



► **Deneyisel Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri**

- Hayvanlar üzerinde yapılan ağrı testlerinde amaç ya herhangi bir maddenin potansiyel analjezik etkinliğini belirlemek ya da ağrı mekanizmasını açıklamaktır. Hayvanlar üzerinde yapılan ağrı çalışmalarında en önemli problem ağrının hayvanda doğrudan gözlenememesi nedeniyle ölçümünde yaşanan güçlüklerdir. Bu durumda ağrıyı yalnızca nosiseptif uyarıya verilen yanıtların incelenmesiyle ölçmek mümkün olmaktadır fakat bu yanıtlar mutlaka her zaman bu yanıtlara eşlik eden bir duyarlılık olduğu anlamına gelmemektedir.

- 
- ▶ Analjezinin oluşumundan tek bir mekanizmanın sorumlu olmayışı, birden çok mekanizmanın devreye girmesi; bunun yanında hayvanın sözlü olarak kendini ifade edememesi gibi nedenler ağrı testlerinin geliştirilmesi için yapılan tüm çalışmalara rağmen, halen ağrı ile hayvan davranışının tam olarak ilişkilendirilememesinin başlıca sebepleridir. Hayvanlar sözlü olarak kendilerini ifade edemezler fakat benzer durumlara benzer motor yanıtlar verirler.

Deneyisel ağrı modellerinde faydalanılan uyarıcı tipleri 4 ana başlık altında toplanabilmektedir:

- ★ Elektriksel,
- ★ Termal,
- ★ Mekanik,
- ★ Kimyasal.

- 
- ▶ Uyarıcının ayrıca sahip olması gereken bazı özellikler vardır. Bunlar; ölçülebilir, yeniden tekrar edilebilir olması ve yayılıcı olmamasıdır. Uyarıcı tiplerinin hiçbirisinin ideal olmadığı düşünülmele birlikte, kimyasal uyarının akut klinik ağrıyı en çok taklit eden uyarı tipi olduğu düşünülmektedir.

HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

- ▶ *Pedaliaceae familyasına ait bir bitkidir.
- ▶ *Drog olarak kullanılan kısmı kökleridir.
- ▶ *Bitkiye Tükçe şeytan pençesi adı verilir.
- ▶ *Angola, Botswana, Namibya ve Kuzey Afrika bitki örtüsünde doğal olarak yetişen bir bitkidir
- ▶ *Türkiye'de yetişmez

► Kimyasal bileşiminde:

İridoit glikozitleri % 1-2 (harpagozit, prokumbit, harpajit, p-kumaroil harpajit)

Fenilpropanoit heterozitleri (akteozit, izoakteozit)

Flavonoitler (kemferol, luteolin)

Triterpenler

Saponinler


Ozlar (stakiyoz, rafinoz, sakaroz, glukoz yer almaktadır.

► **Etki ve kullanılışı:**

İştah açıcı, koleretik, antiflojistik, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri vardır.

Dahilen: Osteoartrit, bel ağrısı, menstrual ağrılar, hafif dispepsi ve yaşlılıktan kaynaklanan şikayetlerde destekleyici olarak kullanılır.


Haricen: Deri yaralanmalarında ve hasarlarında kullanımı vardır.


- 
- ▶ **H. procumbens'in % 1.8 harpagozit içeren ekstresinin farelerde kasılma testi için i.p. uygulama sonrası 100 mg/kg dozda % 47, 400 mg/kg dozda % 78 analjezik etki tespit edilmiştir.**

Bu etkinin şiddetine bakıldığı zaman asetil salisilik asit 68 mg/kg dozda % 59 analjezik etki meydana getirirken, saf harpagozit 10 mg/ kg dozda % 42 analjezik etki oluşturur.

TANACETUM PARTHENIUM

- ▶ Asteraceae familyasından Tanacetum parthenium (gümüş düğme) Avrupa ve Amerikada doğal olarak yetişmektedir. Ülkemizde ise özellikle Kuzey Anadolu bölgesinde yayılış gösterir.

- 
- ▶ **Kimyasal Bileşimi:**
 - ▶ Çiçek durumları % 0.05 oranında UY taşır. Ama tedavide kullanılan kısımları yapraklarıdır. Etkiden sorumlu bileşiği ise seskiterpen lakton yapısındaki «parthenolit» tir.

