminin azalmasına ve antinosiseptif etkiye neden olmaktadır (Conlin ve Akhtar, 2010).  $\alpha 2$ -adrenoseptör antagonisti olan yohimbinin farklı ağrı modellerinde bu reseptörler üzerinden etki gösteren analjezik etkili maddelerin etkilerini ortadan kaldırdığı veya zayıflattığı bildirilmiştir (Dessaint, ve ark. 2004; Khodayar ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da yohimbin 20mg/kg fisetinin antinosiseptif etkisini hem sıcak plaka hem de kuyruk daldırma testlerinde anlamlı ( $P<0,001$ ) olarak geri çevirmiştir. Ancak, yohimbin ön uygulaması yapıldığında fisetinin sıcak plaka ve kuyruk daldırma testinde gözlenen antinosiseptif etkisinin anlamlı olarak devam ettiği de belirlenmiştir (sırayla;  $P<0, 01$  ve  $P<0,001$ ).

Serotonerjik sistem ağrı modülasyonunda karmaşık ve önemli bir role sahiptir. Bu sistem içerisinde yer alan 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> olmak üzere üç alt tipi mevcuttur. Bu reseptörler, ağrı iletimini ve modülasyonunu etkileyerek hem analjezik hem de aljezik etkiler gösterebilirler (Cortes-Altamirano ve ark., 2018; Baker, 2011).

Bu reseptörlerin aktivasyonu, spinal kord ve beyin bölgelerinde ağrı sinyallerinin işlenmesinde rol oynamaktadır. Bu reseptörlerin 5-HT<sub>2A</sub> alt tipi, nosiseptif bilginin modülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, akut, sub-kronik ve kronik ağrı durumlarında ağrı iletimi üzerinde periferik 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin uyarıcı bir rolü olduğunu göstermektedir (Courteix ve ark., 2018). Ketanserin özellikle serotonin 5-HT<sub>2A/2C</sub> reseptörlerinin selektif bir antagonisti olduğu bilinmektedir (Aydın ve ark., 2017).

Fisetinin gözlenen antinosiseptif etkisine aracılık edebileceği düşünülerek serotonerjik sistemin modülasyonunun araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla ketanserin (1 mg/kg dozda) ön uygulaması varlığında 20 mg/kg fisetinin etkisi her iki analjezi testinde değerlendirilmiştir. Ön uygulama ile birlikte ketanserin fisetinin etkisini antagonize ederek analjezik etkisinde anlamlı ( $P<0,001$ ) bir düşüşe neden olduğu görülmüştür. Ancak burada da fisetinin analjezik etkisinin anlamlı ( $P<0,001$ ) olarak devam ettiği belirlenmiştir.

Bu sonuçlardan hareketle hem supraspinal hem de spinal seviyede adrenerjik reseptör stimülasyonu fisetin analjezik etki mekanizmasına dahildir fakat aynı zamanda farklı mekanizmaların da fisetinin analjezik etkisine katkı sağladığını düşündürmektedir. Supra ve spinal seviyede adrenerjik sistemin yanı sıra serotonerjik sistem de fisetinin antinosiseptif etkisine katkı sağladığı ancak, fisetinin etki mekanizmasının yalnızca bu iki reseptör stimülasyonu ile kısıtlı olmadığı elde edilen sonuçlara göre söylenebilir. Fisetin analjezik, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri bilinen bir flavonoiddir (Panche ve ark., 2016). Ancak üzerinde çok fazla farmakolojik çalışma yapılmamıştır. Yu ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada fisetinin LPS ile indüklenen depresyon benzeri davranışlar üzerine olan etkisi incelendiğinde, hippokampus ve prefrontal kortekste IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar mediatörlerin dağılımında azalma meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra diyabetik kardiyomiyopati üzerine yapılan bir çalışmada, fisetinin diyabetik sıçanların kalplerinde oksidatif stresi baskıladığı, inflamasyon ve apoptozisi önlediği ve ayrıca antioksidan savunmayı artırdığı bildirilmiştir (Althunibat ve ark., 2019). Bu çalışmalar fisetinin antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Fisetinin güçlü antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkileri olduğu Qnais ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada pençe ödem testi, formalin testi ve lökosit miktarını azalttığı ortaya koyularak gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada fisetinin analjezik etkisine opioid reseptörlerin katılımı olduğu da gösterilmiştir.

