



**RATLARDA OLUŞTURULAN NÖROPATİK AĞRI  
MODELİNDE H1, H2 VE H3 RESEPTÖR  
ANTAGONİST İLAÇLARIN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Maryam MOHAMMADZADEH**  
**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**Doktora Tezi-2019**

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

**RATLARDA OLUŞTURULAN NÖROPATİK AĞRI  
MODELİNDE H1, H2 VE H3 RESEPTÖR ANTAGONİST  
İLAÇLARIN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Maryam MOHAMMADZADE**

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM  
2019**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE  
H1, H2 VE H3 RESEPTÖR ANTAGONİST İLAÇLARIN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Maryam MOHAMMADZADEH

Tez Savunma Tarihi : 08.08.2019

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU  
(Atatürk Üniversitesi)



Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zekai HALICI (Atatürk Üniversitesi)



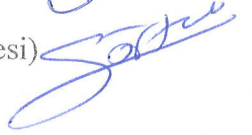
Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Ali TAGHİZADEHGHAEHJOUGHİ  
(Atatürk Üniversitesi)



Jüri Üyesi : Doç. Dr. Başak TOĞAR (Bayburt Üniversitesi)



Jüri Üyesi : Doç. Dr. Serkan ÖRTÜCÜ (Erzurum Teknik Üniversitesi)



**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Duygu ARIKAN  
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi  
ERZURUM - 2019

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |      |
|---------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER .....                                 | I    |
| TEŞEKKÜR .....                                    | IV   |
| ÖZET .....                                        | V    |
| ABSTRACT.....                                     | VI   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....              | VII  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                              | VIII |
| TABLolar DİZİNİ .....                             | IX   |
| 1. GİRİŞ .....                                    | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                            | 3    |
| 2.1. Kanser .....                                 | 3    |
| 2.2. Kanser Tedavisi ve Antikanser İlaçlar .....  | 3    |
| 2.3. Ağrı .....                                   | 6    |
| 2.3.1. Ağrı Sınıflandırması .....                 | 7    |
| 2.3.1.1. Ağrı Yolağı .....                        | 9    |
| 2.3.1.2. Nöropatik Ağrı.....                      | 10   |
| 2.3.1.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri .....           | 11   |
| 2.3.1.4. Nöropatik Ağrı'da Tanı .....             | 12   |
| 2.3.1.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi .....            | 14   |
| 2.3.1.6. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri.....     | 14   |
| 2.4. Ağrı Testleri.....                           | 19   |
| 2.4.1. Randall-Selitto Analjeziyometre Testi..... | 19   |
| 2.4.2. Von Frey Testi .....                       | 20   |
| 2.4.3. Lokomotor Aktivite Testi .....             | 21   |
| 2.5. Histamin.....                                | 22   |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.1. Histaminin Etkileri.....                             | 23        |
| 2.5.2. Histamin Antagonistlerin Etkisi.....                 | 25        |
| 2.5.3. H1 Reseptör Antagonistleri .....                     | 26        |
| 2.5.4. H2 Reseptör Antagonistleri .....                     | 27        |
| 2.5.5. H3 Antagonist İlaçların Etkisi .....                 | 27        |
| 2.5.6. H4 Antagonist İlaçların Etkisi .....                 | 28        |
| 2.6. Kullanılan İlaçlar .....                               | 29        |
| 2.6.1. Paklitaksel.....                                     | 29        |
| 2.6.2. Difenhidramin.....                                   | 33        |
| 2.6.3. Famotidin .....                                      | 36        |
| 2.6.4. Betahistin .....                                     | 38        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>                            | <b>40</b> |
| 3.1. Deney Hayvanları .....                                 | 40        |
| 3.2. Kimyasal Maddeler.....                                 | 41        |
| 3.3. Paklitakselle İndüklenen Nöropatik Ağrı Modeli .....   | 41        |
| 3.4. Patolojik Uygulamalar .....                            | 42        |
| 3.5. İstatistiksel Analiz.....                              | 43        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                     | <b>44</b> |
| 4.1. Randall-Selitto Analjeziyometre Testin Bulguları ..... | 44        |
| 4.1.1. Von Frey Testi Bulguları .....                       | 45        |
| 4.1.2. Lokomotor Aktivite Testi Sonuçları .....             | 46        |
| 4.1.3. Patolojik Sonuçlar.....                              | 48        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                     | <b>51</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                            | <b>56</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                      | <b>57</b> |

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>EKLER .....</b>                                      | <b>75</b> |
| <b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                             | <b>75</b> |
| <b>EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU .....</b> | <b>76</b> |
| <b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORM.....</b>                  | <b>77</b> |



## TEŞEKKÜR

Akademik eğitimim süresince maddi manevi desteğini bir an olsun esirgemeyen ve engin tecrübesiyle her zaman yol gösteren, her konuda danışmanlığımı yapan, geleceğimi şekillendiren, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na,

Tezimin oluşturulmasında deneysel tecrübeleriyle yol gösteren, engin bilgilerini aktaran ve paylaşan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Taghizadehghalehjoughi'ye, tez çalışmalarım süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerikıymetli hocalarımProf. Dr. Zekai HALICI, Prof.Dr. Elif ÇADIRCI, Prof.Dr. Abdülmecit ALBAYRAK, Doç. Dr. Erol AKPINAR, Doç. Dr. Beyzagül POLAT, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Okay, Dr. Öğr. Üyesi Duygu Köse, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi. Betül GÜNDOĞDU'ya ve deney çalışmalarım sırasında yardımcı olan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı bütün asistan arkadaşlarıma özellikle Cemil BAYRAM ve Muhammed Sait ERTUĞRUL'a, ayrıca hayatım boyunca en büyük destekçilerim sevgili annem Peri GHAFOURİ, babam Kouchak MOHAMMADZADEH, ablam Neda MOHAMMADZADEH, kardeşim Reza MOHAMMADZADEH ve varlığıyla her zaman yanımda olan sevgili nişanlım Kubilay AKIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Maryam MOHAMMADZADEH**

## ÖZET

### **Ratlarda Oluşturulan Nöropatik Ağrı Modelinde H1, H2 ve H3 Reseptör Antagonist İlaçların Etkilerinin Araştırılması**

**Amaç:** Paklitaksel solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Bu ilacın doz kısıtlayan en önemli yan etkisi nöropati ile bu nöropatiye eşlik eden nöropatik ağrı sendromudur. Histamin beyinde farklı reseptörler aracılığıyla iltihabi ve ağrılı süreçte önemli rol oynamaktadır. Bu ilişkiyi ve hangi reseptörün daha etkili şekilde ağrının ağrı modelinde H1, H2 ve H3 reseptör antagonist ilaçların etkilerinin araştırılması” başlıklı çalışmayı hedefledik.

**Materyal ve Metot:** Bu amaçla 220±10 gram ağırlığında 44 adet Albino Wistar türü erkek sıçan Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin edildi. Çalışma deney grubu 8 gruptan oluşturuldu. Negatif ve pozitif kontrol grubuna ilave olarak difenhidramin, famotidin ve betahistin ikişer dozda uygulandı. Paklitakselle oluşturulan nöropatik ağrı modelinde analjeziyometre, von Frey ve lokomotor aktivite metre cihazları kullanılarak sonuçlar elde edildi. Deney sonunda alınan beyincik ve korteks dokularının dejeneratif değişiklikleri histopatolojik yöntem ile incelendi.

**Bulgular:** Elde edilen sonuçlara göre ağrı eşiğinin 94 gramdan 20 gramın altına düştüğü ve tedavi sonrası 7. günde 77 grama kadar yükseldiği görüldü. Deney gruplarımızda H2 reseptör blokörü olan famotidinin 40 ve 80 mg/kg dozlarında kontrol grubuna en yakın olarak bulunurken ( $P>0.05$ ), diğer tedavi grupları arasında da anlamlı farklılık tespit edildi ( $P<0.05$ ). Patoloji bulgularına bakıldığında paklitaksel grubunda yüksek hasar gözükürken famotidin ve betahistin gruplarında az hasar gözlemlendi. Elde edilen Locomotor Aktivite test sonuçlarına baktığımızda sadece paklitaksel grubu anlamlı farklılık gösterirken kat edilen mesafe değerlerine baktığımızda ise betahistin 40 mg/kg, betahistin 80 mg/kg ve famotidin 40 mg/kg gruplarında mesafe artışı gözlenirken, dinlenme süreleri dikkate alındığında ise difenhidramin 0,68 mg/kg ve betahistin 40 mg/kg’da dinlenme süreleri azalmış, kontrol grubu bulguları ile anlamlı sonuçlar göstermiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada Von Frey ve Randall-Selitto analjeziyometre testin bulgularına göre, H2 reseptör antagonistlerinin ağrıyı daha etkili bir şekilde durdurduğu görüldü. Locomotor testinin sonuçlarına göre difenhidramin 0,68 mg/kg ve betahistin 40 mg/kg’da dinlenme sürelerinde azalma görülürken, kat edilen mesafede ise betahistin 40 mg/kg, betahistin 80 mg/kg ve famotidin 40 mg/kg’da artış tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Paklitaksel, betahistin, difenhidramin, famotidin, histamin, nöropatik ağrı

## ABSTRACT

### Investigation of the Effects of H1, H2 and H3 Receptor Antagonist Drugs in Neuropathic Pain Model in Rats.

**Aim:** Paclitaxel is used in the treatment of solid tumors. The most important dose limiting side effect of this drug is neuropathy and neuropathic pain syndrome accompanying this neuropathy. Histamine plays an important role in the inflammatory and painful process through different receptors in the brain. In order to reveal this relationship and which receptor is more effective in the pathophysiology of pain, we aimed to investigate the effects of H1, H2 and H3 receptor antagonist drugs in neuropathic pain model in rats.

**Material and Method:** For this purpose, 44 Albino Wistar male rats weighing  $220 \pm 10$  were obtained from experimental laboratory animals unit of Ataturk University. The study consisted of eight experimental groups. Negative and positive control groups, diphenhydramine, famotidine and betahistine were administered in two doses. Locomotor activity test, von Frey, analgesiometer methods were used to reveal the changes. Neuropathic pain model induced by paclitaxel was determined by analgesiometer and von Frey device and locomotor activities were measured. Degenerative changes of cerebellum and cortex tissues were examined by histopathological method.

**Results:** It was shown that the pain threshold decreased from 94 to 20 g and increased to 77 g on the 7th day after treatment. In our experimental groups, the data of the group with doses of 40 mg/kg and 80 mg/kg of famotidine were found to be closest to the control group ( $P > 0.05$ ). There was a significant difference between the other treatment groups ( $P < 0.05$ ). When the pathology findings are examined, paclitaxel group showed high damage, while little damage was observed in famotidine and betahistine groups. When the locomotor activity test results were examined, only paclitaxel group showed significant differences, as the distance traveled values were analyzed, betahistine 40 mg/kg, betahistine 80 mg/kg and famotidine 40 mg/kg showed increase in distance. When the resting times were examined, diphenhydramine 0.68 mg/kg and betahistine 40 mg/kg decreased the resting times and showed significant results when compared with the control group findings.

**Conclusion:** In this study, according to the results of Von Frey and Randall-Selitto analgesiometer test, H2 receptor antagonists were found to stop pain more effectively. According to the results of the locomotor test, diphenhydramine 0.68 mg/kg and betahistine 40 mg/kg showed a decrease in resting time, while the distance traveled was increased in betahistin 40 mg/kg, betahistin 80 mg/kg and famotidine 40 mg/kg.

**Key words:** Paclitaxel, betahistine, diphenhydramine, famotidine, histamine, neuropathicpain

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>ADH</b>      | : Antidiüretik Hormon                                             |
| <b>AÜHADYEK</b> | : Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu         |
| <b>ALS</b>      | : Amyotrofik Lateral Skleroz                                      |
| <b>BKAP</b>     | : Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli- amplitüdlerinin               |
| <b>CAMP</b>     | : Siklik Adenozin Monofosfat                                      |
| <b>EMG</b>      | : Elektromiyografi                                                |
| <b>GABA</b>     | : Gama aminobütirik asit                                          |
| <b>GLAST</b>    | : Glutamat/Aspartat taşıyıcıları                                  |
| <b>GLT-1</b>    | : Glutamat taşıyıcıları 1                                         |
| <b>GPCR</b>     | : G proteine kenetli reseptör                                     |
| <b>HE</b>       | : Hematoksilen Eozin                                              |
| <b>IASP</b>     | : International Association for the Study of Pain                 |
| <b>IUPAC:</b>   | : Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği                    |
| <b>LANSS</b>    | : Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi                |
| <b>MSS</b>      | : Merkezi Sinir Sistemi                                           |
| <b>mTOR</b>     | : Mammalian Target of Rapamycin-rapamisin'in memelilerdeki hedefi |
| <b>PI3K</b>     | : Phosphoinositide-3-kinase                                       |
| <b>PKB</b>      | : Protein kinase B                                                |
| <b>QST</b>      | : Kantitatif olarak duysal test                                   |
| <b>SNRI</b>     | : Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri                  |
| <b>TENS</b>     | : Transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu                        |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Şekil No</u></b>                                                         | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Şekil 2.1. Randall-Selitto analjeziyometre test ekipmanı.....                  | 20                     |
| Şekil 2.2. Von Frey estezometresi .....                                        | 21                     |
| Şekil 2.3. Lokomotor aktivite testi .....                                      | 22                     |
| Şekil 2.4. Histamin .....                                                      | 22                     |
| Şekil 2.5. Paklitakselin moleküler yapısı.....                                 | 29                     |
| Şekil 2.6. Difenhidramin moleküler yapısı.....                                 | 34                     |
| Şekil 2.7. Famotidinin moleküler yapısı.....                                   | 38                     |
| Şekil 2.8. Betahistinin moleküler yapısı .....                                 | 39                     |
| Şekil 4.1. Randall-Selitto analjeziyometre testi sonuçları.....                | 44                     |
| Şekil 4.2. Von Frey Testi bulguları .....                                      | 45                     |
| Şekil 4.3. Patoloji bulguları .....                                            | 49                     |
| Şekil 4.4. Beyincik ve motor korteks dokusuna ait H&E boyama görüntüleri. .... | 50                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                     | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Antikanser ilaçlar ..... | 6                      |
| <b>Tablo 4.1.</b> Dinlenme süresi .....    | 47                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Kat edilen mesafe.....   | 48                     |



# 1. GİRİŞ

Dünya üzerinde genel bir deyim olarak karşımıza çıkan ve tarih boyunca insanlık tarafından izah edilmeye çalışılan ağrı kavramının günümüzde kabul edilen en yaygın açıklaması, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP=International Association for the Study of Pain) tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Bu açıklamada ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş gitmeyen özel bir duygudur.<sup>1</sup>

Tanımdan da anlaşılacağı üzere ağrı hem subjektif hem duyuşsal hem de psikolojik yönlerin bir arada incelendiği bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrı çeşitlerinden ve tezimizin konusu da olan nöropatik ağrı ise sinir sisteminde bir bölümün hasarı ya da fonksiyon görememesinden kaynaklanmaktadır. Hiperaleji ve alodini ile tanımlanabilecek olan bu ağrı çeşidi hem merkezi hem de çevresel elemanları olan karmaşık ve kompleks bir olgudur. Bugüne kadar yapılmış olan ve yapılmaya devam edilen hayvan ve insan çalışmalarında ağrının patofizyolojisi irdelenmiş ve açıklanmaya çalışılmış, bu araştırmalar sonucunda çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioidler, nonopioidler ve antiaritmikler bir ağrı çeşidi olan nöropatik ağrı tedavisinde hali hazırda kullanılmakta olan ilaç çeşitleri olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>2</sup>

Paklitaksel kanser kemoterapötikleri arasında en çok önem taşıyan, çok sayıda kanser türü için kullanılan bir antikanser ilaçtır.

Ancak paklitakselin doz kısıtlayan en önemli yan etkisi, nöropati ile bu nöropatiye eşlik eden nöropatik ağrı sendromu ve miyelosüpresyondur.<sup>3, 4</sup> Paklitakselle oluşan nöropatinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber mikrotübül stabilizasyonuna bağlı olarak gelişen aksonal taşımadaki bozukluklar<sup>5</sup> ve mitokondriyel disfonksiyonun<sup>6</sup>

nöropatiye sebep olduğu tahmin edilmektedir. Normalde paklitakselin indüklediği nöropatik semptomlar, parestezi ve halsizlik ile başlar ve el ve ayaklarda ağrılar, yazı yazma ve düğme ilikleme gibi günlük yaşam hareketlerinde güçlükler, uyuşukluk ve özellikle gece ortaya çıkan denge bozukluğu ile devam etmektedir.<sup>7</sup> Diğer yandan antihistaminik ilaçlarla ilgili klinik ve hayvan verileri, antihistaminiklerin ağrı yönetiminde de etkili olabileceğini göstermektedir.<sup>8</sup> Kanseri ağrısı da dahil olmak üzere farklı ağrı modelleri kullanılarak yapılan kontrollü klinik çalışmalar, antihistaminiklerin doğrudan ve adjuvan analjezik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>8,9</sup> Difenhidramin H1 reseptör antagonisti olup, etanolamin grubu içinde yer almakta antihistaminik etkisinin yanında antikolinergik ve sedatif etkilerinin olduğunda çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>10, 11</sup>

Famotidin, H2 reseptör antagonisti olup, "guanyltiazole" halkası içeren en güçlü ve uzun etkili bir ilaçtır.<sup>12</sup>

Betahistinise merkezi sinir sistemi içerisinde postsinaptik H1 agonisti iken aynı zamanda presinaptik H3 antagonistidir. Bu durum halen tam olarak açıklanamamıştır. Fakat yapılan çalışmalarda asıl etkinin histaminerjik uyarının arttığı düşüncesi kabul görmüştür.<sup>13</sup>

Antihistaminiklerin analjezik ve adjuvan etkisi için birçok etki mekanizması öne sürülmüş olsa da kesin mekanizması bilinmemektedir. Antihistaminiklerin, opioidlerin opioid reseptörüne bağlanmasını kolaylaştıracağı veya merkezi bir analjezik olarak işlev görebilecek siklik GMP salınımını artıracığı tahmin edilmektedir.<sup>14, 15</sup> Bu çalışmada H1, H2, H3 reseptörlerine antagonist etkileri olan ilaçlar Difenhidramin, Famotidin, Betahistin'in paklitakselle oluşturulan nöropatik ağrıdaki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada ilaçlar analjezik olarak kullanılmış ve deney hayvanlarında paklitakselin oluşturduğu hiperaleji ve allodiniyi düzelttiği ortaya konmuştur.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser, mutasyona uğramış hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi çoğalması, bununla birlikte diğer doku ve organlara yayılması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>16-18</sup> Başka bir deyişle kanser normalde ölmesi gereken hücrelerin yaşamaya devam etmesi ile karakterize olan ve vücudun herhangi bir organında başlayabilen ve her yaşta insanı etkileyebilen bir hastalıktır.<sup>17</sup>

### 2.2. Kanser Tedavisi ve Antikanser İlaçlar

Kanser vakalarının çoğalmasıyla beraber, kanserde izlem ve tedavi metodları da gelişmektedir. Kanserın vücudun geri kalanına zarar vermeden yani, sıfıra yakın olumsuz etkilerle tedavi edilmesi, tamamen yok edilmesi, tedavinin asıl ve ideal amacıdır. Kanser, kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, hormonal terapi ve yeni tedavi yöntemleri olan monoklonal antikor tedavisi gibi immünoterapi ve gen tedavisi ile tedavi edilebilir.<sup>18, 19</sup> Tedavi yöntemi, tümörün yerine ve derecesine, hastalığın evresine ve ayrıca hastanın genel durumuna (performans durumu) bağlıdır. Bazı deneysel kanser tedavileri de geliştirilme aşamasındadır.<sup>19</sup>

Vücutta bütün organlar, ihtiyaç halinde yenilerini oluşturmak üzere bölünen hücrelerden oluşmaktadırlar. Eğer hücreler ihtiyaç olmadığı halde bölünürlerse, tümör adında bir doku kitlesi ortaya çıkar. Tümörler, kanseröz özellikte malign karakterli ya da hayatı tehdit etmeyen benign karakterli olarak tanımlanır. Malign tümörler, etrafındaki doku ya da organları istila ederek ölümle sonuçlanacak zararlar verebilmektedirler.<sup>17</sup>

Benign tümörler ise metastaz oluşumuna neden olmayan sınırlı büyüme potansiyeline sahip olan iyi huylu tümörlerdir.<sup>20, 21</sup>

Kanser cerrahisi, daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi için birçok tanı ve tedavi yöntemi kullanılarak hızlı bir şekilde gelişmektedir. Cerrahi girişimler tek başına

kullanılan diğ er tedavi y ontemleri arasında birçok kanserin tedavisinde   nc l yerini korumaktadır.<sup>22</sup>  oğ u solid neoplazilerin tedavisindeki en etkili tedavi y ontemi olmakla beraber genellikle tümörlerde en iyi sağaltım şansını sağlar.<sup>23</sup>

Cerrahi tedavi, gelişen kanseri engellemeyi hedefleyerek profilaktik olarak, dokudan bir parça alıp (biyopsi) tanı konmasında ve metastaz olmayan durumlarda kanserli dokunun v ucuttan çıkarılmasında çok sıklıkla kullanılmaktadır. Diğ er dokulara hasar vermeden kitleyi çıkarmanın mümkün olmadığı durumlarda cerrah kitlenin bir parçasını çıkartarak işleme devam etmeden önce kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin k    lt lmesini tercih edebilir.<sup>16</sup>