Fisetinin analjezik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla nöropatik ağrı üzerinedir. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan farelerde fisetin oral ve kronik olarak uygulandığında, termal hiperaljezi ve mekanik allodinide ağrı eşliğini azaltmıştır. GABA<sub>A</sub>'nın fisetinin antiallodinik etkisine katkısının olduğu ancak, GABA<sub>B</sub>'nin ise fisetin analjezisine katkısının olmadığı belirtilmiştir. GABA<sub>A</sub> üzerinden fisetinin nöropatik ağrıdaki artmış olan oksidatif stresi azaltmış olabileceği ileri sürülmüştür (Zhao ve ark., 2015:a). Aynı araştırmacılar (Zhao ve ark., 2015:b) kronik sinir konstriksiyonu ile nöropatik ağrı oluşturulmuş farelerde yaptıkları çalışmada 5-HT<sub>7</sub>'nin fisetin analjezisine katkı sağlarken 5-HT<sub>2A/C</sub> ve 5-HT<sub>3</sub>'ün katkısının olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak bizim sonuçlarımıza göre 5-HT<sub>2A/C</sub> reseptörlerinin kısmen de olsa (çünkü etki halen devam etmektedir) fisetinin analjezik etkisine katkı sağladığı görülmektedir (şekil 4.2 ve şekil 4.5.).

Fisetinin lokomotor aktiviteyi etkileyip etkilemediği aktivite kafesi deneyleri ile değerlendirilmiştir. Özellikle santral sistem üzerinden etki eden ilaçların yan etki

profilinin değerlendirilmesi ve santral organizasyonlu davranışların lokomotor aktiviteden etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi amacıyla ilaçların lokomotordavranış üzerine etkilerinin belirlenmesi önemlidir. Davranış testlerinde yorumların doğru yapılabilmesi ve yan etki profilinin düşük olması adına lokomotor aktivitenin değişmemesi beklenmektedir. Yatay, dikey ve gezinme hareketlerinin tamamı toplam lokomotor aktivite olarak kabul edilmektedir (Yörük ve ark., 2022). Locomotor hareketlerdeki azalma sedatif etki, artışı ise psikostimulan etki olarak yorumlanabilmektedir (Porsolt ve ark., 1993). Fisetin bu anlamda aktivite kafesi deneylerinde herhangi anlamlı bir etki göstermiştir. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar, fisetin (20mg/kg) hayvan hareketleri üzerine aktive edici ya da sedatif bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır ve bu durum fisetin analjezik etkisine avantaj sağlamaktadır.

Bu tez çalışması sonucu fisetin antinositif etkisi gösterilmiş ve bu etkide serotonerjik ve noradrenerjik sistemin etkisi olduğu belirlenmiştir. Fisetin analjezik etki mekanizmasının daha detaylı çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hem bizim elde etmiş olduğumuz hem de diğer araştırmacıların ortaya koymuş olduğu sonuçlara bakıldığında fisetin yeni bir analjezik ilaç olarak geliştirilme potansiyeli olan bir flavonoiddir. Bunun yanı sıra analjezik ilaçlarla kombine kullanımının da mümkün olabileceği göz önünde bulundurularak daha ileri çalışmaların yapılması planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Alorfi, N. M. (2023). Pharmacological methods of pain management: Narrative review of medication used. *International Journal of General Medicine*, 16, 3247-3256.
- Althunibat, O. Y., Al Hroob, A. M., Abukhalil, M. H., Germoush, M. O., Bin-Jumah, M., Mahmoud, A. M. (2019). Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life sciences*, 221, 83-92.
- Answine, J. A. (2018). Basic Review of Pain Pathways and Analgesia. *Anesthesiology News*, 137-145.
- Antika, L. D. and Dewi, R. M. (2021). Pharmacological aspects of fisetin. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 11(1), 1-9.
- Arslan, R., Aydın, S., Samur, D. N., Bektas, N. (2018). The possible mechanisms of protocatechuic acid-induced central analgesia. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(4), 541-545.
- Attal, N., Bouhassira, D. and Colvin, L. (2023). Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. *British journal of anaesthesia*, 131(1), 79-92.
- Aydın, D., Türkmen, N. B. ve Arslan, R. (2017). SEROTONERJİK VE NORADRENERJİK MODÜLASYONUN ROSMARINİK ASİT ANALJEZİSİNE KATKISI. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26(1), 52-59.
- Ayoub, S. S. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*, 8(4), 351-371.
- Azevedo, M. I., Pereira, A. F., Nogueira, R. B., Rolim, F. E., Brito, G. A., Wong, D. V. T., Lima-Júnior, R. C., Ribeiro, R. A., Vale, M. L. (2013). The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Molecular pain*, 9, 1744-8069.
- Baker, P. M., Thompson, J. L., Sweeney, J. A., Ragozzino, M. E. (2011). Differential effects of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade on strategy-switching. *Behavioural brain research*, 219(1), 123-131.
- Bannon, A. W. and Malmberg, A. B. (2007). Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current protocols in neuroscience*, 41(1), 8-9.
- Barrot, M. (2012). Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*, 211, 39-50.
- Bonilla-Jaime, H., Sánchez-Salcedo, J. A., Estevez-Cabrera, M. M., Molina-Jiménez, T., Cortes-Altamirano, J. L., Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Depression and pain: use of antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 384.
- Borgi, W., Recio, M. C., Ríos, J. L., Chouchane, N. (2008). Anti-inflammatory and analgesic activities of flavonoid and saponin fractions from *Zizyphus lotus* (L.) Lam. *South African Journal of Botany*, 74(2), 320-324.
- Briggs, E. (2010). Understanding the experience and physiology of pain. *Nursing*

*Standard*, 25(3), 35-40.

- Buerkle, H. and Yaksh, T. L. (1998). Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *British Journal of Anaesthesia*, 81(2), 208-215.
- Cai, Z., Ratka, A. (2012). Opioid system and Alzheimer's disease. *Neuromolecular medicine*, 14, 91-111.
- Cansız, D., Alturfan, E. E. ve Alturfan, A. (2021). Endojen opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkileri. *Experimed*, 11(1), 49-56.
- Chou, T. C., Chang, L. P., Li, C. Y., Wong, C. S., Yang, S. P. (2003). The antiinflammatory and analgesic effects of baicalin in carrageenan-evoked thermal hyperalgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 97(6), 1724-1729.
- Chung, T. W., Li, S., Lin, C. C., Tsai, S. W. (2019). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the citrus flavanone naringenin. *Tzu Chi Medical Journal*, 31(2), 81-85.
- Conlin, F. and Akhtar, S. (2010). Overview of adrenergic and serotonergic pain suppression. R. S. Sinatra, J. S. Jahr and J. M. Watkins-Pitchford (Eds.). *The Essence of Analgesia and Analgesics*, Chapter 80, (328–329). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cortes-Altamirano, J. L., Olmos-Hernández, A., Jaime, H. B., Carrillo-Mora, P., Bandala, C., Reyes-Long, S., & Alfaro-Rodríguez, A. (2018). 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Current neuropharmacology*, 16(2), 210-221.
- Courteix, C., Dupuis, A., Martin, P.Y., Sion, B. (2018). 5-HT<sub>2A</sub> Receptors and Pain. Guiard, B. and Di Giovanni, G. (Eds) *5-HT<sub>2A</sub> Receptors in the Central Nervous System*. The Receptors, 32, (339-352). Humana Press, Cham.
- Cui, J., Fan, J., Li, H., Zhang, J., Tong, J. (2021). Neuroprotective potential of fisetin in an experimental model of spinal cord injury: Via modulation of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway. *Neuroreport*, 32(4), 296-305.
- Das, V. (2015). An introduction to pain pathways and pain “targets”. *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 1-30.
- Dessaint, J., Yu, W., Krause, J. E., Yue, L. (2004). Yohimbine inhibits firing activities of rat dorsal root ganglion neurons by blocking Na<sup>+</sup> channels and vanilloid VR1 receptors. *European journal of pharmacology*, 485(1-3), 11-20.
- Doody, O. and Bailey, M. E. (2019). Understanding pain physiology and its application to person with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disabilities*, 23(1), 5-18.
- Dowell, D. (2022). CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022. *MMWR. Recommendations and reports*, 71(3);1–95
- Eddy, N. B. and Leimbach, D. (1953). Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 107(3), 385-393.
- Erdem, H. (2015). Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J*