Radyoterapi, iyonizan ışın ya da atom partiküllerinin kullanıldığı bir tedavi y ontemidir. Radyoterapi temel hedefi çevredeki sağlam dokuya minimum zararla, ölçülmüş radyasyon dozunun, belirlenmiş kitle volümüne verilmesidir ve böylece tümörü tamamen ortadan yok etmektir.<sup>21, 24, 25</sup>

 mm n sistem, t m rl  hücre, patojenler, ksenobiyotikler gibi yabancı madde olarak tanımlanan maddeleri tanıyarak v ucuttan elimine etme rolü üstlenen bir savunma sistemidir. Bu sistem antijen-antikor ilişkisine dayalı olarak görevini yapar. Normal şartlarda immün sistem, yaşam boyunca oluşan kanser hücrelerini tespit ederek ortadan kaldırarak, kanser oluşumu engeller; fakat immün sistemdeki geçici bir duraksama ya da zayıflık kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçarak çoğalmalarına ve tümör oluşumuna neden olurlar.<sup>26</sup>

 mm noterapi esasen, hastalara sitokin (interferon, interlökin-2) ve antikorları içeren immün sistem proteinlerinin birlikte verilerek hastanın kendi anti-tümör yanıtını uyarmasını hedefler. Radyasyon ve kemoterapi tedavisinin aksine immün yanıtın son derece spesifik olması sonucu hastaya zarar vermeden seçici olarak tümörün yok edilmesi amaçlanmaktadır.<sup>27</sup>

Yeni bir tedavi yöntemi olan gen tedavisi, “mevcut hastalığa neden olan gen bozukluğunun tedavisi amaçlanarak belli bir DNA’nın başka bir hücreye taşınması” şeklinde tanımlanabilir.<sup>28</sup>

Gen tedavisinde amaç, karar verilen genin etkili bir şekilde hücre içine taşınması, taşınan genin etkinliğini tedavi boyunca devam ettirmesi, bu gene konakçı hücrenin yanıtının uygun şekilde olması, aynı zamanda bu genin başka bir hastalığa neden olmamasıdır. Kanser hastalığının birçok gen üzerinde bozukluk yapması ve bunların birbirleriyle ilişkisi, genetik hastalıklardaki gibi yalnızca bir geni ilgilendiren bozukluğun olmaması, aslında bu tedavinin önündeki en önemli sıkıntılardan biridir.<sup>29</sup>

Kemoterapi ise hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen sentetik veya doğal kimyasallar, biyolojik ajanlar veya hormonlarla yapılan tedavi yöntemidir.<sup>30</sup> Kemoterapi ilaçları, antibakteriyal ilaçların bakterileri öldürdüğü gibi kanser hücrelerini ortadan yok etmeyi hedefler. Ancak, bu ilaçların kanser hücresine karşı olan seçiciliği, antibiyotiklerin bakteri hücresine karşı olan seçiciliğinden daha azdır.<sup>31</sup> Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında nitelik açısından çok fark yoktur. Bu nedenle vücutta çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı bir şekilde çoğalmakta olan bağırsak ve ağız mukozası hücreleri, kemik iliği hücreleri, testis epitelyumu, saç folikülleri, fetüs ve embriyo hücreleri gibi normal hücrelerinde gelişip çoğalmasını engeller. Bu nedenle çoğu kanser ilacının normal hücre ve kan dokusu üzerine de yan etkileri vardır.<sup>32, 33</sup>

Kemoterapötik ilaçlar etkilerine göre hücre siklusuna özgün ilaçlar ve hücre siklusuna özgün olmayan ilaçlar olarak iki grupta araştırılmaktadır.

**Tablo 2.1.** Antikanser ilaçlar

| <b>Hücre siklusuna özgün antikanser ilaçlar</b>                               | <b>Hücre siklusuna özgün olmayan antikanser ilaçlar</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Antimetabolitler (S fazı)</b>                                              | <b>Alkilleyici ajanlar</b>                              |
| Fludarabin                                                                    | Busülfan                                                |
| 6-Merkaptopürin (6-MP)                                                        | Bendamustin                                             |
| Klofarabin                                                                    | Altretamin                                              |
| Metotreksat (MTX)                                                             | Lomustin                                                |
| Kapesitabin                                                                   | Klorambusil                                             |
| 5-Fluorourasil (5-FU)                                                         | Siklofosfamid                                           |
| Gemsitabin                                                                    | Melfalan                                                |
| Kladribin                                                                     | Karmustin                                               |
| Sitarabin (ara-C)                                                             | Mekloreタミン                                              |
| 6-Tioguanin (6-TG)                                                            | Dakarbazin                                              |
| <b>Epidofilotoksin ((topoizomera z II) inhibitörü) (G<sub>2</sub>-S Fazı)</b> | <b>Antrasiklinler</b>                                   |
| Tiotepa                                                                       | Daunorubisin                                            |
| Etopozit                                                                      | Doksorubisin                                            |
| <b>Taksanlar (M fazı)</b>                                                     | Epirubisin                                              |
| Albumine-bağı lı paklitaksel                                                  | Idarubiin                                               |
| Doksitaksel                                                                   | <b>Platin analogları</b>                                |
| Paklitaksel                                                                   | Karboplatin                                             |
| <b>Vinka alkaloidleri (M Fazı)</b>                                            | Sisplatin                                               |
| <b>Vinblastin</b>                                                             | <b>Kamptotesinler (topoizomera z I inhibitörleri)</b>   |
| Vinkristin                                                                    | Irinotekan                                              |
| Vinorelbin                                                                    | Topotekan                                               |
| <b>Antimikrotübül inhibitörü (M Fazı)</b>                                     |                                                         |
| İksabepilon                                                                   |                                                         |
| <b>Antitümör antibiyotikleri (G<sub>2</sub>-M Fazı)</b>                       |                                                         |
| Bleomisin                                                                     |                                                         |

### 2.3. Ağrı

İnsan var olduğundan beri ağrıyla mücadele etmiştir. İnsanlar, hayatın bir parçası olan ağrının nedenlerini, etkilerini araştırmıştır. Bu araştırma konusunda ilklerden olan Aristoteles ağrıyı tarif ederken keyif bozan bir his olarak ifade etmiştir. Spesifik olarak orta çağ dönemlerinde ağrının kişinin günahları için tanrının vermiş olduğu bir ceza

olduğuna inanılırdı. 1664 yılında Descartes “zararlı uyarının doğrudan sensöryal nöronu uyararak ağrı oluşumuna sebep olduğu yönündeki özel bir sistemin varlığı” tanımını ortaya atarak bu konudaki çalışmalara ışık tutmuş. Melzack ve Wall (1965 yılında) yapmış oldukları çalışmalarda Kapı Kontrol Teorisini öne sürerek ağrının literatürde daha kapsamlı şekilde yer tutmasını sağlamışlar ve bu yönde yapılan çalışmalara öncülük etmişlerdir.<sup>34-37</sup>

Ağrı kelimesi köken bakımından incelendiğinde Latince poena (ceza, işkence) kelimesinden gelmektedir. Genel bir tanımla ise ağrı, “hastalık, bedensel yaralanma veya organik bozukluğa bağlı rahatsızlık verici bir duygu” olarak tanımlanabilir.<sup>38,41</sup> Nesnel olmayan ağrının birçok tanımı yapılmış olmakla beraber Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi tarafından yapılan ve dünya genelinde kabul gören tanımlamada; ağrı; vücut içerisinde bir bölgeden bir doku hasarının eşlik ettiği ya da etmediği, insanın geçmiş öğrenimlerinden elde ettiği ilksel protektif bilgileri ile alakalı olarak hissedilen, insanı rahatsız eden duyusal bir davranış şekli olarak ifade edilmektedir.<sup>39, 40</sup>

### **2.3.1. Ağrı Sınıflandırması**

Ağrı değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlar; nörofizyolojik mekanizmalara göre (somatik, visseral, nosiseptif, nöropatik, psikojenik), başlama süresine göre (akut, kronik) ve etiyolojisine göre (artrit ağrısı, orak hücreli kansızlıkla ilişkili ağrı, kanser ağrısı) olabilir.

Somatik ağrı; nosiseptörler aracılığıyla somatik sinir liflerinin uyarılması sonucu cilt, kas ya da kemikte lokalize olarak hissedilen ağrıdır. Batıcı, zonklayıcı veya bası tarzında kendini gösterir.

Visseral ağrı, iç organlarda meydana gelen doku hasarı sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Ağrı sızlama ve zonklama olarak kendini gösterir.<sup>41</sup>

Çoğunlukla bağ dokusu, deri, kas ve iç organlarda bulunan ağrı reseptörlerinin uyarılması ile kendini gösteren doku harabiyetine bağlı oluşan ağrıya nosiseptif ağrı denir. Bu tür ağrıların tedavisinde opioidler, santral ve periferik etkili analjezikler kullanılır.<sup>42, 43</sup> Somatosensöryel sistemde bir lezyon veya hastalığın sonucu ile ortaya çıkan ve uyarı iletiminde normal ileti şeklinin bozulması sonucu meydana gelen ağrıya nöropatik ağrı denir. Nöropatik ağrı daha çok antikonvülzanlar, lokal anestezipler veya trisiklik antidepresan ilaçlara yanıt verirler.<sup>44</sup>

Nörofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan bir diğer ağrı çeşidinde psikojenik ağrıdır. Psikojenik ağrı yapısal ve fonksiyonel herhangi bir sebep olmadan ortaya çıkar ve ağrı kaynağının oluşturduğu ağrıdan daha şiddetli hissedilir.<sup>45</sup>

Vücut içerisinde kendisine zarar veren bir olgunun olduğunu göstermekte olan akut ağrı, daima nosiseptif özellik göstermekte olan bir semptomdur.<sup>46, 47</sup> Akut ağrı söz konusu belirtiler; sıklıkla doku hasarı ve yaralanmadır. Bu durum huzursuzluk, kaygı ve korku duygusuyla beraber olabilir. Bu ağrı, uygun tedaviyle ortadan kaldırılabilir.<sup>48</sup> Ameliyat sonrası ağrıları, diş çekiminden sonra hissedilen ağrılar, tahmin edilen akut ağrı olarak adlandırılırken, çeşitli kırık, yanık ve travma sonrası görülen ağrılar, tahmin etmediğimiz akut ağrı olarak tanımlanır.<sup>49-51</sup> Kronik ağrı uzun süre tedavi gerektiren ağrıdır.<sup>52</sup> Kronik ağrı, kanser hastalığı, kas iskelet sistemi bozuklukları, periferik sinir, sinir kökleri, arka kök gangliyon bozuklukları (fantom ekstremité ağrısı, post herpetik nervalji) ve merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları (multiple skleroz, inme, spinal kord hasarı) gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır.<sup>53</sup> Ancak uzun süren tedavi sonrası geçmeyen ağrılarda tedavi öncesi psikolojik değerlendirme gerekli olabilir.<sup>54</sup>

Kanser ağrısı tüm kanser hastalarında görülmekle birlikte ileri derece kanser hastalarının %90'ında görülmektedir. Kanser ağrısı hastayı en çok sıkıntıya sokan, ızdırap veren ve yaşam kalitesini azaltan karmaşık bir deneyim olarak tanımlanmaktadır.<sup>55, 56</sup>

Postherpetik nevralji herpes zoster enfeksiyonlu hastaların %10'luk bir kısmında ortaya çıkan, tedaviye direnç gösteren, psikolojik bozukluklara sebep olan ve uzun yıllar sürebilen kronik bir ağrıdır.<sup>57</sup>

Artrit ağrısı otoimmün sistemin bozukluğunda kaynaklanan eklemlerde ağrı, şişlik ve fonksiyon kaybına neden olan iltihabi bir hastalıktır.<sup>58</sup>

Orak hücreli anemiye bağlı ağrıda da hasta akut vazo-oklüziv ağrılı krizler yaşar. Ağrı tanısı konan hasta ağrıyan bölgede hassasiyet, ödem, ateş ve lökositoz gibi belirtiler gösterir.<sup>59, 60</sup>

### **2.3.1.1.Ağrı Yolağı**

Nosiseptörler, ağrı mekanizmasının oluşmasında rol oynayan, miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A delta liflerinin distal uçlarında bulunan, serbest sinir uçlarıdır. Bu liflerden birincisi miyelinli termal ve mekanik uyarıları taşıyan, (12-30) m/s iletim hızıyla (2-5 mm) büyüklüğünde Aδ liflerdir. İkinci ise termal ve mekanik uyarılarla beraber kimyasal uyarıları da taşıyan, miyelinsiz (0.5-2 m/s) iletim hızıyla ve ince (0,4-1,2 mm) C polimodal liflerdir. Hızlı ve orta derecedeki ağrı impulslarını taşıyan birincil aferent nöronlarla substantia jelatinosadaki ikincil aferent nöronlar arasında sinyal transmisyonu sağlayan nörotransmitter glutamattır. Yavaş ve yüksek şiddetli ağrılarda ise substansia P olduğu düşünülmektedir.<sup>61-65</sup>

Glutamat ve substansia P nörotransmitterleri aracılığıyla birincil aferent liflerle sinaps yapan ikincil aferent liflere iletilen ağrılı uyaran ikincil aferent liflerle korteks, talamus ve beyin sapında ağrı ile ilişkili bölümlere iletilir ve bu bölgelerde ağrının algılanması gerçekleşir.<sup>62-65</sup> Ağrının ayırt edilmesi, doğru ve anlamlı yorumlanması korteksin varlığı ile ilişkilidir.<sup>66</sup> Ağrı ile ilgili en çok kabul edilen teorilerden Melzack ve Wall'un "Kapı Kontrol Teorisi" ağrının omurilikte kontrol edildiği fikrini ortaya koymuştur. Bu teoriye göre A ve C lifleri ile alınan uyarıların değiştirilmesi ve

düzenlenmesi substantia gelatinosa hücrelerinin aracılığı ile olmaktadır. Aferent liflerle omuriliğin V. laminasındaki T hücrelerine (transmisyon hücreleri) gelen sinir impulsu, arka boynuzun II ve III. laminasında bulunan substantiya gelatinosa hücreleri aracılığıyla organize edilir. Substantia gelatinosa hücreleri, uyarıların geçişini (i) presinaptik olarak, A $\delta$  ve C lifi aksonlarında impulsu bloke etmek ya da, (ii) postsinaptik olarak; kimyasal transmitter salıverilmesini engelleyerek ve gelen eksitator impulsların algılanma miktarını değiştirmek suretiyle iki yolla etkiler. Kapı mekanizması esas olarak geniş çaplı A $\alpha$  ve A $\beta$  liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Kalın liflerin stimülasyonu, substantiya gelatinosa hücrelerini uyarak T hücrelerine uyarı geçişini önler. İnce liflerin stimüle etmesi ise substantiya gelatinosa hücrelerini engelleyerek T hücrelerine uyarı geçişini artırır. Kapı kontrol teorisi, klinik olarak ağrının giderilmesinde kullanılır. Masajla derinin ovulması, sıcak ve soğuk uygulama, tedavi edici dokunma ve akupunktur gibi yöntemlerle ağrı giderilebilir.<sup>67</sup>

#### **2.3.1.2. Nöropatik Ağrı**

Periferik veya santral sinir sistemi hasarıyla kendini gösteren, travma ya da metabolik hastalıklar neticesinde ortaya çıkabilen ve fonksiyon bakımından ya da histopatolojik açıdan bir farklılaşma sonucunda hissedilen, nörojenik dokulardaki ağrı çeşididir. Bu ağrı çeşidini diğerlerinden ayıran en önemli özellik devamlı olarak nosiseptif uyarının söz konusu olmasıdır.<sup>68</sup> Çevresel sinirler zarar görmüşse nöralji, beyinde hasar varsa santral ağrı, spinal kanal anormalliklerinde deafferantasyon ağrısı olarak tanımlanır. Bu ağrı çeşidinde ağrının algılandığı bölüm duyuşal bozukluğun olduğu bölgedir. Nöropatik ağrı kısa aralıklı ve batıcı tarzda bir ağrı çeşididir. Sinir dokusunda oluşan harabiyet sonucunda, normal şartlarda ağrılı olmayan uyarıların da ağrıya sebebiyet vermesi durumudur. Eğer bu uyarılar tekrarlayan şekilde olursa, bu etki ağrının artmasına yol açmaktadır. Doku hasarına sebebiyet veren patolojinin devam

etmesi durumunda da ağrı görülebilir. Bu noktada bazı hisler meydana gelmektedir. Bunlar; hoş gitmeyen uyuşukluk, yangı, elektrik çarpma ve karıncalanma gibi hislerdir. Bu etkilerle birlikte gelişebilecek olan ağrı, nöronal tahribatın hemen ardından oluşmamakla birlikte, belli bir süre sonra ortaya çıkabilir.<sup>68, 69</sup>

### **2.3.1.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri**

Çevresel yada merkezi sinir sistemi kaynaklı, bu bölgelerin herhangi birinde meydana gelmiş olan dejenerasyon, işlev bozukluğu, uyarılabilirlikte değişim ile alakalı ağrılara nöropatik ağrılar denilmektedir.<sup>70</sup>

Nöropatik ağrının nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

- **Periferde oluşan nedenler**

Cerrahi müdahaleler

Travma sonucu oluşabilen nedenler

Metabolik bozukluklar

Enfeksiyonlar

Malignite

Toksin

İlaç

Alkol

Yetersiz beslenme

- **Santralde oluşan nedenler**

İnme

Spinal kord lezyonları

Multipl skleroz

Tümörler

#### 2.3.1.4. Nöropatik Ağrı'da Tanı

Nöropatik ağrıda en önemli unsur doğru bir tanı konulması ve buna bağlı olarak da tedavinin uygulanması olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun içerisinde tanı için en önemli kısım ise, ağrıyı artıran ve azaltan nedenleri, ağrının kuvvetini, nerede ve ne sürede olduğunu ve hem fiziksel hemde psikolojik olarak maluliyeti belirlemektir. Tanıda, ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli rol oynar.

Nöropatik ağrı ile birlikte baş gösteren öncelikli semptomlar şu şekildedir:

Hiperaljezi: Ağrılı olan uyarının karşılığında verilen yanıtın yükselmesidir.

Allodini: Normal bir durumda ağrılı olmayan uyarının ağrıya sebebiyet vermesidir.

Hiperestezi: Bir uyarana karşı anormal ve aşırı derecede duyarlı olma durumudur.

Hipoestezi: Duyarlılığın spesiyal olan duyular haricinde herhangi bir uyarın karşısında azalmasıdır.

Dizestezi: Anormal bir durum olan dizestezi, uyarın ya da kendiliğinde ortaya çıkan normal olmayan bir duyudur.

Parestezi: Hoş olmayan bir duyuy olan parestezi, bir uyarı ya da kendiliğinden ortaya çıkar.

Hiperpati: Cevabın tekrar eden uyarınlara karşı eşğin düşerek artmasıdır.

Nöropatik kökenli ağrısı olan ve tedavi aşamasında bulunan hastanın muayenesinde tüm somatosensoryal yapıların ayrıntılı ve detaylı incelenmesinin yapılması gereklidir.

Klinik muayene duyuy testinde yapılması gerekenler şu şekilde sıralanabilir; dokunma (iplik, pamuk ya da bir fırça yardımıyla yapılmakta), mekanik olarak gerçekleştirilen pinprick testive sıcak soğuk testleridir. Cilt ısısı muayenede mutlak surette ölçülmelidir. Cilt ısısında meydana gelebilen değişiklikler ağrıya bağlı olan disotonomiyi

gösterebilmektedir. Yine muayene edilmesi mutlak surette gereken renkte meydana gelen değişiklikler, ödem, terlemede bozukluk, derideki atrofi tırnaklarda meydana gelebilen değişiklikler ağrının değerlendirilmesinde unutulmamalıdır.

Disotonomi için oluşabilecek sonuçlar sempatik ve sempatik olmayan ağrılarda gözlemlenebilmektedir. LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi) ağrı ölçeği, uygulanabilecek olan bu basit testte nosiseptif ağrı ile nöropatik ağrının ayırtışhisinde, pratik şekilde hastaya yapılabilmektedir.<sup>71, 72</sup>

Taktil ve vibratör duyu, nosiseptif/non-nosiseptif duyu, termal duyu, basınç duyusu eşik değerlerini kantitatif olarak belirlemek üzere yeni metotlar geliştirilmiştir. Yatak başında uygulanan değerlendirme yöntemleri yetersizkaldığında QST (Quantitative Sensory Testing; kantitatif olarak duysal test) uygulaması gerekmektedir. Dikkat edilerek yapılan bir muayene sonucu sensöryel bozuklukların dağılımı ortaya konulabilmektedir. Özellikle istirahat durumundayken, sinir veya kök hasarına bağlı ağrılar her zaman ortaya çıkma potansiyeli olduğundan, ağrıyı tetikleyici manevralar yapılmalıdır.

Uygulanmakta olan özel tesler arasında, motor sinir ileti incelemeleri (sinir ileti hızlarının ölçümü, BKAP -Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli- amplitüdlerinin ölçümü) ve bu yöntemden daha da klasik olarak uygulanmakta olan elektromiyografi (EMG) sayılabilir. Mikronörografi yöntemi son yıllarda geliştirilmiş olan tek duysal liflerden doğan ektopik impulsların varlığını saptanmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte kalın miyelinli sensöryel liflerin sinir ileti hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdünün ölçülmesi de yine burada sayacağımız önemli yöntemlerdir.

Özellikle son yapılan çalışmalarda deriden alınan biyopsi örnekleri kullanılarak miyelinsiz ve ince miyelinli periferik sinir liflerinin tetkik edilmesi önerilmektedir.