*Rheumatol-Special Topics*, 8(3),1-5.

- Fan, X., Du, K., Li, N., Zheng, Z., Qin, Y., Liu, J., Sun, R., Su, Y. (2018). Evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of luteolin in mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 37(4), 351-364.
- Feizerfan, A. and Sheh, G. (2015). Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 15(2), 98-102.
- Ferdousi, M. and Finn, D. P. (2018). Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. *Progress in brain research*, 239, 121-177.
- Ferraz, C.R., Carvalho, T.T., Manchope, M.F., Artero, N.A., Rasquel-Oliveira, F.S., Fattori, V., Casagrande, R., Verri, W.A., Jr. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*, 25(3), 762.
- Ferreira, G. E., Abdel-Shaheed, C., Underwood, M., Finnerup, N. B., Day, R. O., McLachlan, A., Eldabe, S., Zadro, J. R., Maher, C. G. (2023). Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *bmj*, 380, e072415.
- Finnerup, N. B., Kuner, R. and Jensen, T. S. (2020). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*, 101(1), 259-301.
- Gryniewicz, G. and Demchuk, O.M. (2019). New Perspectives for Fisetin. *Frontiers in Chemistry*, 7, 697.
- Gunn, A., Bobeck, E. N., Weber, C., Morgan, M. M. (2011). The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *The Journal of Pain*, 12(2), 222-227.
- Gupta, A. K., Parasar, D., Sagar, A., Choudhary, V., Chopra, B. S., Garg, R., Ashish, Khatri, N. (2015). Analgesic and Anti-Inflammatory Properties of Gelsolin in Acetic Acid Induced Writhing, Tail Immersion and Carrageenan Induced Paw Edema in Mice. *PloS one*, 10(9), e0135558.
- Hassenbusch, S. J., Gunes, S., Wachsmann, S., Willis, K. D. (2002). Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain medicine*, 3(2), 85-91.
- Horwitz, R. J. (2012). The allergic patient. In: *Integrative medicine*, 268-274. United States: WB Saunders.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/> (Erişim tarihi: 25.05.2024)
- Hussein, M. C., Bektas, N., Ozturk, Y., Arslan, R. (2022). Antinociception Induced by Moringa Stenopetela (Baker f.) Cufod. Leaves Extract and Possible Mechanisms of Action. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e18578.
- Inturrisi, C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical journal of pain*, 18(4), 3-13.
- Jamison, R. N. and Mao, J. (2015). Opioid analgesics. In *Mayo Clinic Proceedings*, 90 (7), 957-968.
- Jash S. K. and Mondal, S. (2014) *Signpost Open Access J. Org. Biomol. Chem.*, 2,

89-128.

- Jensen, T. S. and Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13(9), 924-935.
- Jin, T., Kim, O. Y., Shin, M. J., Choi, E. Y., Lee, S. S., Han, Y. S., Chung, J. H. (2014). Fisetin up-regulates the expression of adiponectin in 3T3-L1 adipocytes via the activation of silent mating type information regulation 2 homologue 1 (SIRT1)-deacetylase and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(43), 10468-10474.
- Kashyap, D., Sharma, A., Sak, K., Tuli, H. S., Buttar, H. S., Bishayee, A. (2018). Fisetin: A bioactive phytochemical with potential for cancer prevention and pharmacotherapy. *Life sciences*, 194, 75-87.
- Katsuyama, S., Aso, H., Otowa, A., Yagi, T., Kishikawa, Y., Komatsu, T., Sakurada T., Nakamura, H. (2014). Antinociceptive effects of the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors milnacipran and duloxetine on vincristine-induced neuropathic pain model in mice. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 1-7.
- Khodayar, M.J., Zarindast, M.R., Naderi, N., Shafaghi, B. (2005). Differential Antinociceptive Effects of Yohimbine In The Rat Formalin Test. *Daru Journal Of Pharmaceutical Science*, 13(3), 105-109.
- King, W. (2013). Acute pain, subacute pain, and chronic pain. *Encyclopedia of pain*, 10, 978-3.
- Klimscha, W., Tong, C. and Eisenach, J. C. (1997). Intrathecal  $\alpha$ 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 87(1), 110-116.
- Kumar, R. M., Kumar, H., Bhatt, T., Jain, R., Panchal, K., Chaurasiya, A., Jain, V. (2023). Fisetin in cancer: attributes, developmental aspects, and nanotherapeutics. *Pharmaceuticals*, 16(2), 196.
- Langford, D. J. and Mogil, J. S. (2008). Pain testing in the laboratory mouse. In: *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (549-560). United States: Academic Press.
- Layne-Stuart, C. M. and Carpenter, A. L. (2022). Chronic pain considerations in patients with cardiovascular disease. *Anesthesiology Clinics*, 40(4), 791-802.
- Lee, B. S., Jun, I. G., Kim, S. H., Park, J. Y. (2012). Interaction of morphine and selective serotonin receptor inhibitors in rats experiencing inflammatory pain. *Journal of Korean medical science*, 27(4), 430.
- Liga, S., Paul, C. and Péter, F. (2023). Flavonoids: Overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques. *Plants*, 12(14), 2732.
- Lin T., (2016). Physiology of pain. T. Lin, T. Smith, C. Pinnock, C. Mowatt (Eds). *Fundamentals of Anaesthesia 4th edition*, (431-453). United Kingdom: Cambridge University Press.

- Liu, S. and Kelliher, L. (2022). Physiology of pain—a narrative review on the pain pathway and its application in the pain management. *Digestive Medicine Research*, 5, 56.
- Mallet, C., Desmeules, J., Pegahi, R., Eschalier, A. (2023). An updated review on the metabolite (AM404)-mediated central mechanism of action of paracetamol (acetaminophen): experimental evidence and potential clinical impact. *Journal of Pain Research*, 16, 1081-1094.
- Manjiani, D., Paul, D. B., Kunnumpurath, S., Kaye, A. D., Vadivelu, N. (2014). Availability and utilization of opioids for pain management: global issues. *Ochsner Journal*, 14(2), 208-215.
- Mansourabadi, A. H., Sadeghi, H. M., Razavi, N., Rezvani, E. (2016). Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Advanced Herbal Medicine*, 2(1), 31-41.
- Marazioti, A., Spyraiki, C., Thermos, K. (2009). GABA antagonists reverse the somatostatin dependent attenuation of rat locomotor activity. *Neuropeptides*. 43, 207-212.
- Martin, E. (2018). Pathophysiology of Pain. G. Pickering, S. Zwakhalen and S. Kaasalainen (Eds.) *Pain Management in Older Adults. Perspectives in Nursing Management and Care for Older Adults (7-29)*. New York City: Springer, Cham.
- Maurya, B. K. and Trigun, S. K. (2016). Fisetin modulates antioxidant enzymes and inflammatory factors to inhibit aflatoxin-B1 induced hepatocellular carcinoma in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 1-9.
- Mehta, P., Pawar, A., Mahadik, K., Bothiraja, C. (2018). Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in biomedicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1282-1291.
- Milani, D. A. Q. and Davis, D. D. (2023). Pain management medications. StatPearls Publishing. e-kitap
- Moffat, R. and Rae, C. P. (2011). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia & intensive care medicine*, 12(1), 12-15.
- Molagoda, I. M. N., Jayasingha, J. A. C. C., Choi, Y. H., Jayasooriya, R. G. P. T., Kang, C. H., Kim, G. Y. (2021). Fisetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by activating  $\beta$ -catenin, leading to a decrease in endotoxic shock. *Scientific Reports*, 11(1), 8377.
- Moniruzzaman, M. and Imam, M. Z. (2014). Evaluation of antinociceptive effect of methanolic extract of leaves of *Crataeva nurvala* Buch.-Ham. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1-7.
- Morales, L., Perez-Garcia, C. and Alguacil, L. F. (2001). Effects of yohimbine on the antinociceptive and place conditioning effects of opioid agonists in rodents. *British journal of pharmacology*, 133(1), 172-178.
- Naeimi, A. F. and Alizadeh, M. (2017). Antioxidant properties of the flavonoid fisetin: An updated review of in vivo and in vitro studies. *Trends in food science & technology*, 70, 34-44.