### **2.3.1.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi**

Ağrı nöropatik kaynaklı olursa, tedavisinin de zor olacağı bir gerçektir. Bu konudaki olguyu anlamak, nöropatik ağrının patofizyolojisini daha iyi bilmek ve yeterli bir tedavi sağlamak amacıyla son dönemde çok çeşitli hayvan modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar yeni uygulanabilecek tedavi çeşitlerini de gündeme taşımıştır. Ne yazık ki mekanizmanın detaylı olarak anlaşılması tedavi başarısını artırmamıştır. Nöropatik ağrının tedavisinde trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar, lokal anestezikler, opioidler gibi farklı ilaçların yanı sıra TENS (Transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu) ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel metotlar da kullanılmaktadır.<sup>73</sup>

Daha uygun bir tedavi bulabilmek amacıyla, yapılan çalışmalardan elde edilen veriler eşliğinde denemeler yapılmaktadır. Geçmişten günümüze yapılan çalışmalara bakıldığında hastanın durumuna bakılarak nonspesifik tedaviler üzerinde durulduğu ve çoğu kez;

- Diyabetik nöropati: antikonvülzanlar, antidepresanlar;
- Postherpetik nevralji: antidepresanlar, antikonvülzanlar, kapsaisin, topikal lidokain opioidler;
- Trigeminal nevralji: antikonvülzanlar;
- Nöropatik kanser ağrısı: antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioidler;
- Bu şekilde ilaçlar tercih edilmektedir.<sup>73</sup>

### **2.3.1.6. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri**

İdeal bir model, her seferinde tekrarlanabilir olmalı ve allodini, hiperaljezi ve belli bir süre devam eden spontan ağrı gibi algılama eksiklikleri ile sonuçlanmalıdır.<sup>74,75</sup> Böylece hayvanlarda duyu anormallikleri oluşturarak, insanlarda görülen birçok fizyopatolojik durumu farmakoterapi açısından değerlendirebilecek modeller kurulabilir.

İlacı Bağlı Nöropati Modelleri incelenecek olursa;

Vinkristin kaynaklı nöropati modeli: Nörotoksisite gelişimine neden olan patojenik mekanizmaların anlaşılması ve kemoterapötik ajanlara bağlı elektrofizyolojik ve histopatolojik değişimlerin gösterilmesi için, farklı hayvan modelleriyle vinkristine bağlı nöropati oluşturulmuştur<sup>74</sup>.

Sisplatine Bağlı Nöropati Modeli: Koning ve arkadaşları sıçanlarda sisplatine bağlı nöropati gelişimi üzerinde çalıştılar fakat nörotoksisite gelişmeden önce nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle, sisplatine bağlı periferik nöropati hayvan modeli geliştirmek çok zor olmuştur. Ayrıca nöropatinin böbrek yetmezliğine sekonder mi yoksa direkt sisplatin etkisine bağlı mı oluştuğunu ayırt etmek de güç olmuştur. Bu zorluk, hidrasyona dikkate dilmesi sonucu azalmıştır<sup>74</sup>.

Hastalık Kaynaklı Nöropati Modellerinde ise:

HIV ile indüklenen nöropati modeli: AIDS hastalarının yaklaşık %30'unda görülen distal simetrik polinöropati, ağırlı duyuşsal anomalilerle karakterizedir.<sup>74</sup>

Herpes sonrası nevralji modeli: Viral bir enfeksiyon olan *Herpes zoster* hastalarının büyük çoğunluğunda akut olan bir ağrının da beraberinde olduğu bir enfeksiyon çeşididir. Özellikle hastaların bir kısmında postherpetik nevralji oluşması sonucunda ağrı devam etmektedir. Postherpetik nevralji, kronik etkili periferik bir ağrı sendromudur.<sup>74</sup>

Diyabet kaynaklı nöropati modeli: En yaygın kullanılan model pankreatik beta hücrelerine toksik olan streptozotosin ve alloxan verilmesi sonucu oluşturulan modellerdir.

Diyabetik nöropatinin ilerleyen kademelerinde, sinir tutulması kaynaklı ağrının eşlik ettiği hissizlik ve uyuşmanın başladığı görülmektedir.<sup>76, 77</sup>

Diyabetik sinir ağrılarının ortaya çıkması hastanın yaşamını çok ciddi şekilde etkilemektedir. Bu ortaya çıkan ağrılarının bir sonucu olarak kişi uyumakta ve uykuya dalmakta güçlük çeker hale gelmektedir. Bu durumun ilerlemesi halinde uyumakta güçlük çeken hasta, tamamıyla uykudan mahrum bir hal alabilmektedir.

#### Anti-Kanser Ajanlara Bağlı Nöropati Modelleri;

Kanser ağrısı modelleri: Kanser hastaları için son evrede kanser ağrısı ciddi bir sorundur ve kanser ağrısının mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Kemik kanser ağrısı, nöropatik kanser ağrısı ve cilt kanser ağrısı dâhil olmak üzere birçok kanser ağrısı hayvan modeli tanımlanmıştır. Bu modeller kanser ağrısının inflamatuvar, nöropatik ve tümörijenik bileşenleri olduğunu düşündüren farklı farmakolojik ve nörokimyasal yönlerini ortaya koymuştur.<sup>74</sup>

Kemik kanseri ağrı modelleri: Kanser vakalarında devam eden ağrılarının en önemli nedeni kemiklerin kanser hücreleri tarafından sarılmış olmasıdır. Genellikle akciğer, prostat, böbrek, troid tümörlerinde ağrının görüldüğü tespit edilmiştir. Bu tarz ağrı devamlılığı olan ve hareket sonucu artış gösteren bir tarzdadır. Hastalar ağrılarını tarif ederken derin bıçak batması, sızlayıcı ve künt bir ağrı olarak ifade ederler. Yine hareket halinde kasların kasılması durumunda kasların çekilmesisonucu kramp ağrıları da meydana gelebilir.

Periferik Sinir Hasarı Modelleri; 1970'lerin sonuna kadar, analjezikleri preklinik olarak değerlendirmek için kullanılabilecek testler, yalnızca tail flick ve hot plate testleriydi. Ancak, birçok klinik ağrı durumunda, spontan ağrı ve ağrısız uyaranlara karşı aşırı duyarlılık bildirilmektedir. Fakat eski modeller sadece akut nosiseptif ağrı, kronik ağrı ve aşırı duyarlılık değişikliklerini değerlendirmek için çok azveriye sahiptir. 1970'lerde Wall ve arkadaşları periferik sinir hasarlanması yaparak kronik ağrı modeli

geliştirdiler ve böylece kronik ağrının patofizyolojik mekanizmalarını anlamada önemli bir katkı sağlamış oldular.<sup>78</sup>

Aksotomi modeli (tam siyatik sinir transeksiyonu; nöroma modeli): Bu hayvanlardaki en eski nöropatik ağrı modelidir.<sup>79</sup>

Kronik konstriktif hasar modeli: Bennett ve Xie, nöropatik ağrının en yaygın kullanılan modellerinden biri olan sıçanlarda siyatik sinirin kronik konstriktif hasarı sonucu oluşan periferik mononöropati modeli geliştirmişlerdir.<sup>80</sup>

Parsiyel siyatik sinir ligasyon (bağlanması) modeli: Bu model nöropatide en sık tercih edilen modellerden biri olup Seltzer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.<sup>81</sup>

Spinal sinir ligasyon modeli: Kim ve Chung spinal sinir ligasyonu ile periferik mononöropati için yeni bir deney modeli geliştirmişlerdir.<sup>82</sup>

Korunmuş sinir hasarı modeli: Bu model Decosterd ve Woolf tarafından geliştirilen yeni bir nöropatik ağrı modelidir.<sup>83</sup>

Tibial ve sural sinir transeksiyonu modeli: Tibial ve sural sinir transeksiyonu Lee ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir nöropatik ağrı modelidir.<sup>84</sup>

Siyatik kriyonektoz modeli: Bu model periferik nöropati için ilginç bir modeldir çünkü herhangi bir bağlama ya da sinir kesisi gerçekleştirilmez. Bunun yerine sinir hasarı oluşturmak için siyatik sinir dondurulur.<sup>63</sup>

Antikanser ilaçlarla oluşan ağrılı nöropatiler; Malign kanserler yaşamı tehdit eden ve çoğu kez hastanın hayatını kaybetmesine sebep olan vücudun kalıtsal yapılanma planından bağımsız olarak çoğalan, yüksek proliferatif indeksli, sağlıklı dokuları kaplayarak bu dokularda metastaz eğilimi gösteren hücrelerden oluşan, doku kitleleriyle belirgin hastalıklardır. Günümüzde bu hastalıklar antikanser ilaçlar yardımıyla belirli ölçüde tedavi edilebilmekte ve en azından hastanın hayat kalitesi ve hayat süresi belirli oranda artırılabilir. Özellikle antikanser ajanlarla beraber radyoterapinin ve

cerrahinin birlikte uygulanması ile kanserli hastalarda 1960’larda %39 olan beş yıllık sağkalım oranı, 90’lı yıllarda %70’lere ulaşmıştır. Antikanser tedavide hedef hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeden kanserli hücrelerin çoğalmasını önlemek veya mümkünse onları tamamen yok etmektir. Ancak sağlıklı vücut hücreleri ile kanserli hücrelerin birbirine birçok yönden benzemesi antikanser ilaçların seçiciliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Antikanser ilaçlar, kanserli hücrelerin yanında yüksek proliferasyon indeksine sahip sağlıklı vücut hücrelerini de (kök hücreleri, kıl folikül hücreleri, kemik iliği, barsak epiteli vb.) etkilemektedir. Aynı zamanda bu ilaçlar proliferatif indeksi düşük olan, karaciğer, böbrek ve sinir hücrelerini de etkileyebilmektedirler. Genel olarak antikanser ilaçların yan tesirleri dokular üzerindeki antiproliferatif etkilerine bağlı olarak gelişmektedir. Örneğin; immün sistem hücrelerinin yetersizliği hastanın infeksiyonlara hassasiyetini artırmakta ve kemik iliği depresyonuna bağlı olarak kan tablosu bozulmaktadır (trombositopeni, nötropeni, anemi). Hamilelerde bu ilaçların kullanılmasıyla muhtemel fetal malformasyonlar meydana gelmektedir.<sup>63, 85</sup> Daha önce de değinildiği gibi antikanser ilaçlar proliferatif indeksi yüksek olan hücrelerin yanında proliferasyonun belirgin olmadığı hücreleri de etkileyebilmektedir. Örneğin, sinirlerin antikanser ajanlardan (özellikle sisplatin, paklitaksel ve vinkristin gibi) etkilenmesi ile ağrı duyusunun doğru algılanamamasına yol açan sinir harabiyeti gelişebilmektedir. Hasta, normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarı ile bile ağrı hisseder hale gelir ve ağrılı uyarılar nedeniyle orantısız ağrılar algılamaya başlar. İlk durum “allodini” ikincisi ise “hiperaljezi” olarak adlandırılmaktadır ve genellikle her iki durum da standart analjeziklerle tedaviye direnç göstermektedir. Onkologlar bahsedilen bu yan etkiler nedeniyle birçok vakada antikanser terapisini sonlandırmak veya ilaç dozunu azaltmak zorunda kalmaktadır. Tedavinin düşük dozlarla devam edilmesi veya tamamlanamamasıyla tümör dokusuna hem ilaca karşı direnç geliştirmesi hem de tekrar

büyüyüp hastanın hayatını tehdit etmesi için bir şans daha verilmiş olur. Bu sebeple paklitaksel, sisplatin ve vinkristin gibi ilaçlarla oluşan nöropati ve nöropatik ağrının önlenmesi veya tedavi edilmesi, bu ilaçlarla gerçekleştirilen tedavinin daha etkin hale getirilmesine ve kanserli hastaların sağkalım oranlarının artırılmasına olanak sağlayacaktır.<sup>63, 74</sup>

## **2.4. Ağrı Testleri**

### **2.4.1. Randall-Selitto Analjeziyometre Testi**

Mekanik uyaran yardımıyla ağrı eşiğini tespit etmek için kullanılır. Enflamasyon ve benzeri durumlarda hiperaljezinin geliştiğini göstermek için ideal bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Mekanik uyaran, hayvanın pençesinde metatarsal aralığa uygulanır. Bir pedal yardımıyla giderek artan oranda basınç uygulanır. Uygulamanın sonlandırılma noktası süre değil hayvanın göstereceği tepki davranışıdır. Temel yanıt vokalizasyon olarak bilinsede bu tepkinin yanında çoğu zaman ayak çekme davranışıda eşlik eder. Bu model ağrı duyarlılığın çok fazla değişmediği akut ağrı deneyleri kadar kronik ağrı, nöropati ve uzun süreli enflamasyonun eşlik ettiği hiperaljezi durumlarında da kullanılabilir. Yöntem genel olarak sağlıklı ayak ile enflamatuvar maddenin injekte edildiği ayak arasındaki farkı tespit etmeyi amaçlar. Yöntemin duyarlılığı ile ilgili şüpheler olmasına karşın, hala söz konusu deneyler için en fazla kullanılan yöntemlerden biridir.<sup>86</sup> (Şekil 2.1).



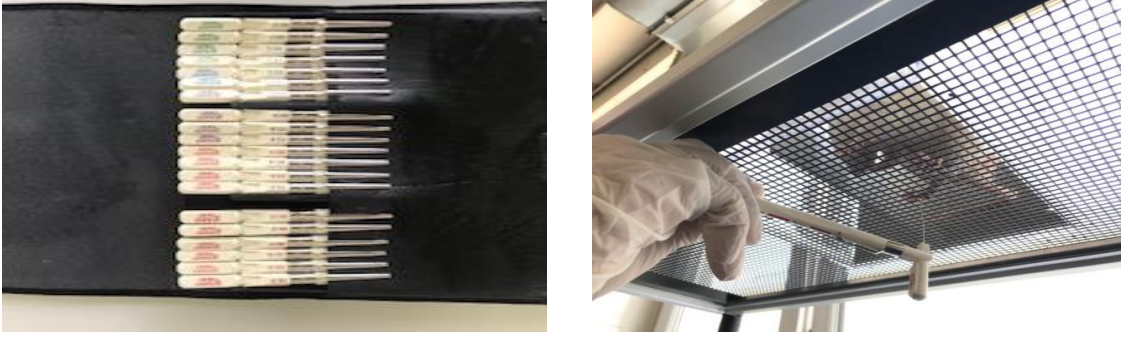
**Şekil 2.1.** Randall-Selitto analjeziyometre test ekipmanı (Ugo Basile, İtalya)

#### **2.4.2.Von Frey Testi**

Test günü, sıçanlar çekme dayanımlarını ölçmeden 15 dakika önce yükseltilmiş ağ döşemeli test kafesine yerleştirip, böylece kafes araştırma ve tımar aktivitelerinin durması ve sıçanların gevşemesini ve durmasını sağlar. Dinamik plantar Von Frey estezometresini kullanarak dokunmatik stimülatör ünitesini, filament ile birlikte arka pençenin orta-plantar yüzeyinin hemen altında, metal örgüden kaçınarak konumlandırıp ve başlat tuşuna basılır. Bu, filamenti, arka pençenin plantar yüzeyini artan bir kuvvetle mekanik olarak uyarmak için kaldırır.<sup>87</sup>

Manuel von Frey filamanları, cilde uygulandığında belirli bir kuvveti indüklemek için kalibre edilmiş bir dizi artan çapta filamenttir (Ugo Basile, İtalya) (Şekil 2.2). Daha önce tarif edildiği gibi pençe geri çekme eşiğinin ölçümü için elektronik dinamik plantar Von Frey estetik ölçüm cihazına alternatif olarak kullanılabilirler. Mekanik stimülasyon, uygulamalar arasında yaklaşık 5 dakikalık aralıklarla 3'er kez tekrarlanır, eşikleri kaydedilir ve ardından pençe çekme eşiklerinin ortalamasını hesaplanır. Bu deney her 4 günden bir tekrarlanarak veriler toplanır ve analiz edilerek anlamlılık bakımından

araştırılır. Bizim kullandığımız filamentler 4.56, 4.74, 4.93, 5.07, 5.18 g/mm<sup>2</sup>'dir (Ugo Basile, İtalya) (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Von Frey estezometresi

#### **2.4.3. Lokomotor Aktivite Testi**

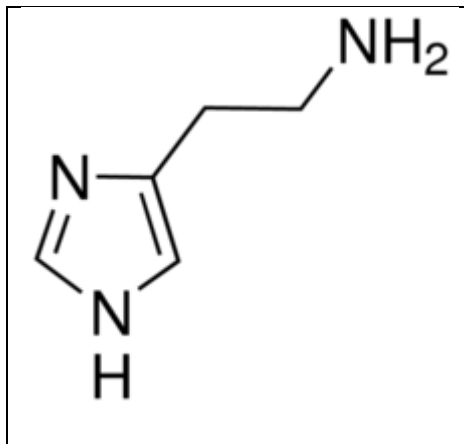
Lokomotor aktivite ölçüm sisteminin (Şekil 2.3) esası her bir kenarı üzerinde kızılötesi ışık kaynakları içeren kare şeklinde bir dörtgendir. Bu dörtgenin içine sığacak büyüklükte kare şeklinde pleksiglas bir kafes yerleştirilir. Bu kafesin boyutları çeşitli ölçülerde olabilir. Deney hayvanı kafes içinde bir hareket yaptığında karşılıklı kızılötesi sensörler arasındaki iletişimi keser ve bu deneğin yaptığı hareketin şekline göre cihaza bağlı bir kaydedici tarafından kaydedilir. Bu sistem yardımı ile hayvanların horizontal, vertikal ve ambulator aktiviteleri kaydedilebilir. Horizontal hareket, deneğin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal hareket, dikilme hareketidir ve bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımı ile algılanır. Ambulator hareket ise deneğin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir. Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının stereotipik hareketleri ve agresivitesi hakkında fikir verici özelliktedir. Her üç aktivite ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi üçünün toplamı total lokomotor aktivite olarak da ifade edilebilir. Ayrıca deneklerin agresivitesi ve anksiyeteside lokomotor aktivite ölçümleri ile değerlendirilebilir.<sup>88</sup>



**Şekil 2.3.** Lokomotor aktivite testi

## 2.5. Histamin

L-histidinden sentezlenen histaminin Kimyasal formülü 2-3H-imidazol-4-yl ethanamine,  $C_5H_9N_3$ 'dür (Şekil 3.1). Otakoidler arasında ilk olarak keşfedilen ve üzerinde çok sayıda araştırma yapılan, doğal bir mediyatördür. Histamin ilaç olarak çok fazla kullanılmamaktadır fakat birçok patolojik ve fizyolojik olaylarda önemli olduğu tespit edilmiştir. Belirli dokularda histidin'in L-histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksilenmesiyle sentezlenir. Histamin kanda bazofillerde depolanır ancak en çok mast hücrelerinde bulunmaktadır.<sup>89</sup>



**Şekil 2.4.** Histamin

### 2.5.1. Histaminin Etkileri

Histaminin alerjik hastalıkların meydana gelmesinden sorumlu ve etkisini H1, H2, H3 ve H4 reseptörleri üzerinden gösteren endojen bir habercidir. Histamin beyinde ve sinaptik nahiye de yoğun bir şekilde görülmektedir. Histamin sentezlendikten sonra sinirlerin uç kısmında depolanır.