- Nikolenko, V. N., Shelomentseva, E. M., Tsvetkova, M. M., Abdeeva, E. I., Giller, D. B., Babayeva, J. V., Achkasov, E. E., Gavryushovave L. V., Sinelnikov, M. Y. (2022). Nociceptors: their role in body's defenses, tissue specific variations and anatomical update. *Journal of pain research*, 867-877.
- Ntalouka, F. and Tsirivakou, A. (2023). Luteolin: A promising natural agent in management of pain in chronic conditions. *Frontiers in Pain Research*, 4, 1114428.
- Obata, H. (2017). Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2483.
- Ozdemir, E. (2017). The pathophysiological role of serotonin receptor systems in opioid analgesia and tolerance. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6(2), 217–228
- Pal, H. C., Pearlman, R. L. and Afaq, F. (2016). Fisetin and its role in chronic diseases. *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases*, 213-244.
- Panche, A. N., Diwan, A. D. and Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.
- Pandurangan, K., Krishnappan, V., Subramanian, V., Subramanyan, R. (2014). Antinociceptive effect of certain dimethoxy flavones in mice. *European Journal of Pharmacology*, 727, 148-157.
- Park, K. S., Chong, Y. and Kim, M. K. (2016). Myricetin: biological activity related to human health. *Applied Biological Chemistry*, 59, 259-269.
- Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *European journal of pharmacology*, 716(1-3), 2-7.
- Pinardi, G., Sierralta, F. and Miranda, H. F. (2002). Adrenergic mechanisms in antinociceptive effects of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute thermal nociception in mice. *Inflammation Research*, 51, 219-222.
- Porsolt, R. D., McArthur, R. A., and Lenègre, A. (1993). Psychotropic screening procedures. *In Techniques in the behavioral and neural sciences*, 10, 23-51.
- Qnais, E., Alqudah, A., Bseiso, Y., Gammoh, O., Wedyan, M., & Alotaibi, B. (2023). Exploring the therapeutic potential of fisetin: a comprehensive study on its anti-nociceptive and anti-inflammatory effects. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 27(21).
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil j. S., Ringkamp M., Sluka K. A., Song, X., Stevens, B., Sullivan M. D., Tutelman P. R., Ushida, T., Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.
- Rajendran, M. and Ramachandran, R. (2019). Fisetin protects against rotenone-induced neurotoxicity through signaling pathway. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 11(1), 20-28.
- Rana, A. C., Gulliya, B. and Rana, S. (2019). Analgesic and Anti-allodynic Effects of Two Flavonoids in Partial Sciatic Nerve Ligation in Rat Model. *INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH*, 53(4), 684-690.
- Rao, P. N., Mainkar, O., Bansal, N., Rakesh, N., Haffey, P., Urits, I., Ohurhu, V.,