H1 reseptörleri beyinde, çoğunlukla hipotalamusta bulunur. Histamin H1 reseptörler vasıtasıyla uykusuzluğu arttırır, iştahı azaltır. Histamin içeren nöronlar H1 ve H2 reseptörlerinin aracılığıyla ağrı algılanması, kan basınç, vücut ısı ve ADH (Antidiüretik Hormon) salımının düzenlenmesinden önemli rollerinin olduğu saptanmıştır.<sup>90</sup>

Ayrıca H1 reseptörler postkapiller venüllerde bulunduğundan dolayı bu bölgelerde kapiller permeabiliteyi arttırarak plazma sıvısı ve proteinlerin hücre dışı aralığa geçmesine ve ödem oluşmasına sebep olur.<sup>91, 92</sup>

Histamin, H1 reseptör üzerinden periferik damarlarda vazodilatasyon yaparak sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürerek refleks taşikardiye sebep olur. Ayrıca trakeobronşial düz kaslarda kontraksiyon yaparak bronkospazma neden olur.<sup>92</sup>

Bu mediyatör hücre yüzeyinde yerleşen H1 ve H2 reseptörleri yoluyla İmmün fonksiyonlarda da görev almaktadır.<sup>93,94</sup> Eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) salgılanmasını, damarların geçirgenliğini ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyesini arttırılması histamin H1 reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir.<sup>95</sup>

Histamin kalpteki etkisi H1 reseptörleri aracılığıyla atriyoventriküler nodda ileti hızını azaltırken H2 reseptörleri vasıtasıyla kalp kontraksiyonunu arttırır. Histamin H2 reseptörlerine etki ederek pariyetal hücrelerden asid salgılanmasını stimule eder. Solunum yollarında bulunan H2 reseptör etkinleşmesine bağlı düz kaslarda genişlemeye

sebebi olduğu gör÷lmektedir. Bu reseptörün diğeri fonksiyonu ise trakeobronşiyal mukozanın mukus salgısını arttırmaktır.<sup>92</sup>

H3 reseptörleri santral sinir sisteminde (beyin ve omurilik) presinaptik bölgedeki histaminerjik sinir uçlarında bulunmaktadır. Bu reseptörler periferde adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarında bulunur ve bu sinirlerden nörotransmitter salınmasını inhibe ederler. H3 reseptörlerinin stimülasyonu, sinir hücrelerinin birbiri ile iletişim sağlamasına aracılık eder. Ayrıca H3 reseptörlerin uyarılması ile irritabilite, anksiyete, panik atak gibi semptomlar ortaya çıkar.<sup>94, 96</sup>

H3 reseptör bir (Gi proteine kenetli reseptör) GPCR'dir ve histamin salınımını düzenleyen ve aynı zamanda asetilkolin, dopamin, serotonin, norepinefrin ve GABA (Gama aminobütirik asit) gibi nörotransmitterleri düzenleyen bir heteroreseptör olarak düzenlenmiş bir presinaptik otoreseptör olarak tanımlanmıştır, bu reseptör, hücre içi kalsiyum miktarını etkileyerek nörotransmitterlerin salınımını organize eder. Aktive edildiğinde, nörotransmitterlerin salınımının engellenmesine yol açan kalsiyum akışını bloke eder.<sup>97</sup> İnsan histamin H4 reseptörleri, lökosit cDNA' sından klonlanmıştır. Son zamanlarda tanımlanmış, Histaminin H4 reseptörü esasen kemik iliğı hücrelerinde ve periferik hematopoietik hücrelerde eksprese edilirler. İnsan eozinofillerinde Ca<sup>2+</sup> düzeylerini artırarak eozinofil kemotaksisini stimüle eder ve interlökin-16 üretimini artırır <sup>98, 97</sup> ayrıca H4 reseptörleri aracılığı ile kemik iliğinde myeloblastların ve promyelositlerin farklılaşmasına katkıda bulunabilir.<sup>98</sup>

Histamin reseptör agonistleri:

H1 reseptör agonistleri:

- Betahistin
- Tiyazoletilamin
- 2-fenilhistamin

- 2-metilhistamin
- 2-pridiletilamin

H2 reseptör agonistleri:

- 4-metilhistamin
- Betazol
- Amtamin
- İmpromidin

H3 reseptör agonistleri:

- İmetit
- İmmepip
- N-metilhistamin

H4 reseptör agonistleri:

- İmetit dihydrobromide
- 4-Methylhistamine dihydrochloride
- Clobenpropit dihydrobromide
- VUF 8430 dihydrobromide

### **2.5.2. Histamin Antagonistlerin Etkisi**

Histaminik antagonist ajanları hücrelerin inaktif halindeki histamin reseptörleri ile rekabet halinde olup, geri dönüşümlü olarak bu reseptörlere bağlanıp, bloke eden ilaçlardır.<sup>91, 99</sup>

Diğer bir ifadeyle bu ilaçlar histaminin farmakolojik antagonistleridir. Ancak genel kullanımda antihistaminik ifadesi en çok H1 reseptör blokajı yapan ilaçları tanımlamak için kullanılmaktadır.<sup>91, 92, 100</sup>

### 2.5.3. H1 Reseptör Antagonistleri

H1 reseptör antagonistleri yapısal olarak birçoğunun molekülünde, histaminde olduğu gibi bir etilamin grubu mevcuttur.<sup>101,99</sup>

Kimyasal yapıları açısından klasik antihistaminikler (Birinci kuşak antihistaminikler) şu şekilde sıralabilmektedir.<sup>102, 103</sup>

1- Etanolamin türevleri: Difenhidramin, doksilamin

2- Etilendiamin türevleri: Mepiramin, pirilamin

3- Alkilamin türevleri: Feniramin

4- Piperazin türevleri: Buklizin, hidroksizin, meklizin

5- Fenotiazinler: Prometazin

6- Diğerleri: Azatadin, dimetinden, siproheptadin, feniltoksolamin.

Bu grup ilaçlarda alkil grubun ve heterosiklik halka olmasından dolayı daha lipofilik özellik kazandırarak, kan-beyin bariyerini kolay geçmelerini sağlamaktadır. Bu grup ilaçlar beyinde bulunan H1 reseptörlerine bağlanarak esas yan etkileri olan sedasyona sebep olurlar.<sup>91, 99, 101</sup>

Bu ilaçların antihistaminik etkilerinin yanında alfa ( $\alpha$ )–adrenerjik, muskarinik ve serotonin reseptörleri aracılığıyla kardiyak iyon kanalları üzerine de etkilerinin olduğu öne sürülmektedir.<sup>91</sup>

İkinci kuşak antihistaminikler, H1 reseptörlerine göre daha seçici, daha lipofobik oldukları ve kan beyin bariyerini geçmemelerinden dolayı sedatif etkileri daha az olmaktadır. Bu ilaçlar etki süreleri daha uzun ve antikolinerjik etkileri çok zayıf ilaçlardır.<sup>91, 104</sup>

Bu gruptaki ilaçlar feksofenadin, mizolastin, akrivastin, azelastin, ebastin, mizolastin, desloratadin loratadin, setirizin, rupatadin ve levosetirizin sayılabilir. H1 reseptör antagonistleri ürtiker, alerjik rinit, alerjik konjuktivit, atopik dermatit ve sistemik

mastositoz gibi alerjik hastalıkların tedavisinde en önemli ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.<sup>91, 92, 99</sup> Ayrıca insomnia, taşıt tutması, parkinson hastalığı, Meniere hastalığı ve diğer vertigo tipleri, migren ve küme tipi baş ağrıları ile iştah bozukluklarının tedavisinde kullanımlarının yanında sedatif ve anksiyolitik etkilerinden de faydalanılır.<sup>105</sup>

#### **2.5.4. H2 Reseptör Antagonistleri**

H2 reseptör antagonistleri parietal hücrelerde bulunan H2 reseptörlerin yarışmalı inhibitörüdür. H2 reseptör antagonistleri temel olarak mide asidi salgısını düzenleyici etkisi vardır. Bazal asit salgısını ve yemekle uyarılmış asit post-prandial asit salgısını doza bağlı bir şekilde azaltırlar. Reseptör antagonistleri, peptik özofajit, peptik ülser, Zollinger-Ellison Sendromu ve gastrointestinal sistem kanaması gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>106</sup> H2 reseptör antagonist ilaçları kan ve kalp basıncın üzerinde çok az etkisinin olduğu bilinmektedir. Anafilaktik şok gibi ciddi kardiyovasküler vakalarda H1 ve H2 antagonistlerin birlikte kullanımı önerilmektedir.<sup>106</sup>

H2 reseptör antagonistleri, histaminin damarları genişletip beyin ödemeine sebep olmasını önleyerek patolojik durumların gelişmesini, nöronal hasarı ve nekroz oluşumunu engellerler. En bilinen H2 reseptör antagonist ilaçlar: Simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidindir. Simetidin H2 reseptör antagonist ilaçlar arasında ilk bilinen ilaçtır.<sup>107</sup>

#### **2.5.5. H3 Antagonist İlaçların Etkisi**

Beyinde hipokampus ve serebral korteks gibi bölgelerde bulunan H3 reseptörleri, histamin ve sinir iletimi salınımını kontrol eder. Bu reseptörlerin uyanıklık, bilişsel fonksiyonlar ve açlık üzerine etkileri olabilmektedir. H3 reseptör aracılığı ile epilepsi, obezite, kognitif bozukluklar, şizofreni, Alzheimer hastalığı, nöropatik ağrı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, uyku-uyanıklık bozuklukları, antipsikotiklere bağlı kilo alımı, bağımlılık gibi birçok bozuklukların tedavisine yönelik çalışmalar halen

devam etmektedir.<sup>107</sup> Beyindeki histamin salınımı, beyin korteksindeki H1 reseptörlerinin uyarılması sonucu glutamat ve asetilkolin gibi uyarıcı nörotransmitterlerin sekonder salınımını tetikler. Sonuç olarak, yatıştırıcı olan H1 antihistaminlerin aksine, H3 antagonistleri uyarıcı ve nootropik etkilere sahiptir. Bu ilaçlar Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak araştırılmaktadır.<sup>108</sup> Yapılan son çalışmalarda H3 antagonistleri özellikle epileptik vakalarda nöronal iletiyi baskılayarak nöron koruyucu etki gösterdikleri tespit edilmiştir.<sup>109</sup>

H3 reseptör antagonist ilaçlar:

Betahistin dihidroklorid: H1 reseptör agonisti ve H3 reseptör antagonist<sup>110</sup>

Tioperamid, Klobenpropit: H3 reseptör antagonist<sup>111</sup>

Klobenpropit dihidrobromid: H3 reseptör antagonist<sup>112</sup>

Siproksifan maleat, prototipik: H3 reseptör invers agonisti / antagonist<sup>113</sup>

ABT-239: H3 reseptör inverse agonisti<sup>114</sup>

Konessin: H3 reseptör antagonist<sup>115</sup>

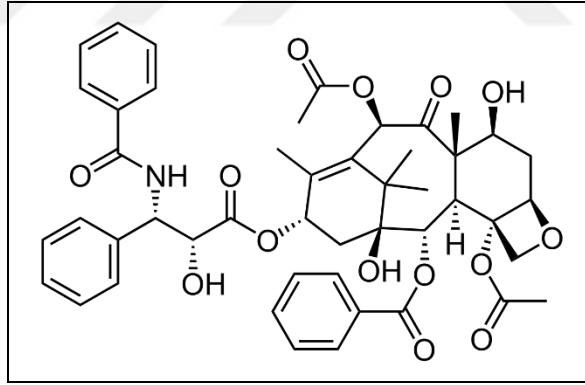
#### **2.5.6. H4 Antagonist İlaçların Etkisi**

H4 reseptörler, Merkezi Sinir Sistemi dışında, özellikle mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, dendritik hücreler ve T hücreleri dahil olmak üzere immün ve enflamatuar hücrelerde saptanan bir G-protein bağlı reseptördür.<sup>116</sup> H4 reseptör antagonistleri şu anda, alerji, enflamatuar bozukluklar, nöropatik ağrı ve kaşıntı tedavisinde potansiyel adaylar olarak yoğun araştırmaların hedefidir.<sup>117</sup> Histamine H4 reseptör antagonist ilaçlar: JNJ 7777120<sup>118</sup>, JNJ 10191584 maleat<sup>119</sup> A 98730<sup>120</sup>, A 943931 dihidroklorid<sup>121</sup>, JNJ 39758979 dihidroklorid.<sup>122</sup>

## 2.6. Kullanılan İlaçlar

### 2.6.1. Paklitaksel

Paklitaksel, *Taxus brevifolia* Nutt bitkisi kabuk kısımlarından elde edilen bir ilaçtır. Bu bitki ilk olarak 1971 yılında kuzeybatı pasifik iç bölgelerinde yetiştirilen bir türüdür. Elde edilen miktar düşük olup %0.02 olmuştur. Bunun yanında Taksan sınıfı içerisinde bulunan diğer bitkilerde de taksol içeriği tespit edilmiştir.<sup>123</sup> Taksus büyüme hızı çok yavaş olmasından, yayılım seviyesi çok düşük olan ve her bir ağaçta maddenin çok az bulunmasından ve nihayet kesilen ağaçların çevreye vermiş olduğu tahribattan ötürü, ilacın temin edilmesi için alternatif yollar aranmıştır.<sup>124</sup> Taksol (Şekil 3.2) doğal olarak taksan diterpen iskeletine (pentametiltrisiklo [9.3.1.0-3-8]- pentadesen; IUPAC nomenklaturü) sahip, sekiz okso- grubu ve bir yan zincir (N-benzoil fenilizoserin) ile toplam 11 stereomerkez bulunduran karmaşık, bir bileşiktir.<sup>123</sup>



Şekil 2.5. Paklitakselin moleküler yapısı

Organik bir bileşik olarak antikanser özellikteki Paklitaksel meme, ovaryum küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavi edilmesinde kullanılmaktadır ve etkin bir madde olarak bulunmaktadır. Bunlarla birlikte yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre baş-boyun, mesane ve gastrointestinal sistem kanseri gibi birçok kanserler tedavilerinde iyi sonuçlar vererek ümit verici olabileceği raporlanmıştır.<sup>125</sup> Paklitaksel etki mekanizması incelendiğinde Vinca alkaloidleri, kolşisin ve diğer antimitotik

bileşiklerde görülmeyen şekilde mikrotubullerde tubulinin polimerizasyonunu artırmak ve stabil mikrotubul toplulukları meydana getirerek etki göstermektedir.<sup>3, 64</sup>

Normal şartlarda kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunluğu hızlı bölünen hücreleri etkilediklerinden dolayı en çok gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği ve kıl follikülleri gibi hızlı bölünen hücreler üzerinde yan etkilerini ortaya çıkarmaktalar.<sup>126,127</sup> Kemoterapide kullanılan ilaçlar etkinliklerini hücre kinetiği üzerinden gösterir. Mitoz bölünme yönünden bakıldığında tümör hücrelerinin kapasitesi normal hücrelere oranla yüksek olduğundan, bu hücrelerin sitotoksik ilaçlara olan duyarlılığı daha fazladır. Kemoterapide kullanılmakta olan ilaçların istenmeyen yan etkileri kümülatif ve irreversibl olabilir.

Taksan gurubunun bir üyesi olan paklitaksel, kanser tedavisinde kullanılan güçlü antiproliferatiftir. Bu ilaç anafaz evresi boyunca mitoz için gerekli olan mikrotübülleri stabilize ederek alfa ve beta tübülün polimerizasyonunu etkilemesi ana etki mekanizmasıdır. Bu etki mekanizması sayesinde, düz kas hücrelerinin hareketini, büyümesini ve takip eden durumda bölünmesini engelleyerek intimal hiperplaziyi ve darlık oluşumunu engelleme noktasında etki göstermektedir.<sup>128</sup> İnsülin direnci olan diyabetli hastalarda neointimal hiperplaziye aracılık eden yolları engelleyerek etkili olabilen paklitaksel, Ras/Raf/MAP kinazdan sonraki hücre mitogenezi düzenlediği ve bu düzenleme PI3K / PKB/mTOR sinyal ileti yolundan bağımsız olduğu için bu etkiyi göstermektedir. Yapılmış olan çalışmalarda da görüldüğü üzere bu etkilerden dolayı, paklitakselin diyabetli hastalarda darlık oluşumuna yol açan aktif yolları yavaşlatmasının söz konusu olduğu belirtilmiştir.<sup>129</sup>

Paklitakselin anti-kanser olduğu 1970 yılında keşfedilmiştir. *Taxus brevifolia* isimli ağaçtan elde edilen, solid tümörlerin (meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, over kanseri, Kaposi sarkomu) tedavisinde kullanılır. Bu ilacın doz

kısıtlayan en önemli yan etkisi nöropati ile bu nöropatiye eşlik eden nöropatik ağrı sendromu ve miyelosüpresyondur.<sup>3,130</sup> Paklitakselle oluşan nöropatinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber mikrotübül stabilizasyonuna bağlı olarak gelişen aksonal taşımadaki bozukluklar ve mitokondriyal disfonksiyonun nöropatiye sebep olduğu tahmin edilmektedir. Normalde paklitakselin indüklediği nöropatik semptomlar parestezi ve halsizlik ile başlar ve el ve ayaklarda ağrılar, yazı yazma ve düğme ilikleme gibi günlük yaşam hareketlerinde güçlükler, uyuşukluk ve özellikle gece ortaya çıkan denge bozukluğu ile devam etmektedir.<sup>6, 7</sup>

Nöropatik ağrı mekanizmasının ve etkilerinin halen tam olarak anlaşılamaması ilaçların tedavide yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. Kemoterapi alan hastaların antikanser ajanlara bağlı ağrının yanında kanserli doku ve/veya psikolojik nedenlerle ağrı hissediyor olmaları ve bu hastalara bazı ağrı kesicilerin örneğin opioidler gibi ilaçların uygulanması hem antikanser ajanla gelişen ağrının hem de bu ağrının tedavi edilip edilemediğinin tespitini güçleştirdiğinden sağlıklı deney hayvanlarında kemoterapiye bağlı ağrı modellerinin oluşturulması önem teşkil etmektedir. Bu modeller kullanılarak sadece antikanser ilaçlar vasıtasıyla oluşturulan ağrının tedavisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bilhassa hayvansal deney modelleri ile şu ana kadar kemoterapinin indüklediği ağrının önüne geçebilmek için birçok ilaç grubu denenmiş ve bunlardan bazıları kısmen etkili bulunmuştur. Antiepileptikler, opioidler ve sodyum kanal blokerleri tedavide etkinliği araştırılan en yaygın ilaçlardır.<sup>131</sup>

Antiepileptik ilaçlar: paklitakselle indüklenen nöropatik ağrıda antikonvülzan etkinlik gösteren topiramet (20 mg/kg) etkili bulunmuştur.<sup>132</sup>

Opioidler: Opioid somatik ağrı tedavisinde etkili olmakla birlikte, nöropatik ağrının uzun süreli tedavisi için tavsiye edilmez ve ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Bu tür ilaçlar TCA (Trisiklik antidepresanlar) ve gabapentin ile

karşılaştırıldığında, opioidlerin daha fazla yan etkisi görülmüştür.<sup>133, 134</sup> Uzun süreli opioid tedavisi, artan dozlarda tolerans gelişme riskini yükseltir. Opioid kaynaklı hiperaljezi ayrıca hastanın genel ağrı profilini kötüleştirir.<sup>135</sup> Ayrıca, immünolojik değişiklikler ve hipogonadizm uzun süreli opioid kullanımı ile ortaya çıkabilir.<sup>136, 137</sup> Opioid analjezik ilaçlar TCA, SNRI (Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri) ve antikonvülzan ilaçlarının tedavi dozlarına göre ayarlandığı zaman çok hızlı bir şekilde hastanın ağrısını rahatlatır.<sup>85, 138</sup>

Sodyum kanal blokerleri: Bu gruptaki ilaçlar membran stabilizan etkilerinden dolayı tramvadan sonra, periferik nöropati modellerinde hasar görmüş bölgedeki nosiseptörlerin spontan ve ektopik boşalmasını engelleyerek etki yaptıkları düşünülmektedir. Meksiletin (30 mg/kg) yapılan çalışmalarda paklitakselle uyarılan mekanohiperaljezinin ve mekanoadlodyni tedavisinde etkili görülmüştür.<sup>132</sup>

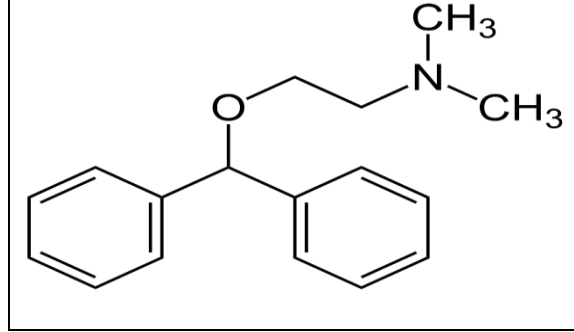
Başlıca eksitator nörotransmitterden olan glutamat, ağrı ileten afferent nöronların ilk merkezi sinapsından salınmaktadır. Glutamatın hücre dışı ortamdaki düzeylerinin, bu aminoasiti astrosit ve nöronlara geri taşıyan yüksek afiniteli ve Na<sup>+</sup> bağımlı bir taşıyıcı mekanizma aracılığıyla kontrol altında tutulduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Literatür çalışmalarına göre, omurilikte bulunan GLAST ve GLT1 taşıyıcılarının ekspresyonunun paklitakselle ile indüklenen hiperaljezide azaldığı rapor edilmiştir.<sup>138,139</sup> Bununla birlikte, yapmış oldukları çalışmada GLT-1 seviyelerinin  $\beta$ -laktam antibiyotik uygulaması ile %210-610 oranında arttığı tespit edilmiştir.<sup>118</sup> Benzer şekilde, beta-laktam antibiyotiklerin paklitakselle indüklenen nöropatik ağrının yanında amiotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı, inme ve MSS'de hücre dışında artmış glutamat konsantrasyonlarıyla yakından ilişkilendirilen diğer nörolojik rahatsızlıklarda da faydalı olabileceği gösterilmiştir.<sup>140</sup>

Paklitaksel geniş spektrumlu bir antineoplastik ajandır. Damar yoluyla uygulanmaktadır. Uygulanması sırasında hırıltı, nefes darlığı, yüzde şişme, kızarma hipotansiyon gibi alerjik reaksiyonlara rastlanabilmektedir. Bu alerjik reaksiyonlardan dolayı tedavi öncesi mutlaka premedikasyon yapılması gerekmektedir. Paklitakselin doz kısıtlayıcı yan etkileri arasında birinci sırada miyelosüpresyon gelmektedir. Diğer doz kısıtlayıcı yan etkileri aritmiler, nötropeni, periferel nörotoksisite ve hipersensitivitedir. Solid tümörü olan hastalarda nötrofil sayısı  $>1.500$  hücre/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı  $>100.000$  hücre/mm<sup>3</sup> olana kadar paklitaksel uygulanmasının durdurulması gerekmektedir. Ciddi nötropeni ( $<500$  hücre/mm<sup>3</sup>) ya da ciddi periferel nöropati görülen hastalarda daha sonraki ilaç uygulamalarında doz %20 oranında azaltılmalıdır.<sup>66,141</sup> Paklitakselin diğer yan etkileri bradikardi, bulantı-kusma, ishal, ağız yarası, alopesi, göğüs ağrıları, ciltte kaşınma, öksürük, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı ve kısırlıktır.<sup>142</sup>

### **2.6.2. Difenhidramin**

Bovet ve Staub 1937 yılında antihistaminik aktiviteyi ilk olarak tanımlamışlardır. Bu ilaçların bir kısmı aynı zamanda H1 reseptör blokeri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tip antihistaminik ilaçlara 1. kuşak antihistaminik denilmektedir. Primidin meletin bu kategorideki en etkin H1 reseptörlerini bloke eden sınıf olarak tanımlamasını 1944'te Bovet ve arkadaşları yapmıştır. Daha sonraki çalışmalarda günümüze yaklaştığımızda tripelenamin ile difenhidramin yüksek etkili olarak ortaya çıkarılmıştır.<sup>102</sup> Dünyada tıp literatürüne kaydedilen ve kullanılan ilk antihistaminik mepiramindir ve bununla birlikte antialerjik özellikleri bilimsel çalışmalar sonucunda gösterilen difenhidraminle (Şekil 3.2.) aynı kökenlidir.<sup>103</sup> Klasik antihistaminiklerin çoğu yapılarında ki benzerlikten ötürü parasempatolitik etki gösterirler. Bu ilaçların düşük derişimleri veya küçük dozları selektif olarak H1reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler.<sup>102</sup> Birçok sayıda klasik antihistaminikler asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini önlerler. Bu

ilaçların bir bölümü atropin gibi ve bir bölümü de antiseratonerjik (antiemetik) etkiye sahipler.