- Kaye, A. D., Urman R. D., Gulati, A., Jones, M. (2021). Flavonoids in the treatment of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 25(7), 43.
- Raygude, K. S., Kandhare, A. D., Ghosh, P., Bodhankar, S. L. (2012). Anticonvulsant effect of fisetin by modulation of endogenous biomarkers. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(3), 215-222.
- Romano, B., Pagano, E., Montanaro, V., Fortunato, A. L., Milic, N., Borrelli, F. (2013). Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytotherapy research*, 27(11), 1588-1596.
- Salmerón-Manzano, E., Garrido-Cardenas, J. A., Manzano-Agugliaro, F. (2020). Worldwide research trends on medicinal plants. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3376.
- Sari, E. N. and Soysal, Y. (2020). Molecular and therapeutic effects of fisetin flavonoid in diseases. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 4(3), 190-196.
- Schmauss, C. and Yaksh, T. L. (1984). In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 228(1), 1-12.
- Shafique, A., Akram, S. and Mushtaq, M. (2021). Fisetin: a senolytic drug. M. Mushtaq and F. Anwar (Eds.). *In A Centum of Valuable Plant Bioactives*, (379-401). Academic Press.
- Shajib, M. S., Rashid, R. B., Ming, L. C., Islam, S., Sarker, M. M. R., Nahar, L., Sarker, S. D., Datta, B. K., Rashid, M. A. (2018). Polymethoxyflavones from *Nicotiana plumbaginifolia* (Solanaceae) Exert Antinociceptive and Neuropharmacological Effects in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 85.
- Sim, H., Noh, Y., Choo, S., Kim, N., Lee, T., Bae, J. S. (2021). Suppressive activities of fisetin on particulate matter-induced oxidative stress. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 26, 568-574.
- Smith, M. T. and South, S. M. (2008). Pain pharmacology and analgesia. H. Majewski (Ed.). *Encyclopedia of Life Support Systems* (1-80). Oxford, UK: EOLSS Publishers.
- Sommer, C. (2010). Serotonin in pain and pain control. *In Handbook of behavioral neuroscience*, 21, 457-471.
- St. John Smith, E. (2018). Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of neurology*, 265(2), 231-238.
- Szymczak, J. and Cielecka-Piontek, J. (2023). Fisetin—In search of better bioavailability—From macro to nano modifications: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14158.
- Taghizadeh, M., Manaheji, H. S., Baniasadi, M., Mohammadi, M., Zaringhalam, J. (2019). Immune and opioid system interaction in pain modulation. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*, 4(1), 24-30.
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *British journal of anaesthesia*, 101(1), 32-39.
- Tracey, W. D. (2017). Nociception. *Current Biology*, 27(4), 129-133.

- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2), 133-153.
- Udell, M. E., Ni, J., Garcia Martinez, A., Mulligan, M. K., Redei, E. E., Chen, H. (2021). TailTimer: A device for automating data collection in the rodent tail immersion assay. *Plos one*, 16(8), e0256264.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwa A., Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22), 5243.
- Uyar, M. ve Köken, İ. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*, 16, 70-76.
- Vadivelu, N., Whitney, C. J., Sinatra, R. S. (2009). Pain pathways and acute pain processing. *Acute pain management*, 3-20.
- Van Rensburg, R. and Reuter, H. (2019). An overview of analgesics: NSAIDs, paracetamol, and topical analgesics Part 1. *South African Family Practice*, 4-10.
- Wang, X. W., Ma, C. G. and Xu, S. Y. (2000). Hyperin. Analgesic. *Drugs of the future*, 25(4), 347-350.
- Xiao, X., Wang, X., Gui, X., Chen, L., Huang, B. (2016). Natural flavonoids as promising analgesic candidates: a systematic review. *Chemistry & biodiversity*, 13(11), 1427-1440.
- Xie, H., Dong, Z. Q., Ma, F., Bauer, W. R., Wang, X., Wu, G. C. (2008). Involvement of serotonin 2A receptors in the analgesic effect of tramadol in mono-arthritic rats. *Brain Research*, 1210, 76-83.
- Xie, W., Xie, W., Jiang, C., Kang, Z., Liu, N. (2023). Apigenin Alleviates Allodynia and Hyperalgesia in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy via Regulating Microglia Activation and Polarization. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(3), 64.
- Ye, G., Lin, C., Zhang, Y., Ma, Z., Chen, Y., Kong, L., Yuan, L., Ma, T. (2021). Quercetin alleviates neuropathic pain in the rat CCI model by mediating AMPK/MAPK pathway. *Journal of pain research*, 14, 1289-1301.
- Yörük, M. A., Okay, U., Savaş, A. B., Bayram, C., Sezen, S., Ertuğrul, M. S., Hacımüftüoğlu, A. (2022). Behavioral Tests Used in Experimental Animal Models. *Anatolian Journal of Biology*, 3(2), 14-22.
- Zaringhalam, J., Hormozi, A., Tekieh, E., Razavi, J., Khanmohammad, R., Golabi, S. (2014). Serum IL-10 involved in morphine tolerance development during adjuvant-induced arthritis. *Journal of physiology and biochemistry*, 70, 497-507.
- Zhang, Y. H., Adamo, D., Liu, H., Wang, Q., Wu, W., Zheng, Y. L., Wang, X. Q. (2023). Editorial: Inflammatory pain: mechanisms, assessment, and intervention. *Frontiers in molecular neuroscience*, 16, 1286215.
- Zhao, X., Li, X. L., Liu, X., Wang, C., Zhou, D. S., Ma, Q., Hu, Z. Y. (2015:a). Antinociceptive effects of fisetin against diabetic neuropathic pain in mice: Engagement of antioxidant mechanisms and spinal GABAA receptors.

*Pharmacological research*, 102, 286-297.

Zhao, X., Wang, C., Cui, W. G., Ma, Q., Zhou, W. H. (2015:b). Fisetin exerts antihyperalgesic effect in a mouse model of neuropathic pain: engagement of spinal serotonergic system. *Scientific Reports*, 5(1), 9043

Zhong, R., Farag, M. A., Chen, M., He, C., Xiao, J. (2022). Recent advances in the biosynthesis, structure–activity relationships, formulations, pharmacology, and clinical trials of fisetin. *EFood*, e3, 3(1-2).

Zöllner, C. and Stein, C. (2007). Opioids. *Handbook of experimental pharmacology*, 177, 31–63.

Zygmunt, M., Chłoń-Rzepa, G. and Sapa, J. (2015). The effect of serotonin 5-HT1a, 5-HT2 receptor ligands, ketoprofen and their combination in models of induced pain in mice. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*, 72(3), 579-585.





T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 6 Dosya Kayıt No:23-34 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Fisetinin Akut Analjezik Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Araştırılması"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Rana ARSLAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Arş.Gör. Cansu BÖLÜKBAŞ,Dr. Hazal EKEN
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c(Dişi-200)

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

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rana ARSLAN'ın 14.06.2023 tarih ve 2023-30 karar no ile düzeltme istenen "Fisetinin Akut Analjezik Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Araştırılması" başlıklı etik kurul proje düzeltme başvurusu Deney Hayvanları etik kurul yönetmesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.
KARAR NO: 2023-34	KARAR TARİHİ: 20.09.2023

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

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cansu BÖLÜKBAŞ

Yabancı Dil : İngilizce

### **Eğitim ve Mesleki Geçmişi:**

**Lisans:** Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (2017-2022),

Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, İşletme Yönetimi (2017 – 2019)

**Yüksek Lisans:** Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü (2022-...)

Araştırma Görevlisi, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (2023- ),

Türk Farmakoloji Derneği Üyeliği (2024-)

### **Yayınlar:**

- Keçeci, Z., Bölükbaş, C., Eken, H. İnsan Papilloma Virüsü (Hpv) Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar: Aktif Heksoz İlişkili Bileşik (AHCC®). Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 48(2), 6-6.
- ISOPS 2024 Poster Sunum - Investigation Of The Effects Of Protocatechuic Acid Loaded Nano-Structured Lipid Carrier System On Depression-Like Behaviors In Lps-Induced Systemic Inflammation In Mice