**Şekil 2.6.** Difenhidramin moleküler yapısı

Klasik antihistaminikler etkilerini merkezi sinir sisteminin üzerinde gerçekleştirmektedirler. Bu maddeler tedavi edici dozlarda sedasyona ve uyuşukluğa sebebiyet verebilirler. Kan beyin bariyerini geçebilme özelliklerinden ötürü aynı zamanda beyinde nöronların H1 reseptörlerini bloke etmeleri sebebiyle sedasyon yapma özellikleri yüksektir. Antihistaminik ilaçlar arasındaki en temel fark sedatif etkilerinin güçleridir. Bu sedatif etkinin sebebi; beyindeki nöronlar üzerinde antimuskarinik ikincil etki yapmalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>143</sup> Bu durum klasik antihistaminiklerin sıklıkla görülenyan etkisidir. Sedasyon özelliği aynı zamanda tedavide amacıyla da kullanılabilir. Sonuç olarak klasik H1 reseptör blokerlerin merkezi sinir sistemindeki etkileri alkol veya major trankilizan ilaçlarla eşdeğer özellik göstermektedir. Antihistaminiklerin alkol ve trankilizanlarla bir arda kullanılması durumunda etkileri artmakta ve aşırı doz etkisi oluşturarak ölümcül olabilmektedir. Bu sebepler doğrultusunda H1 reseptör blokerleri olan antihistaminiklerin gece alınması gerektiği düşünülmektedir. Sedasyon etkisinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin ertesi günde devam edebileceği bilinmesine karşın periferik etkisi kaybolmaktadır. Bu ilaçların oluşturdukları sedasyon etkisi alkol de olduğu gibi öfori yapıcı ve keyfi artırıcı özellik

göstermemektedir. Bu durum fenotiazin türevi (prometazin) ve etanolamin türevi (difenhidramin) antihistaminik ilaçlarda açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır.<sup>103, 144, 145</sup>

Konvansiyonel dozlarda verilen tedavide ise hastalarda uykuya dalmakta zorlanma durumu çok az görülmektedir. Aşırı doz sonucu santral eksitasyon ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla konvülziyonlarla neticelenir ve bilhassa infantlarda görülür. Antihistaminiklerin terapötik dozlarında santral depresyon görülebilir. Ortaya çıkan ortak sonuçlar, dikkat azlığı, somnolans ve yavaşlamış reaksiyon zamanı bilinmektedir.<sup>102</sup>

Parasempatolitik etkiler sebebiyle bir takım yan tesirler meydana gelebilmektedir. Bu yan etkileri şu şekilde sıralayabiliriz; görmede bulanıklaşma, kalp krizi, idrarda retansiyon, atropin ve kabızlık ile mukoz membranlarında kuruluştur. Atropin zehirlenmelerinde ortaya çıkan psikotoksik belirtiler dozun yüksek alınması durumlarında görülür. Yeni H1 reseptör bloklayıcılarının toksik doz alımında kalpte aritmiler tehlikeli olabilecek düzeyde ortaya çıkabilmektedir.<sup>103,146,147</sup> Ortaya çıkabilecek kardiyotoksik tehlikeler klasik H1 bloklayıcılarından klorfeniraminden ve difenhidraminden düşük seviyededir.

Yeni bulunan antihistaminiklerin sedasyon etkileri klasiklere oranla düşüktür<sup>146,</sup>  
<sup>148</sup>. Klasik olmayan antihistaminikler kan-beyin bariyerinde klasiklere oranla geçişleri zordur ayrıca histaminin uyarıcı, iletim ve uyanıklık etkileri noktasında daha az etkide bulunurlar. Yine aynı şekilde yüksek dozlarda dahi klasik ilaçlar kadar merkezi sinir sisteminde etki yapamamaktadırlar. Bu ilaçlar için bundan dolayı non-sedatif ifadeside kullanılmaktadır<sup>102, 148</sup>. Dışarıdan çeşitli yollar ile alınan ya da vücudun üretmiş olduğu histaminin, H1 reseptörlerinin etkinleşmesiyle vazodilatasyon, kapiller geçirgenlikte çoğalma, bronkokonstriksiyon, hipotansiyon, bağırsak hareketlerinde artma etkilerini inhibe ederler. Histaminin düşük dozlarda oluşturduğu vazodilatasyon ve hipotansiyonu engeller. Yüksek dozlarda verilmiş olan histaminin yapmış olduğu benzer etkileri ise

azaltılmaktadır fakat tam anlamıyla bloke ettikleri söylenememektedir. Zira doz yükseldiğinde histamin damar düz kaslarının H1 reseptörleri ile birlikte H2 reseptörlerini de uyarır ve gevşemesine sebebiyet vermektedir.<sup>102, 146</sup>

H1 reseptör blokerleri, özellikle bir kısmı lokal anestezi etkiye sahipler, prokainle kıyasladığımızda daha güçlü lokal anestezi etkiye (çok yüksek konsantrasyonlarda) sahip olmaktadır.<sup>75, 102</sup>

Trigeminal nevralji, dismenore, talamik ağrı gibi belirtilerde difenhidramin analjezik olarak kullanılabilir<sup>149</sup>. Histaminler merkezi sinir sisteminde ağrının algılanmasında görev almaktadır<sup>138</sup>. İmprogan ve Burimamid gibi histamin reseptör antagonistleri yeni bir grup analjezik ilaç olarak araştırılmaktadır. Bu ilaçlar opioid benzeri güçlü analjezi etkiye sahipler. Ayrıca tolerans, konstipasyon ve solunum depresyonu gibi ters etki oluşturmazlar.<sup>146, 148, 149</sup>

### **2.6.3. Famotidin**

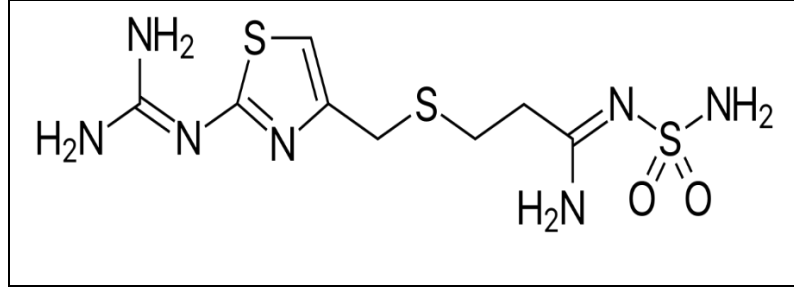
Günümüzde peptik ülser tedavisinde kullanılan en önemli ilaç gruplarından biri mide asit salgısını azaltan ilaçlardır, iki bu grup ilaçlar arasında H2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri sayılabilir. H2 reseptör antagonistleri arasında asit salgısını en güçlü inhibe ettiği kabul edilen bileşik Famotidin'dir.<sup>141</sup> Etkisi ileri derecede selektif olup aşırı asit salgısı olan hallerde mide asit salgısını simetidine göre 20-50 kez, ranitidine göre 8 kez daha güçlü olarak inhibe ettiği bildirilmektedir. Famotidin peptik ülserin yanı sıra reflüözefajiti, Zollinger-Ellison ve hiperasidite tedavisinde kullanılan güçlü bir H2 reseptör antagonistidir. Bazal, nokturnal ve pentagastrine bağlı asit sekresyonunu da baskılar. Famotidin midede histaminle yarışmak suretiyle H2 reseptörlerinde reversibl blokaj yapar ve mide asit sekresyonunu inhibe eder.<sup>150</sup>

Famotidin'in etki mekanizması; Enterokromafin benzeri hücrelerden salınan Histamin H2 reseptörlerine bağlanıp adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi cAMP

(Siklik Adenozin Monofosfat) düzeyini artırır.<sup>151</sup> cAMP, parietal hücredeki proton pompasını yani H<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -ATPaz'ı aktive ederek potasyum iyonuna karşılık hidrojen iyonu sekresyonuna neden olur. Spesifik H<sub>2</sub> reseptör antagonisti famotidin histamin ile yarışmaya girer ve histaminin H<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanmasını engeller. Böylece parietal hücrede hücre içi cAMP konsantrasyonunu düşürerek asit sekresyonunu azaltır.<sup>152</sup>

Famotidin güvenilir, spesifik ve güçlü bir H<sub>2</sub> reseptör antagonistidir. Simetidin ve ranitidinden farklı olarak guaniltiazol yapısındadır.<sup>153</sup> Zayıf bir baz olan famotidinin sudaki çözünürlüğü çok azdır. 5-80 mg arası famotidin vücut tarafından iyi tolere edilir. Famotidin 5-40 mg arasında doza bağımlı olarak bazal ve nokturnal asit salgısını, ayrıca pentagastrin veyiyeceğin uyardığı asit sekresyonunu baskılar.<sup>154, 155</sup> Asit salgısını inhibe edici etkisüresi doza bağımlıdır, 20 mg dozda etki süresi 12 saat, 80 mg dozda ise 12-24 saat arasındadır.<sup>156</sup> Famotidinin etkisi ilk bir saat içinde başlar, 1-3 saat arasında pik yapar ve 10-12 saat boyunca devam eder.<sup>157</sup> Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.8 saattir. Simetidinden 20-50 kat, ranitidinden 8 kat daha güçlüdür. 5mgfamotidin asit sekresyonunu %55 baskılarken, 10 mg famotidin %70, 20 mg famotidin %90 baskılar.<sup>152</sup>

Famotidinin farmakokinetiği: Famotidin yapısal olarak simetidine çok benzer fakat taşıdığı tiazol halkası ile farklılık gösterir (Şekil 3.3.). Doza bağımlı olarak kandaki konsantrasyonu 1-3 saat arasında pik yapar.<sup>158</sup> Yetersiz absorpsiyon nedeniyle biyoyararlanımı %40-50 arasında değişir. Öğün arasında alındığında absorpsiyonda azalma görülmez. Plazma proteinine bağlanma oranı %16 'dır. Normal kişilerde famotidinin sanal dağılım hacmi 1.1-1.4 L/kg arasındadır.<sup>159</sup>



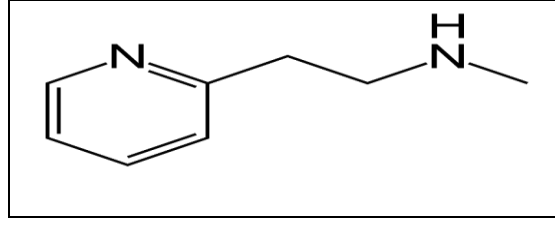
**Şekil 2.7.** Famotidinin moleküler yapısı

Famotidin kan beyin bariyerini aşar, aynı zamanda anne sütüne de geçer. Katyonik bir ilaçtır ve ilk geçiş etkisine uğradığı için oral kullanıldığında dozun %20-40'ı, i.v kullanıldığında ise %70'i böbrek tübüler sekresyonu ile değişmeden idrarla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olanlarda eliminasyon yarılanma ömrü 3 saattir. Kreatinin klerensi dakikada 30 ml'den azolanlarda eliminasyon yarılanma ömrü 10-12 saate çıkar. Famotidin %30-35 oranında ise karaciğerde metabolize edilir.<sup>159, 160</sup>

#### **2.6.4. Betahistin**

Betahistin [N-metil-2- (piridin-2-il) etilamin; moleküler formül  $C_8H_{12}N_2$ ; moleküler kütle 136.19 g / mol] histaminin yapısal bir analogudur (şekil 3.4). İlk olarak küme baş ağrıları ve vasküler demans gibi vasküler ve vazomotor hastalıkların semptomatik tedavisi için kullanılmıştır. Daha sonra meniere hastalığında kullanılmış ve multipl skleroz ve hareket hastalığı gibi diğer merkezi ve periferik kökenli vertigo bozukluklarında araştırılmıştır.<sup>161-163</sup>

Reçete kullanımı için iki betahistin formülasyonu mevcuttur. Birincisi betahistin dihidroklorür (Abbott ticari markası BETAHİSTİN®, SERC®, VERTIN®) içerir. Meniere sendromu ile ilişkili vertigo, kulak çınlaması ve işitme kaybının tedavisi için kullanılır. İkincisi isemeniere hastalığından kaynaklanan baş dönmesi için endike olan betahistin mesilattır (MERISLON®).<sup>164</sup>



**Şekil 2.8.** Betahistin moleküler yapısı

Betahistin vertigo hastalığının tedavisinde sık şekilde kullanılmakta olan, santral etkili, aynı zamanda Postsinaptik H1 agonisti olması yanında presinaptik H3 antagonistidir. Betahistin ile ilgili aydınlatılamayan kısım, histaminin analogu ve aynı zamanda antagonistinin denge sistemi üzerinde etkilerinin olmasıdır. Fakat net etki histaminerjik uyarının artmasıdır.<sup>125</sup>

Denge sistemi üzerindeki etkisini vestibüler çekirdekler üzerinde göstermektedir. Uzun süre kullanılsa da yan etki profili son derece güvenlidir. Son zamanda yapılmış olan bazı çalışmalarda meniere hastalarında uzun dönem kullanıldığı görülmektedir. Aynı zamanda vestibüler vertigo tedavilerinde betahistin, plaseboya göre iki katın üzerinde etki gösterdiği de yapılan çalışmalarda görülmektedir.<sup>15</sup> Bunlar yanında son çalışmalarda, betahistin kulak cerrahi ameliyatlarından sonra meydana gelebilen bulantı, baş dönmesi ve kusma gibi şikayetleride önemli ölçüde önlediği rapor edilmiştir.<sup>165</sup> Feokromasitomada kullanımın sakıncalı olduğu, astım ve peptik ülser tedavilerinde betahistin kullanımının çok dikkatli şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

Sık şekilde çalışmalarda düşük miktarlarda kullanıldığında etkisinin görülmediği görülmektedir. Başlangıç dozu olarak günde en az 2 kez olmak üzere 48 mg kullanılmalıdır. Bu ilacın, 8, 16 ve 24 mg formlarının da bulunduğu bilinmektedir.<sup>166</sup>

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen ağırlıkları  $220 \pm 10$  g olan 48 adet Albino Wistar cinsi erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deney süresi boyunca tüm deneklerimiz  $21 \pm 2$  °C oda ısısında,  $60 \pm 10$  nem ortamında, 12 saat ışık (07:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutuldu. Sıçanlar özel olarak yaptırılan kafeslerde barındırıldı. Deney süresince sıçanların beslenmesi için hazır pellet yem ve çeşme suyu kullanıldı. Sıçanların yem ve su tüketiminde sınırlama yapılmadı. Her gün sıçanların kafes temizliği yapılarak yemleri ve içme suları değiştirildi. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından verilen 05.09.2018 tarihli ve 1800251541 sayılı yazı /9 nolu toplantı ve 168 nolu karar ile onaylanmıştır.

Çalışmamızda her biri 6 sıçandan oluşan 8 grup oluşturuldu. Bu gruplar;

1. Grup: Negatif Kontrol
2. Grup: Pozitif Kontrol (Paklitaksel 2mg/kg)
3. Grup: Difenhidramin 0.68 mg/kg
4. Grup: Difenhidramin 1.36 mg/kg
5. Grup: Famotidin 40 mg/kg
6. Grup: Famotidin 80 mg/kg
7. Grup: Betahistin 40 mg/kg
8. Grup: Betahistin 80 mg/kg

### 3.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan paklitaksel (6 mg/kg Taxol®) Corden Pharma Latina SPA, (Sermoneta LT, İtalya) firmasından, difenhidramin Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş. (Kağıthane, İstanbul) firmasından, Betahistin Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti (Ümraniye, İstanbul) firmasında, famotidin (Sandoz Grup Sağlık Ürünleri İlaçları Gebze Kocaeli) firmasından temin edildi.

### 3.3. Paklitakselle İndüklenen Nöropatik Ağrı Modeli

Sıçanlar, çalışmaya başlamadan 5 gün önce laboratuvara alınarak ortama uyum sağlaması için bekletildi. Grupların kendi içerisinde homojen olmasına ve gruplardaki sıçan ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek sıçanlar gruplandırıldı. Çalışmamızda her biri 6 sıçandan oluşan 8 grup oluşturuldu. Deneyde kullanılan tüm sıçanların vücut ağırlıkları deneyin başında ve sonunda tartıldı. Mekanik hiperaljezi ve allodini oluşturmak için paklitaksel injeksiyonundan evvel plantar Randall-Selitto analjeziyometre test ekipmanı (Ugo Basile, İtalya) ve Von Frey filamanlar ile bir kez test yapılarak bütün hayvanların arka pençelerine basınç uygulanmak suretiyle her bir sıçanın bazal ağrı eşikleri tespit edildi. Aynı zamanda Lokomotor Aktivite Testi iki kez (birincisi paklitaksel uygulamadan 2 gün önce ikincisi paklitaksel verdiğimiz gün) yapıldı. Daha sonra mekanik hiperaljezi ve allodini oluşmasını hedefleyerek birer gün ara ile (0, 2, 4 ve 6. gün) negatif kontrol grubu (1.grup) hariç diğer tüm gruplara 2 mg/kg dozda (intraperitoneal yoldan) paklitaksel uygulandı. Bu gruplarda, 7. gün mekanik hiperaljezi ve allodininin oluştuğu ve 49. gün en şiddetli hale geldiği görüldü. 49. günden itibaren birer gün ara ile (1, 3 ve 5. gün) tedavi amaçlı olarak 3. ve 4. gruba H1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin 0.68 ve 1.36 mg/kg konsantrasyonları, 5. ve 6. gruba, H2 reseptör antagonisti olan famotidinin 40 ve 80 mg/kg konsantrasyonları, 7. ve 8. gruba H3 reseptör antagonisti olan betahistinin 40 ve 80 mg/kg'lık konsantrasyonları uygulandı.

Tedavi 66. günde sonlandırıldı. Bu süreçte, hayvanların ağrı eşikleri birer hafta arayla ölçüldü.

### **3.4. Patolojik Uygulamalar**

Patolojik değerlendirmeler için ağrı ölçümü sonlandıktan sonra deney hayvanları anestezi altında sakrifiye edilerek tüm deney gruplarında beyin (motor korteks), ve beyincik örnekleri alındı. Bu dokular formalinde muhafaza edildi. Formalinde 24 saat bekleyen dokular tespit olduktan sonra kasetlere alındı ve takip cihazına konuldu. Takip cihazında kasetlere alınan dokular 4 aşamadan geçirildi;

1. Formalin aşaması; 3 saat bekletildi
2. Ksilol aşaması; 3 saat bekletildi
3. Alkolle muamale aşaması; 3 saat bekletildi
4. Parafin aşaması; 3 saat bekletildi.

Parafinleme yapılan takip dokularına bloklama yapıldı. Daha sonra bloklar soğumaya bırakıldı. Bloklar soğuduktan sonra mikrotom (Leica RM2245, Almanya) cihazına alınarak 0,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan kesitler 40 dk 800 °C'lik etüvde bekletildi. Böylece doku etrafındaki parafinlerin erimesi sağlandı. Daha sonra 30 dakika ksilolde bekletilerek dokunun parafinden ayrılması sağlandı. Lam üzerindeki dokular Hematoksilen Eozin (HE) ile boyandı. Boyamada sırasıyla ksilol, alkol, su, hematoksilen, su, asit, alkol, su, amonyak, su, eozin, su, alkol, aseton ve ksilol uygulamaları yapıldı. Lamın üzerine 2 damla entellen damlatılarak lamel kapatıldı ve 10 dakika kadar beklendi.

Deneyin sonunda nekropsileri yapılarak alınan dokular %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna alındı. Örnekler daha sonra rutin takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler nekrotik ve dejeneratif değişiklikleri tespit etmek amacıyla Hematoksilen-Eozin ile boyanarak incelendi. Işık mikroskopunda incelenen kesitlerde sağlıklı ve hasarlı hücrelerin sayımı yapıldı.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

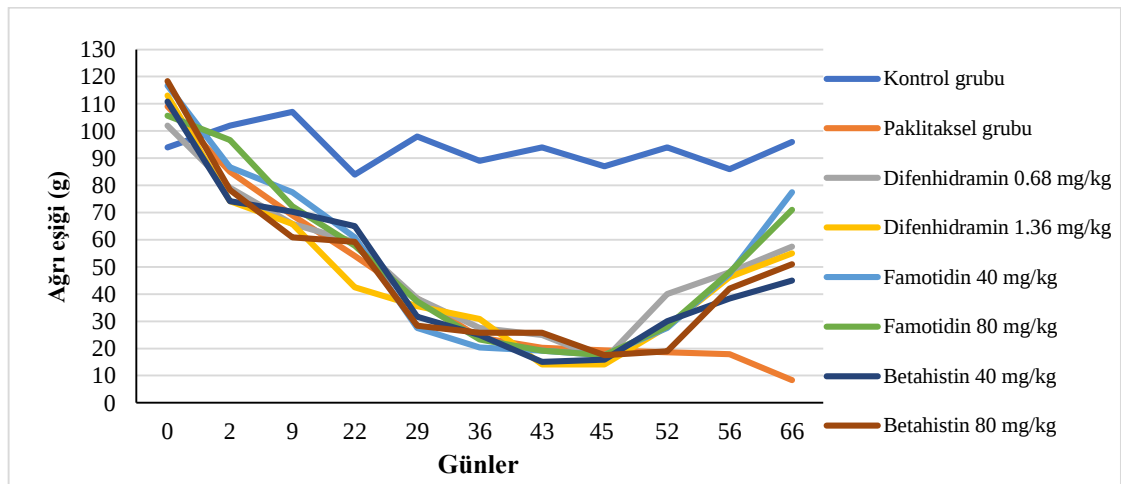
Sonuçlar, SPSS 20.0 programında One Way ANNOVA testi kullanılarak belirlendi. Elde edilen “P” değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlılık ifadesi olarak kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak tabloya geçirildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Randall-Selitto Analjeziyometre Testin Bulguları

Randall selitto analjeziyometre test bulguları Şekil 4.1’te gösterilmektedir. İlk sonuç paklitaksel enjeksiyonundan önce elde edilmiştir. Bu sonuç bazal seviye olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda 94 olarak ölçülürken pozitif kontrol grubunda 109 g olarak tespit edildi. Diğer gruplarımızda ise sırasıyla 102 g, 113 g, 110 g, 118 g, 116 g ve 105 g olarak ölçüldü. Kontrol grubu hariç diğer gruplarda paklitaksel enjeksiyonuyla birlikte ağrı eşiğinin düştüğü görüldü. Ağrı eşiğinin düşüşün 49. güne kadar devam ettiği ve 20 g’ın altına kadar düştüğü görüldü. Fakat tedavi sürecinin başlaması ile birlikte (49. gün) bu eşikte yükselme gözlemlendi. Tedavi öncesi grupları kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ( $P<0.05$ ). 56. gündeki sonuçlara bakıldığında kontrol grubuna en yakın gruplar famotidinin düşük ve yüksek dozlarında ( $P>0.05$ ) tespit edilirken diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $P<0.001$ ). Fakat paklitaksel kontrol grubunun önemli ölçüde düşmeye devam ettiği görülmüştür. Ağrı eşiğinin düşmesi ağrı hissinin artmasına sebep olurken bu eşiğin yükselmesi ağrı hissinin azalmasına neden olur. Elde edilen sonuçlar H2 reseptör blokerlerinin H1 ve H3’e göre daha fazla etkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

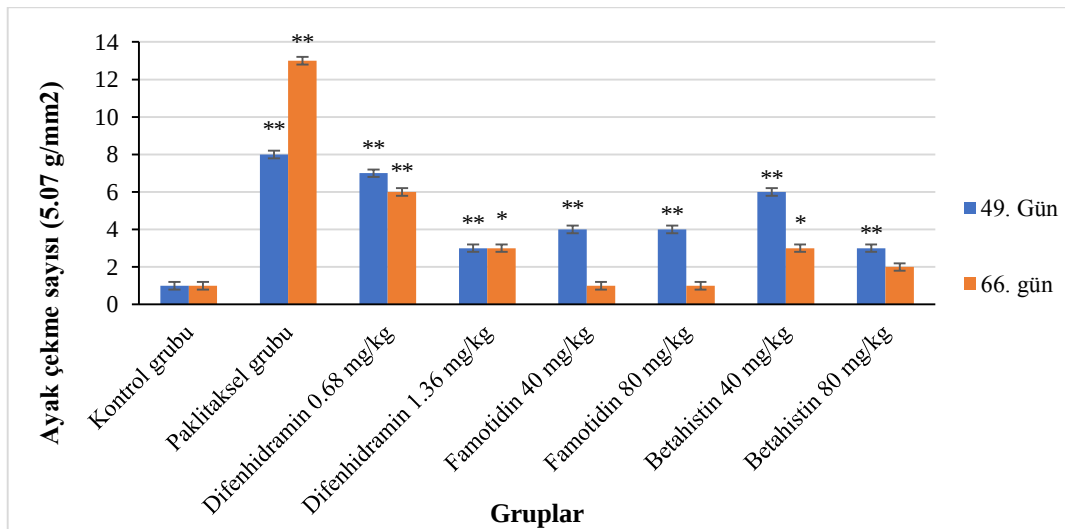


Şekil 4.1. Randall-Selitto analjeziyometre testi sonuçları

#### 4.1.1.Von Frey Testi Bulguları

Von Frey testinde elde edilen sonuçlar Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Test için 4.56, 4.74, 4.93, 5.07, 5.18 g/mm<sup>2</sup> filamanları kullanılmıştır. Ayak çekme sayısı tespit edilerek analize tabi tutulmuştur. Elde edilen ilk sonuç paklitaksel enjeksiyonundan önce elde edilmiştir. Bu sonuç bazal seviyesi olarak değerlendirildiğinde kontrol grubumuz 1 olarak ölçülmüş, pozitif kontrol grubunda 8 olarak tespit edilmiştir. Diğer gruplarımızda ise sırasıyla 7, 3, 6, 3, 4 ve 4 olarak ölçüldü. Kontrol ve difenhidramin grubu hariç diğer gruplarda tedavi sonrası ayak çekme sayısı düşüş göstermiştir ( $P>0.05$ ). Ayrıca paklitaksel kontrol grubunda ayak çekme sayısı 8’den 13’e yükselmiştir ( $P<0.001$ ).

59.günün sonuçları tedavi öncesiyle karşılaştırdığımızda görülen düşüş famotidin 40 ve 80 mg/kg grubunda 4 kat olurken ( $P<0.001$ ) difenhidramin grubunda tedavi öncesi ve sonrasında bir farklılık gözükmemektedir ( $P>0.05$ ). Ayrıca difenhidramin düşük doz ve betahistin yüksek doz gruplarında hafif düşüş gözlenmiştir. Sonuçlarımıza baktığımızda analjeziyometre yöntemi ile elde edilen sonuçlarla korelasyon göstermektedir ve H2 reseptör blokerinin H1 ve H3’e göre daha fazla etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2.Von Frey Testi bulguları

#### 4.1.2. Lokomotor Aktivite Testi Sonuçları

Lokomotor Aktivite Testi sonuçları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de gösterilmektedir. Test için grupların dinlenme süreleri ve hareket etme mesafeleri değerlendirmeye alındı. Elde edilen sonuçlarda ağırlı hayvanların dinlenme süresi artış gösterirken hareket etme isteğinde ve bununla birlikte kat edilen mesafenin azaldığı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda kontrol grubunda dinlenme süresi ve hareket mesafesi farklı günlerdeki ölçümlerde değişiklik göstermektedir. Bu durum hayvanın cihaza ve teste alışmasına bağlanabilir. Fakat deney gruplarında ve ağırlı hayvanlarda bu süreç tedavi öncesi ve sonrasında değişim göstermekte olsa da anlamlı farklılık görülmemektedir. Paklitaksel kontrol grubunda deney sonuna doğru dinlenme sürelerinin arttığı ve kat edilen mesafede düşüş görüldüğü tespit edilmiştir. Bunun nedeni oluşan nöropatik ağrının hayvan hareketlerinde kısıtlayıcı rolü olmasıdır.

Difenhidramin 0.68 mg/kg’da dinlenme süresi nispeten azalmıştır, difenhidramin 1.36 mg/kg konsantrasyonunda ise fark görülmemiştir. Famotidin düşük ve yüksek doz grup sonuçlarına bakıldığında tedavi öncesinde ve sonrasında dinlenme süreleri dikkate alındığında belirgin derecede fark görülmemiştir. Betahistin 40 mg/kg’da dinlenme süresi azalmışken 80 mg/kg’da ise gözle görülür bir değişim saptanmamıştır.

Kat edilen mesafeler dikkate alındığı zaman elde edilen verilere göre; Difenhidramin gruplarında dikkate değer sonuçlara rastlanmamıştır. Famotidin 40 mg/kg, Betahistin 40 mg/kg ve 80 mg/kg gruplarında tedavi öncesiyle kıyaslandığında kat edilen mesafelerde artma rastlanmıştır.

**Tablo 4.1.** Dinlenme süresi

|                                 | Dinlenme Süresi (sn) |                |                |                |                |                |                |
|---------------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                 | 0.hafta              | 2. hafta       | 3. hafta       | 4. hafta       | 5. hafta       | 6. hafta       | 9. hafta       |
| <b>Negatif Kontrol</b>          | 1355.42±56.68        | 1343.89±19.64  | 1424.09±87.02  | 1466.36±147.12 | 1256.27±109.21 | 1345.99±97.15  | 1295.90±70.46  |
| <b>Pakliaksel</b>               | 1254.04±83.68        | 1266.70±60.64  | 1270.46±122.67 | 1224.96±112.73 | 1413.79±54.18  | 1477.36±75.63  | 1504.98±57.74* |
| <b>Difenhidramin 0.68 mg/kg</b> | 1402.34±134.97       | 1421.33±130.94 | 1312.31±142    | 1473.36±140.83 | 1328.65±176.31 | 1234.05±112.98 | 1331.69±139.83 |
| <b>Difenhidramin 1.36 mg/kg</b> | 1372.81±109.56       | 1396.60±123.51 | 1523.53±103.03 | 1495.34±104.59 | 1349.02±172.12 | 1294.25±149.77 | 1469.50±69.95  |
| <b>Famotidin 40 mg/kg</b>       | 1412.11±160.67       | 1454.34±136.23 | 1369.88±226.59 | 1461.35±101.56 | 1543.75±75.75  | 1506.61±66.80  | 1505.12±117.30 |
| <b>Famotidin 80 mg/kg</b>       | 1311.69±142.32       | 1304.27±99.09  | 1308.73±131.84 | 1322.07±200.97 | 1211.72±199.05 | 1367.99±97.76  | 1377.84±106.31 |
| <b>Betahistin 40 mg/kg</b>      | 1227.36±143.71       | 1215.53±156.47 | 1239.20±179.00 | 1269.37±120.95 | 1314.89±23.83  | 1058.32±257.72 | 1196.59±149.75 |
| <b>Betahistin 80 mg/kg</b>      | 1367.97±221.38       | 1418.05±217.39 | 1441.32±243.74 | 1358.95±210.41 | 1326.92±14.63  | 1337.86±142.27 | 1516.04±118.12 |

(\*Kontrol grubuna göre P&lt;0.05, # Paklitaksel grubuna göre P&lt;0.05)

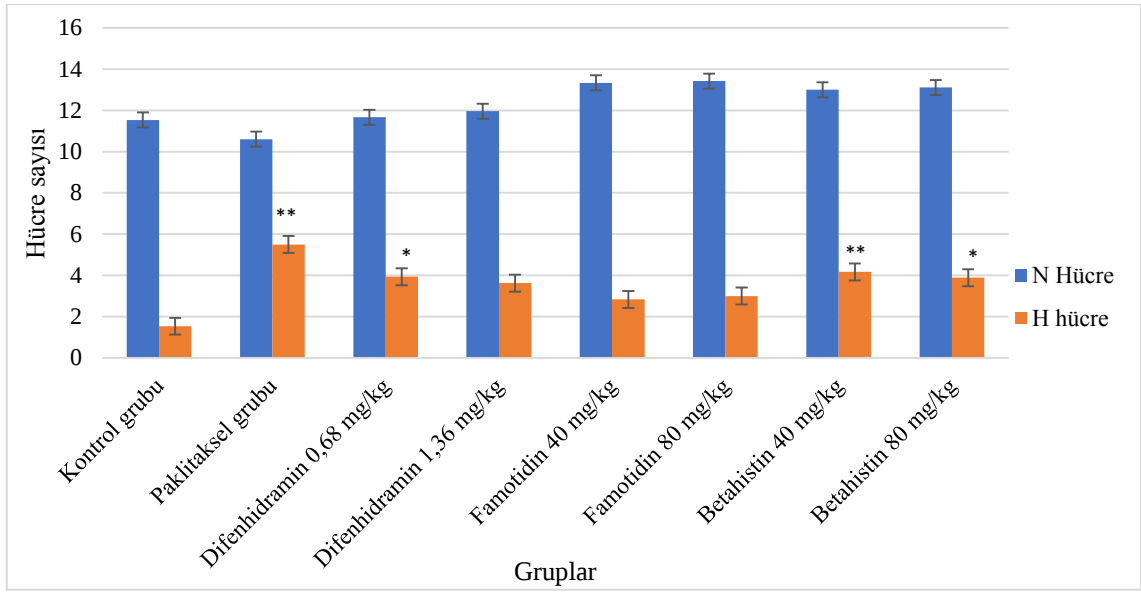
**Tablo 4.2.** Kat edilen mesafe

| Kat Edilen Mesafe (m)           |           |            |           |           |           |           |                        |
|---------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
|                                 | 0. hafta  | 2. hafta   | 3. hafta  | 4. hafta  | 5. hafta  | 6. hafta  | 9. hafta               |
| <b>Negatif Kontrol</b>          | 17.8±5.6  | 16.8±6.5   | 9.5±4.8   | 9.9±7.6   | 18.7±3.7  | 15.5±4.4  | 16.9±6.6               |
| <b>Paklitaksel</b>              | 27.2±6.7  | 26.3±6.3   | 20.8±7.0  | 13.9±1.5  | 9.3±2.4   | 6.4±2.5   | 6.5±1.8*               |
| <b>Difenhidramin 0.68 mg/kg</b> | 14.5±7.7  | 14.2±6.9   | 17.2±8.6  | 10.3±7.7  | 18.8±11.7 | 22.6±12.5 | 12.9±5.9               |
| <b>Difenhidramin 1.36 mg/kg</b> | 15.7±4.2  | 14.9±7.7   | 7.2±2.5   | 8.1±3.4   | 16.4±8.3  | 17.7±8.7  | 7.4±0.9                |
| <b>Famotidin 40 mg/kg</b>       | 7.7±3.7   | 7.5±4.3    | 17.5±13.4 | 7.9±4.2   | 5.3±2.7   | 5.7±2.1   | 7.9±6.0                |
| <b>Famotidin 80 mg/kg</b>       | 20.7±12.5 | 21.7±7.4   | 19.7±12.1 | 18.7±12.8 | 17.8±7.0  | 15.7±9.3  | 14.9±8.1 <sup>#</sup>  |
| <b>Betahistin 40 mg/kg</b>      | 28.2±10.4 | 29.9±10.64 | 26.4±18.0 | 23.2±12.4 | 17.6±5.3  | 24.6±11.3 | 27.1±15.1 <sup>#</sup> |
| <b>Betahistin 80 mg/kg</b>      | 17.3±15.0 | 17.9±13.7  | 16.7±17.4 | 15.1±13.9 | 16.0±4.9  | 12.8±10.8 | 18.6±4.6 <sup>#</sup>  |

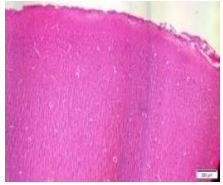
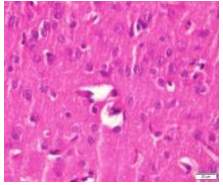
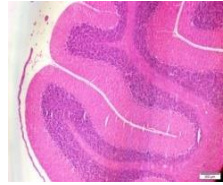
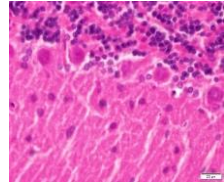
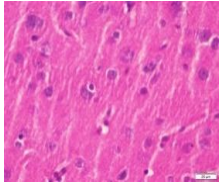
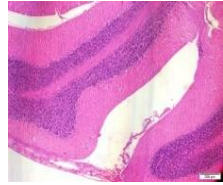
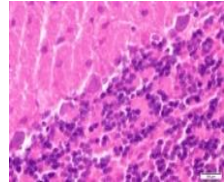
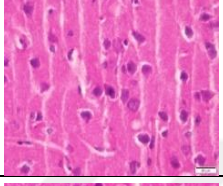
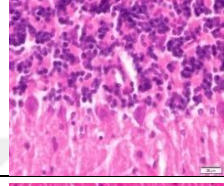
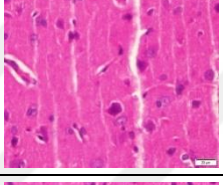
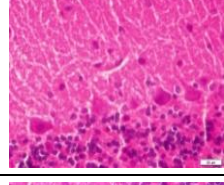
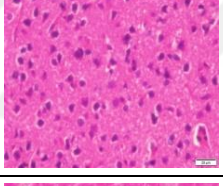
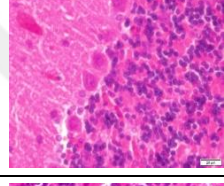
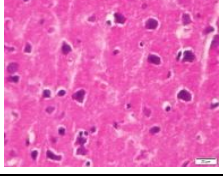
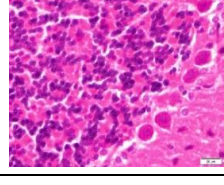
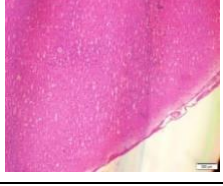
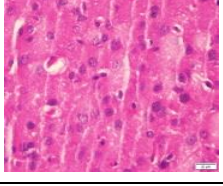
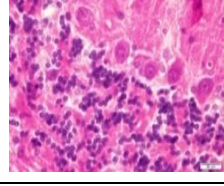
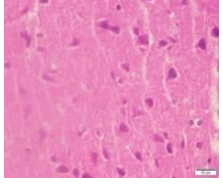
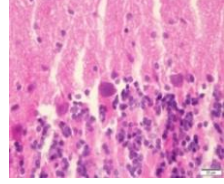
\*Kontrol grubuna göre P<0.05    <sup>#</sup> Paklitaksel grubuna göre P<0.05

#### 4.1.3. Patolojik Sonuçlar

Hücre sayım sonuçları Şekil 4.3'te gösterilmektedir. Test için sağlıklı ve hasarlı hücrelerin sayımı yapıldı. Sağlıklı hücre sayısına bakıldığında 12±1 olarak belirlendi. Yüksek sağlıklı hücre sayısı famotidin düşük ve yüksek doz gruplarında gözükmemektedir. Hasarlı hücre analizine baktığımızda kontrol grubunda en düşük hasarlı hücre sayısına sahip olurken en yüksek hasarlı hücre sayısı paklitaksel kontrol grubunda tanımlandı (P<0.001). Tedavi gruplarına baktığımızda en yüksek hasarlı hücre sayısı sırasıyla difenhidramin düşük doz (P<0.05) ve betahistin düşük (P<0.001) ve yüksek (P<0.05) doz gruplarında gözükmemektedir. Famotidin her iki grubu kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (P>0.05). Ayrıca sağlıklı/hasarlı hücre oranı kontrolden sonra en yüksek olarak gözükmemektedir.



**Şekil 4.3.** Patoloji bulguları (N: Normal hücre, H: Hasarlı hücre)

| Grup isimleri | Korteks ×40                                                                         | Korteks ×400                                                                        | Beyincik ×40                                                                         | Beyincik ×400                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| G1<br>K.S     |    |    |    |    |
| G2<br>K.K     |    |    |    |    |
| G3<br>K.B     |    |    |    |    |
| G4<br>K.S     |   |   |   |   |
| G5<br>K.K     |  |  |  |  |
| G6<br>KS      |  |  |  |  |
| G7<br>S.S     |  |  |  |  |
| G8<br>S.S     |  |  |  |  |

**Şekil 4.4.** Beyincik ve motor korteks dokusuna ait H&E boyama görüntüleri.

## 5. TARTIŞMA

Kanser vakalarının çoğalmasıyla beraber, izlem ve tedavi metotları da gelişmektedir. Kanserın vücudun geri kalanına zarar vermeden yani, sıfıra yakın olumsuz etkilerle tedavi edilmesi tamamen yok edilmesi, tedavinin asıl ve ideal amacıdır. Kanser kemoterapi, cerrahi, radyasyon terapi, hormonal terapi ve monoklonal antikor tedavisi gibi immünoterapi ve gen tedavisi ile tedavi edilebilir.

Paklitaksel solid tümörlerin (meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, over kanseri, kaposi sarkomu) tedavisinde kullanılır. Bu ilacın doz kısıtlayan en önemli yan etkisi nöropati ile bu nöropatiye eşlik eden nöropatik ağrı sendromudur. Paklitakselle oluşan nöropatinin sebebi kesin olarak bilinmemekte birlikte, mikrotübül stabilizasyonuna bağlı olarak gelişen aksonal taşımadaki bozukluklar ve mitokondriyel disfonksiyonun nöropatiye sebep olabileceği tahmin edilmektedir. Normalde paklitakselin indüklediği nöropatik semptomlar parestezi, halsizlik ile başlamakta ve el-ayaklarda ağrılar, yazı yazma ve düğme ilikleme gibi günlük yaşam hareketlerinde güçlükler, uyuşukluk ve özellikle gece ortaya çıkan denge bozukluğu ile devam etmektedir.

Ağrı değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlar; nörofizyolojik mekanizmalara göre (somatik, visseral, nosiseptif, nöropatik, psikojenik), başlama süresine göre (akut, kronik) ve etiyolojisine göre (artrit ağrısı, ortak hücreli kansızlıkla ilişkili ağrı, kanser ağrısı gibi) şeklinde sınıflandırılabilir.

Difenhidramin (H1 antagonist) küçük dozları selektif olarak H1 reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Klasik antihistaminiklerin birçoğu asetil kolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini inhibe eder. Söz konusu ilaçların bir kısmı atropin benzeri ve bir kısmı da antiseratonerjik (antiemetik) etki gösterirler. Kan beyin bariyerini

geçebilme özelliklerinden ötürü aynı zamanda beyinde nöronların H1 reseptörlerini bloke etmeleri sebebiyle sedasyon yapma özellikleri yüksektir.

Famotidin güvenilir, spesifik ve güçlü bir H2 reseptor antagonistidir. Famotidin kan beyin bariyerini aşar, aynı zamanda anne sütüne de geçer. Katyonik bir ilaçtır ve ilk geçiş etkisine uğradığı için oral kullanıldığında dozun %20-40'ı, intravenöz kullanıldığında %70 böbrek tübüler sekresyonu ile değişmeden idrarla atılır.

Betahistin histaminin yapısal bir analogudur. İlk olarak küme baş ağrıları ve vasküler demans gibi vasküler ve vazomotor hastalıkların semptomatik tedavisi için ortaya çıkmıştır. Daha sonra meniere hastalığında kullanılmış ve multipl skleroz ve hareket hastalığı gibi diğer merkezi ve periferik kökenli vertigo bozukluklarında çalışılmıştır.<sup>161-163</sup>

Çalışmamız bu mekanizmalarla birlikte, H1, H2 ve H3 antagonistlerinin hangisinin nöropatik ağrıyı daha etkili şekilde baskılayacağı sorusuna cevap arandı. Çalışmamız ayrıca davranışsal ve histopatolojik verilerle desteklendi.

Kontrol grubumuzda sıçan ortalama ağırlığı 94 g olarak ölçülürken, pozitif kontrol grubunda (paklitaksel grubu) 109 g olarak tespit edildi. Diğer gruplarımızda ise sırasıyla 102, 113, 110, 118, 116 ve 105 g olarak bulundu. Kontrol grubu hariç diğer gruplara paklitaksel enjeksiyonuyla birlikte ağrı eşiği düşmeye başladığı tespit edildi.

Li ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada paklitakselle indüklenen nöropatik ağrı modelinde paklitaksel grubunun ağrı eşiğinin 14 gün içinde 5 g altına düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca, resveretrol ile yapılan tedavide resveretrol'ün paklitaksel kaynaklı mitokondriyel hasarı azalttığını gözlemlenmişlerdir.<sup>167</sup> Bu çalışma, model oluşumu ve tedavi yöntemleri bakımından bizim çalışmamızla uyum göstermektedir.

Elde edilen sonuçlarımıza bakıldığında 49. güne kadar (7. Hafta) ağrı eşiğinin tüm gruplarda düştüğü anlaşılmıştır. Düşüş bazale ulaştıktan sonra tedavi ilaçları uygulanmıştır (49. günden itibaren). Tedavi sürecinin başlaması ile birlikte ağrı eşiği yükselmeye başlamıştır (Şekil 4.1). 56. günde elde edilen sonuçlara bakıldığında kontrol grubuna en yakın değerlerin famotidinin 40 ve 80 mg/kg dozları olduğu tespit edilmiştir.

Sharma ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada beyin dejenerasyonu ve hasarı sonrasında histamin seviyesinin aşırı yükseldiği, beyin ödeme ve hasarına neden olduğu fakat H2 antagonistlerinin bu seviyeyi düşürerek beyinde oluşan ödemin azalmasına ve patolojik durumun engellenmesine büyük katkısı olduğunu göstermiştir. Bu çalışma H2 reseptör antagonist bakımından çok önemli bir çalışmadır.<sup>168</sup> Çalışmamızda kullanılan 3 farklı histamin reseptör blokürünün etkili olduğunu nöropatik ağrıyı azaltmada etkili olduğu görülmüş fakat H2 antagonisti olan famotidinin diğerlerine göre daha etkili şekilde nöropatik ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir.

Von Frey testinde elde edilen sonuçlar Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Test için 4.56, 4.74, 4.93, 5.07, 5.18 g/mm<sup>2</sup> filamanları kullanılmıştır. Ayak çekme sayısı tespit edilerek analize tabi tutulmuştur. Elde edilen ilk sonuç paklitaksel enjeksiyonundan önce elde edilmiştir. Kontrol grubumuzda 1 olarak belirlenirken pozitif kontrol grubunda 8 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve difenhidramin hariç diğer gruplarda tedavi sonrası ayak çekme sayısı düşüş göstermiştir.

52. gün elde edilen ayak çekme sonuçları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında görülen düşüş, Famotidin düşük ve yüksek dozlarında 4 kat olurken, difenhidraminin yüksek doz grubunda ise 3 günlük ve 10 günlük tedavi arasında bir farklılık gözükmemektedir. Difenhidramin etkisini 3 günde tamamen göstermiş ve etkisi en az 10 gün devam etmiştir. Ayrıca betahistin yüksek dozunda betahistin düşük dozuna göre etki daha çabuk başlamıştır.

Lokomotor Aktivite Testinin sonuçları Tablo 4.1, 4.2’de gösterilmektedir. Test için dinlenme süresi ve hareket etme mesafesi değerlendirmeye alındı. Elde edilen sonuçlarımızda ağırlı hayvanların dinlenme süresi artış gösterirken hareket etme isteği ve neticesinde kat edilen mesafenin düştüğü gözükmeaktadır. Elde edilen sonuçlarımızda kontrol grubunda dinlenme süresi ve hareket mesafesi farklı tarihlerdeki ölçümlerde farklılık göstermiştir. Bu durum hayvanın cihaza ve teste alışmasına bağılı olduğunun göstergesidir. Fakat deney gruplarında ve ağırlı hayvanlarda bu süreç tedavi öncesi ve sonrasında değışim göstermektedir. Paklitaksel kontrol grubunda deney sonuna doğru dinlenme sürelerinin arttığı ve kat edilen mesafede düşüş tespit edilmiştir (Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.) bunun nedeni oluşan nöropatik ağrının hayvan hareketleri için kısıtlayıcı olmasıdır.

Afshari ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ve sonrasında görülen lokomotor aktivitesini araştırmışlardır. Çalışmalarında, tedavi olarak 50 mg metformin kullandıklarında tedavinin 1. gününden itibaren lokomotor aktivitesi artarak normal seviyesine ulaştığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca yapılan von Frey çalışmasında, ağırlı hayvanların düşük gramajlarda bile ayak çekme yaparken tedavi sonrasında bu ayak çekme sayısı azalmıştır.<sup>169</sup>

Schaffler ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları deride kapsaseinle ağırlı indüklenme modelinde H1 antagonist ilaç kullanarak ağrıyla olan ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada ReN1869 H1 antagonisti olarak hiperaljezi oluşturulan deride belirgin bir ağırlı kesici etki göstermediği tespit edilmiştir.<sup>170</sup> Bu çalışma bizim verilerle uyum göstermektedir. Ağırlı eşiğinin kat edilen mesafe ve dinlenme süreleri üzerinde etkili olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Fakat difenhidraminin bu sürecin üzerinde etkisi olmadığı veya çok az olduğu tespit edilmiştir.

Khalilzadeh ve arkadaşlarının 2018 yılında H2 reseptör antagonistleri üzerinde yaptığı çalışmada allodini seviyesini düşüren sonuçlar elde edilememiş, lokomotor aktiviteler de normale dönmemiştir. Fakat kullanılan dozların 1-3 mg/kg yani çok düşük dozlar olduğu görülmektedir<sup>171</sup>. Biz ise çalışmamızda Yue ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmasında kullandığı famotidinin 40 mg/kg dozunu kullandık. Bu çalışmayla bizim yaptığımız çalışma kıyaslandığında bizde 40 mg/kg famotidinin nöropatik ağrı sonuçları ile Yue'nin nöropatik ağrı sonuçları paralellik gösterse de 40 mg/kg famotidin dozlarında lokomotor aktivite testlerinde önemli bir düzelme elde edilememiştir<sup>172</sup>. Doz artırılarak 80 mg/kg Famotidin kullanıldığında ise lokomotor aktivite testlerinde olumlu düzelmeler elde edilmiştir (Tablo 4.1). Bu düzelme santral sinir sistemine ulaşan yüksek miktardaki famotidinden kaynaklanabileceği gibi santral sinir sistemine geçmeyen ve H2 reseptörlerini daha fazla bloke eden famotidinin periferik yüksek konsantrasyonlarından da kaynaklanabilir.

Murakami ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları çalışmada H3 reseptör antagonistlerin indüklenen epilepsi modelinde etkili olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca H3 antagonistleri nöronal hasarlarda kullanılacağı yönde bilgilerin tespit ettiklerini öne sürmüşlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada bu veriyi kısmen desteklemektedir çünkü ağrı eşiğini tam normale getirme yerine kısmen iyileştirdiğini tespit ettik ve bu etkinin H1 antagonistte H3 antagonistte göre daha belirgin olduğunu gördük. H3 antagonistlerin patolojik kesitlerde de koruma eylemi H1'e göre fazla olsa da etkileri nöropatik ağrıda H2 kadar belirgin olmadığı verilerimizce anlaşılmıştır.<sup>172</sup>

Hücre sayım sonuçları Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te gösterilmektedir. Test için sağlıklı ve hasarlı hücrelerin sayımı yapılmıştır. Yüksek sağlıklı hücre sayısına Famotidinin her iki doz grubunda ulaşılmıştır. Hasarlı hücre miktarına baktığımızda kontrol grubunda en düşük, paklitaksel grubunda ise en yüksek olarak bulunmuştur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Paklitaksel solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Bu ilacın doz kısıtlayan en önemli yan etkisi nöropati ile bu nöropatiye eşlik eden nöropatik ağrı sendromudur. Paklitakselle oluşan nöropatinin nedeni kesin olarak bilinmemekte ama mikrotübül stabilizasyonuna bağlı gelişen aksonal taşımadaki bozukluklar ve mitokondriyel disfonksiyon nöropatiye sebep olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada Von Frey ve Randall-Selitto analjeziyometre testin sonuçlarına göre H1 ve H3 ağrı eşiğini tamamen düşürme yerine kısmen iyileştirdiğini görürken H2 reseptör antagonisti olan Famotidinin ağrıyı daha etkili bir şekilde durdurduğunu tespit ettik. Lokomotor Aktivite Testin sonuçlarında çok anlamlı değişikliklere rastlamasak da famotidin 80 mg/kg tedavi sürecinde kat edilen mesafe bakımından daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda H2 antagonistlerin kullanıma girmesi önerilse de mekanizmanın tamamen açığa çıkması için moleküler düzeyde araştırmaların yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Aslani E, Erdine S. Ağrı Kontrolünde Hemşirenin Rolü. 1.Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi*, 2008.
2. Erdine S. Nöropatik Ağrı. 3.Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi*, 2008.
3. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of Microtubule Assembly In Vitro By Taxol. *Nature*, 1979, 277: 665-667.
4. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral Nerve Damage Associated With Administration Of Taxanes In Patients With Cancer. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*, 2008, 66: 218-228.
5. Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel Induces Axonal Microtubules Polar Reconfiguration And Impaired Organelle Transport: Implications For The Pathogenesis of Paclitaxel-Induced Polyneuropathy. *Acta Neuropathologica*, 2010, 119: 235-248.
6. Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of Peripheral Sensory Nerves In Paclitaxel-Induced Painful Peripheral Neuropathy: Evidence For Mitochondrial Dysfunction. *Pain*, 2006, 122: 245-257.
7. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Taxol-Induced Sensory Disturbance Is Characterized By Preferential Impairment Of Myelinated Fiber Function In Cancer Patients. *Pain*, 2004, 109: 132-142.
8. Rumore MM, Schlichting DA. Clinical Efficacy Of Antihistaminics As Analgesics. *Pain*, 1986, 25:7-22.
9. Stambaugh JE, Lane C. Analgesic Efficacy And Pharmacokinetic Evaluation Of Meperidine And Hydroxyzine, Alone and In Combination. *Cancer Investigation*, 1983, 1: 111-117.

10. Bass KD. Tissue Response To Diphenhydramine Hydrochloride. *Journal of oral surgery (American Dental Association:1965)*,1970, 28: 335-345.
11. Malamed SF. Diphenhydramine Hydrochloride; Its Use As A Local Anesthetic in Dentistry. *Anesthesia Progress*, 1973, 20: 76-82.
12. Berardi R, Tankanow R, Nostrant TJ. Comparison Of Famotidine With Cimetidine And Ranitidine. *Clinical Pharmacy*,1988, 7: 271-284.
13. Della Pepa C, Guidetti G, Eandi M. Betahistine In The Treatment of Vertiginous Syndromes: A Meta-Analysis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*,2006, 26: 208.
14. B Bluhm R, Zsigmond EK, Winnie AP. Potentiation Of Opioid Analgesia By H1 And H2 Antagonists. *Life Sciences*, 1982, 31: 1229-1232.
15. Hui FW, Sun CJ, Tocus EC, Hanig JP. The Effect Of Tripelennamine Alone And In Combination With Opiates To Produce Antinociception In Mice. *Life Sciences*, 1983, 32: 1531-1538.
16. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*,2016, 5: 154-165.
17. Baloglu E. Synthesis And Biological Evaluation Of Paclitaxel Analogs. *Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University." Blacksburg, Virginia*, 2001.
18. Tew KD, Gaté LJ. Glutathione S-Transferases As Emerging Therapeutic Targets. *Expert Opinion On Therapeutic Targets*,2001, 5: 477-489.
19. Cancer Drugs Are Getting Better And Dearer. *The Economist*, 2017.
20. Ginette Hinds MD, Valencia D, Thomas MD. Malignancy And Cancer Treatment-Related Hair And Nail Changes. *Dermatologic Clinics*, 2008, 26: 59-68.
21. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life After Breast Cancer: Understanding Women's Health-Related Quality Of Life And Sexual

- Functioning. *Journal Of Clinical Oncology Abst. Journal of Clinical Oncology*,1998,16:501-514.
22. Ehrhart N, Culp WT. Principles Of Surgical Oncology. *Veterinary Surgical Oncology*,2012: 1-13.
  23. Morris J, Dobson JM. Small Animal Oncology. 1.Bask, Wiley Online Library, Vol. 567.Oxford: Blackwell Science,2001.
  24. Tunalı C. Kanserde Tedavi Yöntemleri. Radyoterapi. 15. *Onkoloji Hemşireliği Kursu*, 2002.
  25. Şensöz M, Abacıoğlu U. Radyoterapi Genel Bilgi Ve Prensipleri, Kullanım Şekilleri Ve Yan Etkileri. *Onkoloji Hemşireliği Hizmet İçi Eğitim Kursu*, 2001.
  26. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD. Ifn $\gamma$  And Lymphocytes Prevent Primary Tumour Development And Shape Tumour Immunogenicity. *Nature*, 2001, 410: 1107.
  27. Abbas Ak, Lichtman A. Immune Response Against Tumor and Transplants: Immunity to Noninfectious Transformed and Foreign Cells: Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. *Philadelphia: Wb, Saunder Company Philadelphia*, 2001: 183-190
  28. Blankenstein T. Gene Therapy Principles and Applications. *Birkhäuser*,1999: 3-7643-5972-2.
  29. Özvaran MK. Malign Mezotelyomada Gen Tedavisi. *Toraks Dergisi*, 2004, 5: 110-115.
  30. Akyol H. Kemoterapinin Temel İlkeleri. Hemşire Programı. *TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi*, 2004: 159-163.
  31. İcli F. Tıbbi Onkoloji. *Tıbbi Onkoloji Derneği*,1997, 54: 376-379.

32. Kintzel PE. Anticancer Drug Induced Kidney Disorders. *Drug safety*, 2001, 24: 19-38.
33. Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, Aydoğdu İ. Kanser Kemoterapisi ve Böbrek. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 2009, 16: 63-68.
34. Aslan Eti F, Badır A. Ağrı Kontrol Gerçeği: Hemşirelerin Ağrının Doğası, Değerlendirilmesi Ve Geçirilmesine İlişkin Bilgi Ve İnançları. *Ağrı*, 2005: 44-51.
35. Günay GK. Ağrı Hemşirelik Yaklaşımları. 1. Baskı, *Saray Medikal Yayıncılık*, 1994.
36. White L, Duncan G, Baumle W. Medical Surgical Nursing An Integrated Approach, *Cengage Learning*, 2012.
37. Aydın L I. Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehabilitasyon*, 2005.
38. Wall PD, melzack R. Testing Pain Mechanisms İn Persons İn Pain. *Textbook of Pain*. New York: *Churchill Livingstone*, 1984.
39. Kayhan Z. Ağrı. 3. baskı, *İstanbul: Logos Yayıncılık*, 2004.
40. Sertöz ÖÖ. Ayaktan İzlenen Kronik Ağrı Hastalarının Psikiyatrik Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Psychiatry*, 1994.
41. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı ve Tedavisi. Yegül İ . İzmir, *Yapım matbaacılık*, 1993: 249-254.
42. Çelik EC, Erhan B. Medulla Spinalis Yaralanmalı Hastalardaki Nöropatik Ağrıya Akupunktur Benzeri Tens'in Etkisi. *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2005.
43. Raj PP. Ağrı Taksonomisi. İstanbul, *Alemdar Ofset*, 2000:12-18.
44. Portenoy RK, Waldman SD. Adjuvant Analgesics İn Pain Management. *Journal Of Pain And Symptom Management*, 1994, 9:390-391.
45. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları Ve Ağrıya Genel Yaklaşım. *Asır Matbaası*, İstanbul, 2006, 52:143-149.

46. Aydın ON. Ağrı Ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADU Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002:2149-9063
47. Aksoy G . Cerrahi Hastalıkları Hemsireliği El Kitabı. 1. Baskı, *Cerrahide Ağrı*, 2019.
48. Sternbach RA. The Psychology of Pain. Baskı. *Raven*, 1986.
49. Shipton EA, Shipton EA. Pain: Acute and chronic. *Arnold London*, 1999.
50. Erdine S. Nöropatik Ağrı. Editör Erdine S Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. 2003: 207-218.
51. Kutsal Y, Varlı K, Çeliker R, Özer S, Orer H, Aypar Ü, Şahin A, Oruçkaptan HJ. Ağrıya Multidisipliner Yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2005, 36: 111-128.
52. Gonzales VA, Martelli MF, JM. B. Psychological Assessment Of Persons With Chronic Pain. *NeuroRehabilitation*. 2000 ,14(2):69-83.
53. Önal A. Algoloji. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004.
54. Sani G. Anxiety, Depression İn Patients With Muscoskeletal System Diseases. *Global Journal on Advances in Pure and Applied Sciences*, 2014.
55. Erdine S. Kanser Hastasına Yaklaşım: Tanı, Tedavi, Takipte Sorunlar. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002.
56. Dedeli Ö, Karadeniz GJ. Kanser Ağrısının Kontrolü İle Psikososyal-Spiritüel Modelin Birleştirilmesi. *Ağrı*, 2009, 21: 45-53.
57. Akyol DT, Utaş SJ. Postherpetik Nevralji Ve Tedavisi. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşiv*, 2002, 36: 298-302.
58. Altan L, Bingöl Ü, Sağırkaya Z, Sarandöl A, Yurtkuran MJR. Romatoid Artritli Hastalarda Anksiyete Ve Depresyon. *Romatizma*, 2004, 19: 7-13.

59. Belkan U . Ağrılı Kriz Nedeniyle Acil Servise Başvuran Orak Hücre Hastalarında Tramadol İle Meperidin'in Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, 2006.
60. Embury SH. Sick Cell Anemia And Associated Hemoglobinopathies. *Philadelphia, WB Saunders Company*, 2000:893-905.
61. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Baskı, *Hacettepe Taş Kitapçılık Limited , Feryal Matbaacılık San*, 2005.
62. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik SJBr. Afferent Pain Pathways: A Neuroanatomical Review. *Brain Research*, 2004, 1000: 40-56.
63. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, Colburn RW, Fromm C, Wagner R, Twitchell BB. Characterization Of A Neuropathic Pain Model: Sciatic Cryoneurolysis In The Rat. *Pain*, 1994, 56: 9-16.
64. Rowinsky M, Eric K . Annual Review Of Medicine. The Development And Clinical Utility Of The Taxane Class Of Antimicrotubule Chemotherapy Agents. *Annual Review of Medicine*, 1997, 48: 353-374.
65. Saruhan F. Antikanser İlaçların Oluşturduğu Nöropatik Ağrı Ve Glutamat Taşıyıcı Aktivite Değiştiricilerinin Bu Ağrının Tedavisindeki Rollerini. *Tıbbi Farmakoloji, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum*, 2010.
66. Ganong FW. Review of Medical Physiology , *Appleton & Lange*, 2002.
67. Işık G. Anesteziyoloji Ders Notları, <http://med.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opioid.htm>. 22 Haziran, 2015.
68. Babacan A, Akçalı D T. Ağrı ve Tedavisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, *20. Yıl yayınları*, Ankara, 1999.

69. Vadivelu N, Whitney SR, Christian J. Pain Pathways and Acute Pain Processing. *Acute pain management*. Eds. Sinatra RS, de LeonCasasola OA, Viscusi ER, Ginsberg B. *Cambridge University Press, New York*, 2009:3-20.
70. Berker EJ. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2005: 1-5.
71. Yucel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas MJ. Results Of The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms And Signs Pain Scale İn Turkey: A Validation Study. *The Journal of Pain*, 2004, 5: 427-432.
72. Bennett MJ. The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment Of Neuropathic Symptoms And Signs. *Pain*, 2001, 92: 147-157.
73. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic Pain: Aetiology, Symptoms, Mechanisms, And Management. *The lancet*, 1999, 353: 1959-1964.
74. Hacımüftuoğlu A. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, *Ders Notları*.2014.
75. Jaggi AS, Jain V, Singh NJF, Pharmacology C. Animal Models Of Neuropathic Pain. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2011, 25: 1-28.
76. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne JJP. Streptozocin-İnduced Diabetic Rats: Behavioural Evidence For A Model Of Chronic Pain. *Pain*,1993, 53: 81-88.
77. Lee JH, Cox DJ, Mook DG, McCarty RC. Effect Of Hyperglycemia On Pain Threshold İn Alloxan-Diabetic Rats. *Pain*, 1990, 40: 105-107.
78. Wall PD, Gutnick M. Properties Of Afferent Nerve İmpulses Originating From A Neuroma. *Nature*,1974, 248: 740.
79. Wall P, Scadding J, Tomkiewicz MJP. The Production And Prevention Of Experimental Anesthesia Dolorosa.*Pain* 1979, 6: 175-182.

80. Bennett GJ, Xie YK. A Peripheral Mononeuropathy In Rat That Produces Disorders Of Pain Sensation Like Those Seen In Man. *Pain*, 1988, 33: 87-107.
81. Seltzer Ze, Dubner R, Shir Y. A Novel Behavioral Model Of Neuropathic Pain Disorders Produced In Rats By Partial Sciatic Nerve Injury. *Pain*, 1990, 43: 205-218.
82. Kim SH, Chung JM. An Experimental Model For Peripheral Neuropathy Produced By Segmental Spinal Nerve Ligation In The Rat. *Pain*, 1992, 50: 355-363.
83. Decosterd I, Woolf CJ. Spared Nerve Injury: An Animal Model Of Persistent Peripheral Neuropathic Pain. *Pain*, 2000, 87: 149-158.
84. Lee BH, Won R, Baik EJ, Lee SH, Moon CH. An Animal Model Of Neuropathic Pain Employing Injury To The Sciatic Nerve Branches. *Neuroreport*, 2000, 11: 657-661.
85. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera EJ. Symptomatic Hypogonadism In Male Survivors Of Cancer With Chronic Exposure To Opioids. *Cancer*, 2004, 100: 851-858.
86. Randall LO. A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissues. *Arch Int Pharmacodyn*. 1957, 111: 409-419.
87. Bradman MJ, Ferrini F, Salio C, Merighi AJJonm. Practical Mechanical Threshold Estimation In Rodents Using Von Frey Hairs/Semmes–Weinstein Monofilaments: Towards A Rational Method. *Journal of neuroscience methods* 2015, 255: 92-103.
88. Sturman O, Germain PL, Bohacek JJ. Exploratory Rearing: A Context-And Stress-Sensitive Behavior Recorded In The Open-Field Test. *Stress*, 2018, 21: 443-452.

89. Bachert C. Histamine- Major Role İn Allergy. *journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 6:15-19.
90. Hacımüftüoğlu A. Yeni Doğan Sıçan Beyin Kültürlerinde Farmakolojik Histamin Olası Nörotoksik Etkilerinde H1,H2,H3 Blokkerlerin Rolu. *Uzmanlık Tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi*, 2003.
91. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı, Ankara, *Feryal Matbaacılık*, 1997: 2736- 72.
92. Garison JJ. Histamine, Bradykinin, 5-Hydroxytryptamine and Their Antagonists. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 1990: 575-599.
93. Hellstrand K, Hermodsson SJ, Immunology. Differential Effects of Histamine Receptor Antagonists On Human Natural Killer Cell Activity. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1987, 84: 247-255.
94. Jutel M, Akdis M, Akdis CA, Allergy E. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, 39: 1786-1800.
95. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1991, 25: 190-204.
96. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CAJCoii. Immune regulation by histamine. *Current opinion in immunology*, 2002, 14: 735-740.
97. Gemkow MJ, Davenport AJ, Harich S, Ellenbroek BA, Cesura A, Hallett DJ. The Histamine H3 Receptor As A Therapeutic Drug Target For CNS Disorders. *Drug discovery today*, 2009, 14: 509-515.
98. Sugata Y, Okano M, Fujiwara T, Matsumoto R, Hattori H, Yamamoto M, Nishibori M, Nishizaki KJ. Histamine H4 Receptor Agonists Have More

- Activities Than H4 Agonism İn Antigen-Specific Human T-Cell Responses. *Immunology*, 2007, 121: 266-275.
99. Hönigsmann H, Szeimies R, Knobler R. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. *McGraw-Hill Professional*, New York, USA 2008:2249-2262
100. Harvey RA, Champe PC, Mycek M, Gertner S, Perper M. *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Baskı. *JB Lippincott*, 1992.
101. Simons FE. H1-Receptor Antagonists: Clinical Pharmacology And Therapeutics. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1989, 84: 845-861.
102. Göksel T. Akciğer ve Plevra Malignitelerinde Kemoterapi Uygulama Kılavuzu. *Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi, ADA Ofset Matbaacılık*, 2012.
103. 103. Brown NJ, Roberts LJ. Histamine, Bradykinin and Their Antagonists. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001:645-667.
104. Camelo-Nunes IC. New Antihistamines: A Critical View. *Jornal de pediatria*, 2006,82: 173-180.
105. Simons FJ, Allergy E. Non-Cardiac Adverse Effects Of Antihistamines (H1-Receptor Antagonists). *Clinical & Experimental Allergy*,1999, 29: 125-132.
106. F Freston . Drugs Five Years Later: Cimetidine: I. Developments, Pharmacology, and Efficacy. *Annals of internal medicine*,1982,97: 573-580.
107. Baron JJ. The History Of Acid İnhibition. *The Yale journal of biology and medicine*, 1994, 67: 97.
108. Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark HJ. Histamine H3 Receptor As A Potential Target For Cognitive Symptoms İn Neuropsychiatric Diseases. *Behavioural brain research*, 2016, 312: 415-430.

109. Zhang LS, Chen JF, CHEN GF, Hu XY, Ding MP. Effects Of Thioperamide On Seizure Development And Memory Impairment Induced By Pentylentetrazole-Kindling Epilepsy In Rats. *Chinese medical journal*, 2013, 126: 95-100.
110. Botta L, Mira E, Valli S, Zucca G, Benvenuti C, Fossati A, Soto E, Guth P, Valli P. Effects Of Betahistine And Of Its Metabolites On Vestibular Sensory Organs. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 2001, 21: 24-30.
111. Kinnunen M. Histamine And Dopamine in Central Nervous System- Their Interactions And Significance in Addiction. *Division of Pharmacology and Pharmacotherapy*, 2014.
112. Kathmann M, Schlicker E, Detzner M, Timmerman HJ. Nordimiprit, Homodimiprit, Clobenpropit and Imetit: Affinities For H<sub>3</sub> Binding Sites and Potencies In A Functional H<sub>3</sub> Receptor Model. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1993, 348: 498-503.
113. Passani MB, Lin JS, Hancock A, Crochet S, Blandina PJ. The Histamine H<sub>3</sub> Receptor As A Novel Therapeutic Target For Cognitive and Sleep Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004;25: 618-625.
114. Esbenshade TA, Fox GB, Krueger KM, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Pan L, Wetter JJ. Pharmacological Properties Of ABT-239 [4-(2-{2-[(2R)-2-Methylpyrrolidinyl] Ethyl}-Benzofuran-5-Yl) Benzonitrile]: I. Potent And Selective Histamine H<sub>3</sub> Receptor Antagonist With Drug-Like Properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 313: 165-175.
115. Duez P, Chamart S, Lejoly J, Hanocq M, Zeba B, Sawadogo M, Guissou P, Molle L. In Changes In Conessine In Stem Bark of *Holarrhena Floribunda* In Burkina Faso, *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 1987: 307-313.

116. Deml KF, Beermann S, Neumann D, Strasser A, Seifert R. Interactions Of Histamine H1-Receptor Agonists And Antagonists With The Human Histamine H4-Receptor. *Molecular pharmacology*, 2009, 76: 1019-1030.
117. Stark H. Histamine H4 Receptor: A Novel Drug Target For Immunoregulation and Inflammation. 1.Bask, *Walter de Gruyter*, 2013:978-837.
118. Strakhova M, Cuff C, Manelli A, Carr T, Witte D, Baranowski J, Vortherms T, Miller T, Rundell L, McPherson MJ. In Vitro And In Vivo Characterization Of A-940894: A Potent Histamine H4 Receptor Antagonist With Anti-Inflammatory Properties. *British journal of pharmacology*, 2009, 157: 44-54.
119. Terzioglu N, van Rijn RM, Bakker RA, De Esch IJ, Leurs RJ. Synthesis And Structure–Activity Relationships of Indole And Benzimidazole Piperazines As Histamine H4 Receptor Antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2004, 14: 5251-5256.
120. Leurs R, Chazot PL, Shenton FC, Lim HD, De Esch IJ. Molecular And Biochemical Pharmacology of The Histamine H4 Receptor. *British Journal Of Pharmacology*, 2009, 157: 14-23.
121. Cowart MD, Altenbach RJ, Liu H, Hsieh GC, Drizin I, Milicic I, Miller TR, Witte DG, Wishart N, Fix-Stenzel SR. Rotationally Constrained 2, 4-Diamino-5, 6-Disubstituted Pyrimidines: A New Class Of Histamine H4 Receptor Antagonists With Improved Druglikeness And In Vivo Efficacy In Pain And Inflammation Models. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51: 6547-6557.
122. Thurmond RL, Chen B, Dunford PJ, Greenspan AJ, Karlsson L, Ward P, Xu XL. Clinical and Preclinical Characterization of The Histamine H4 Receptor Antagonist JNJ-39758979. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 2014, 349: 176-184.

123. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant Antitumor Agents. VI. Isolation And Structure Of Taxol, A Novel Antileukemic And Antitumor Agent From *Taxus Brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 1971, 93: 2325-2327.
124. Croom E. Taxusfor Taxol And Taxoids. Taxol: Science And Applications *Taxol: science and applications*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995:37-70.
125. Campoli-Richards DM, Clissold SJ. Famotidine Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And A Preliminary Review of Its Therapeut Use In Peptic Ulcer Disease And Zollinger-Ellison Syndrome. *drug*, .1986,32: 197-221.
126. Horwitz SB. Mechanism of Action of Taxol. *Trends In Pharmacological Sciences*, 1992: 13: 134-136.
127. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B, Miller KJ, Treatment. Impact Of Chemotherapy On Male Fertility a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reproductive Toxicology*, 2001, 24: 326-330.
128. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay KJ. American Society Of Clinical Oncology Recommendations On Fertility Preservation In Cancer Patients. *J Clin Oncol*, 2006,24: 2917-2931.
129. Van der Hoeven BL, Pires NM, Warda HM, Oemrawsingh PV, van Vlijmen BJ, Quax PH, SchaliJ MJ, van der Wall EE, Jukema JW. Drug-Eluting Stents: Results, Promises And Problems. *Int Jey Cardiol*, 2005, 99: 9-17.
130. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW. Outcomes With The Polymer-Based Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent in Patients With Diabetes Mellitus: The

- TAXUS-IV Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45: 1172-1179.
131. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi CJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prevention And Treatment Strategies. *European journal of cancer*, 2008, 44: 1507-1515.
132. Baron R, Binder A, Wasner GJ. Neuropathic Pain: Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms, and Treatment. *The Lancet Neurology*, 2010, 9: 807-819.
133. Xiao W, Naso L, Bennett GJ. Experimental Studies of Potential Analgesics For The Treatment of Chemotherapy-Evoked Painful Peripheral Neuropathies. *Pain Medicine*, 2008, 9: 505-517.
134. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, Nortriptyline And Their Combination Vs. Placebo In Patients With Chronic Lumbar Root Pain. *Pain*, 2007, 130: 66-75.
135. Gilron I, Bailey JM, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, Or Their Combination For Neuropathic Pain. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1324-1334.
136. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced Hyperalgesia: A Qualitative Systematic Review. *The Journal of The American Society of Anesthesiologists*, 2006, 104: 570-587.
137. Daniell HW. Hypogonadism In Men Consuming Sustained-Action Oral Opioids. *The Journal of Pain*, 2002, 3: 377-384.
138. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gurlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, LeBel AA, Levy RM. In Recommendations For The

Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview And Literature Update, Mayo Clinic Proceedings. *Elsevier*, 2010:3-14.

139. Weng HR, Aravindan N, Cata JP, Chen JH, Shaw AD, Dougherty PM. Spinal Glial Glutamate Transporters Downregulate In Rats With Taxol-Induced Hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 2005, 386: 18-22.
140. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Hoberg MD, Vidensky S, Chung DS. B-Lactam Antibiotics Offer Neuroprotection By Increasing Glutamate Transporter Expression. *Nature*, 2005, 433: 734.
141. Düzgün Ö. Pitelyal Over Kanserinde Topotecan Kemoterapisinin Etkinliği Ve Güvenilirliği. *Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi*, 2005.
142. Janes K, Little JW, Li C, Bryant L, Chen C, Chen Z, Kamocki K, Doyle T, Snider A, Esposito E. The Development And Maintenance of Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain Require Activation of The Sphingosine 1-Phosphate Receptor Subtype 1. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289: 21082-21097.
143. Kiremitçi ÜJ. Antihistaminikler ve Dermatolojide Kullanımı. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004; 4: 25-28.
144. Sürgit M, Sondemet Ç, Ateş Y. Prilokainle Yapılan Rivaya Difenhidraminin Ve Verapamil Eklenmesinin Anestezinin Başlama Süresi Ve Postop Analjeziye Etkisi. *Medikal Network*, 2006:1-6.
145. Atabey B, Savarose JJ, Orbey B. Lokal anestezikler. In: Morgan G, Mikhail Jr, MS, Murray MJ, Larson CP, Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. 3.baskı, *Güneş Kitabevi*, 2004: 127-250.
146. Kayalp SO. Hipnosedatif ilaçlar. 6.baskı, I. *Feryal Matbaacılık*, 1992: 1812-1853.

147. Öner S. Histamin ve Serotonin Analogları, Antagonistleri; Ergot Alkoloidleri. Premium Süzer Farmakoloji. 3. Baskı, *Klinisyen Tıp Kitabevleri, İstanbul*, 2005: 145-54.
148. Özlüoğlu L. Antihistaminikler. *KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1994;2: 71-4.
149. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Analgesia. Small-Dose Propofol Sedation Attenuates The Formation Of Reactive Oxygen Species In Tourniquet-Induced İschemia-Reperfusion İnjury Under Spinal Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 2002, 94: 1617-1620.
150. Domecq C, Fuentes A, Hurtado C. Effect Of Famotidine On The Bioavailability Of Acetyl Salyclic Acid. *Medical Science Research*, 1993, 21: 219-220.
151. kayalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı, Cilt1, *Güneş Kitabevi*, 1994: 28-67.
152. Baskin WN. Aspirin İnduced Ultrastructural Changes İn Human Gastric Mucosa correlation with potential difference. *Annals of Internal Medicine*, 1976, 85: 299-303.
153. Engl N. H2 Receptor Antagonists : development and application. *New Engl Reg Allergy Proc*, 1986, 7: 362-6
154. Humphries TJ. Famotidine: A Notable Lack of Drug İnteractions. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1987, 22: 55-60.
155. Chremos AJ. Pharmacodynamics of Famotidine İn Humans. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1986, 81: 3-7.
156. Smith LJ. Clinical Pharmacology of Famotidine. *Digestion*. 1985, 32: 15-23.
157. Spiller RJ. Where Do All The Tablets Go İn 1986? *Gut*, 1986, 27: 879.
158. Echizen H, Ishizaki TJ. Clinical Pharmacokinetics Of Famotidine. *Clinical Pharmacokinetic*, 1991, 21: 178-194.

159. Aaron A. The Medical Letter on Drugs And Therapeutics. *Canadian Medical Association Journal*, 1961 ,13:8419:1082.
160. Katzung G. Drugs Used In Gastrointestinal Diseases In Basic And Clinical. fifth edition, London, *Pharmacology*. 1992:297-298.
161. Mira EJ. Betahistine In The Treatment Of Vertigo. History And Clinical Implications of Recent Pharmacological Researches, *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2001, 21: 1-7.
162. Popova NF, Chugunova MA. Betahistine In The Treatment of Vestibular And Coordination Disturbances In Multiple Sclerosis. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii Imeni SS Korsakova*, 2011,111:77-81.
163. Matsnev E, Sigaleva EJ. Efficacy of Histaminergic Drugs In Experimental Motion Sickness. *Journal of Vestibular Research*, 2007; 17: 313-321.
164. Maroo N, Hazra A. Betahistine Dihydrochloride or Betahistine Mesilate: Two Sides of The Same Coin or Two Different Coins. *International Journal Of Basic & Clinical Pharmacology*, 2017:32-66.
165. Nauta JJ. Meta-Analysis of Clinical Studies With Betahistine In Ménière's Disease And Vestibular Vertigo. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014, 271: 887-97.
166. Mukhopadhyay S, Niyogi M, Ray R, Mukhopadhyay BS, Dutta M, Mukherjee MJ. Betahistine As An Add-On: The Magic Bullet For Postoperative Nausea, Vomiting And Dizziness After Middle Ear Surgery? *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 2013, 29: 205.
167. Li X, Yang S, Wang L, Liu P, Zhao S, Li H, Jiang Y, Guo Y, Wang XJ. Resveratrol Inhibits Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain By The Activation Of Pi3K/Akt And Sirt1/Pgc1 $\alpha$  Pathway. *Journal Of Pain Research*, 2019, 12: 879.

168. Sharma HS, Patnaik R, Muresanu DF, Lafuente JV, Ozkizilcik A, Tian ZR, Nozari A, Sharma A. Histaminergic Receptors Modulate Spinal Cord Injury-Induced Neuronal Nitric Oxide Synthase Upregulation And Cord Pathology: New Roles of Nanowired Drug Delivery For Neuroprotection. *International Review of Neurobiology, Academic Press*, 2017: 65-98.
169. Afshari K, Dehdashtian A, Haddadi NS, Haj-Mirzaian A, Iranmehr A, Ebrahimi MA, Tavangar SM, Faghir Ghanesefat H, Mohammadi F, Rahimi NJSc. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Improve The Neuropathic Pain And Locomotor Activity In Spinal Cord Injured Rats: Introduction of An Alternative Therapy. *Spinal cord*, 2018, 56: 1032.
170. Schaffler K, Seibel K, Thomsen M, Edwards MJA. Effect of The New H1-Antagonist Ren1869 on Capsaicin-Induced Hyperalgesia In Human Skin. *Arzneimittelforschung* 2004, 54: 187-191.
171. Khalilzadeh E, Azarpey F, Hazrati R, Vafaei Saiah GH. Evaluation of Different Classes of Histamine H1 And H2 Receptor Antagonist Effects on Neuropathic Nociceptive Behavior Following Tibial Nerve Transection In Rats. *European Journal Of Pharmacology*, 2018, 834:221–229.
172. Yue JX, Wang RR, Yu J, Tang YY, Hou WW, Lou GD, Zhang SH, Chen Z. Histamine Upregulates Nav1.8 Expression in Primary Afferent Neurons Via H2 Receptors: Involvement in Neuropathic Pain. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2014, 20:883-839.
173. Murakami K, Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K, Watanabe T. AQ-0145, A Newly Developed Histamine H3 Antagonist, Decreased Seizure Susceptibility Of Electrically Induced Convulsions In Mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*.1995, 17: 70-73.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

|                                      |                                                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kişisel Bilgiler</b>              |                                                                                  |
| <b>Adı Soyadı</b>                    | : Maryam MOHAMMADZADEH                                                           |
| <b>Doğum tarihi</b>                  | : 31.01.1986                                                                     |
| <b>Doğum yeri</b>                    | : İran                                                                           |
| <b>Medeni hali</b>                   | : Bekar                                                                          |
| <b>Uyruğu</b>                        | : İran                                                                           |
| <b>Adres</b>                         | : Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum |
| <b>Telefon</b>                       | : 05437386129                                                                    |
| <b>E-mail</b>                        | : tanineemrouz@gmail.com                                                         |
| <b>Eğitim</b>                        |                                                                                  |
| <b>Lise</b>                          | : Urumiyeh Lisesi (2003)                                                         |
| <b>Lisans</b>                        | : Urumiyeh Peyameh NOUR Üniversitesi (2008)                                      |
| <b>Yüksek lisans</b>                 | : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (2013-2015) |
| <b>Yabancı Dil Bilgisi</b>           |                                                                                  |
| <b>İngilizce</b>                     | : Orta derecede (YÖKDİL 67,500)                                                  |
| <b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b> |                                                                                  |
|                                      |                                                                                  |
| <b>İlgi Alanları ve Hobiler</b>      |                                                                                  |
| Yüzmek, kitap okumak                 |                                                                                  |

## EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

### ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora tezi olarak Tezi olarak Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU danışmanlığında sunulan “Ratlarda Oluşturulan Nöropatik Ağrı Modelinde H1, H2 ve H3 Reseptör Antagonist İlaçların Etkilerinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

| Tez Bölümleri     | Tezin Benzerlik Oranı (%) | Maksimum Oran (%) |
|-------------------|---------------------------|-------------------|
| Giriş             | % 8                       | 15                |
| Genel Bilgiler    | %14                       | 30                |
| Materyal ve Metod | %23                       | 35                |
| Bulgular          | %3                        | 10                |
| Tartışma          | %2                        | 15                |

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 24/07/ 2019

Öğrenci Adı-Soyadı  
İmza  
Maryam Mohammadzadeh

Danışman Adı-Soyadı  
İmza  
Prof.Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu

\* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

## EK-3. ETİK KURUL ONAY FORM



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1800251541  
Konu : HADYЕК Kararı.

05.09.2018

### TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 13.08.2018 tarihli ve 42190979-000-E.1800235608 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 29.08.2018 tarih ve 9 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 168 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nın Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ  
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum  
Tel: +90 442 231 7222  
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakultesi>  
Kep Adresi: [atauni@hs01.kep.tr](mailto:atauni@hs01.kep.tr)

Bilgi: Mehmet KOCA  
Faks: +90 442 231 7244  
E-Posta: [vetfak@atauni.edu.tr](mailto:vetfak@atauni.edu.tr)



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=F5D72DB>

**TOPLANTI TARİHİ : 29.08.2018**

**TOPLANTI SAYISI : 9**

**KARAR N0 168:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **“Ratlarda Oluşturulan Nöropatik Ağrı Modelinde H1, H2 ve H3 Reseptör Antagonist İlaçların Etkilerinin Araştırılması”** isimli doktora tezi çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 13.08.2018 tarih ve 42190979-000-E.1800235608 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum  
Tel: +90 442 2317222  
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim-veteriner-fakultesi>  
Kep Adresi: [atauni@hs01.kep.tr](mailto:atauni@hs01.kep.tr)

Bilgi: Mehmet KOÇA  
Faks: +90 442 2317244  
E-Posta: [vetfak@atauni.edu.tr](mailto:vetfak@atauni.edu.tr)