- 
- ▶ Türkiye'de halk arasında kuvvet verici, uyarıcı, ateş düşürücü ve adet söktürücü etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.
 - ▶ En temel etkileri antiinflamatuvar, platelet agregasyonunu ve plateletlerden serotonin salınımını inhibe edici etkileri vardır.
 - ▶ **Dahilen** migrende ve romatizma tedavisinde kullanılmaktadır. **Haricen** kullanılışı yoktur.


► **Klinik alışmalar:**

- Bir plasebo kontrollü çift krl çapraz çalışmada 57 migren hastası üzerinde 3 fazlı olarak gerçekleştirilmiştir.
- İlk fazda hastalar iki ay boyunca her gün 100 mg bitki kullanmış, ardından bir grup 30 gün süreyle plasebo alırken diğer grup Tanacetum parthenium almaya devam etmiştir. nc fazda ise tedavi grubu plasebo almaya başlarken, plasebo grubu tedaviye geçmiştir. Bunların sonunda ağrı şiddeti ve ağrıya eşlik eden bulantı, kusma, ses ve işığa hassasiyet takip etmiştir. Sonuçta Tanacetum parthenium'un ağrı şiddetini plaseboya göre belirgin olarak azalttığı aynı zamanda kusma ve bulantıyı da belirgin olarak düşürdüğü gözlenmiştir.

- ▶ 140 migren hastası üzerinde yapılan randomize, çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada üç farklı tedavi dozu kullanılmış (2.08 mg, 6.25 mg ve 18.75 mg) ve Tanacetum parthenium'un toprak üstü kısımlarının süperkritik CO2 ekstresi günde 3 kez 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Öncelikle son 28 günde gerçekleşen migren ataklarının sıklığı tanımlanmış ve ayrıca her bir atağın şiddeti ve süresi belirlenmiştir. Sonuçta plasebo kullanımına göre doza bağlı olarak migren ataklarının sıklığında azalma meydana gelmiştir. Optimum etki 3x6.25 mg/gün dozda elde edilmiştir. Yan etki sıklığı ve şiddeti plasebo ile benzer olarak ortaya çıkmıştır.

Boswellia serrata

- ▶ Burseraceae familyasından bir bitkidir.
- ▶ Boswellia türleri küçük ağaçlar olup Kuzey Afrika ve Hindistan'da yetişmektedir.
- ▶ Drog olarak kullanılan kısım ağaçların kabuklarından elde edilen usaredir ve «Ak günlük» olarak bilinir.
- ▶ -Drog elde edilğinde ağaçların gövdeleri çizilir meydana gelen süt zamanla sertleşir.

- 
- ▶ **Kimyasal Bileşimi:**
 - ▶ Oleogomrezin. %5-9 UY, % 65-85 alkolde çözünen reçine (Terpenik bileşikler arasında en yüksek aktiviteye sahip olan 11-keto- β -asetil-beta-bosvellik asit, asetil-11-keto- β -bosvellik asit ve asetil- α -bosvellik asit), % 21-22 suda çözünen zank (polisakkarit fraksiyonu ve polimerik maddeler)

▶ **Kullanılışı:**

- ▶ -Kas-iskelet sistemi ağrılarında özellikle artrit kaynaklı olanlarda (harici uygulama)
- ▶ -Enflamatuvar kas-iskelet sistemi ağrılarında özellikle romatoid, osteoartrit, ankilozan spondilit ve bursitiste (dahili kullanılış)
- ▶ -Ülseratif kolitte kullanılır.

ANTIENFLAMATUAR AKTİVİTE

İltihaplanma: Basit bir şekilde vücudun herhangi bir yaralanma etkenine karşı aktif korunma cevabı olarak tanımlanabilir.

İltihaplanmayı meydana getiren başlıca uyarılar: Enfeksiyöz ajanlar, kimyasal etkenler, ısı ve mekanik travmalar, antijen-antikor etkileşmeleri olarak sıralanabilir.



Ancak sebebi ne olursa olsun, iltihaplanma cevabı genel olarak birbirini takip eden üç fazda meydana gelmektedir:


a) kısa süren akut faz, lokal vazodilatasyon ve kapiler permeabilite artışı ile karakterize olur,

b) subakut faz, lökosit ve fagositik hücrelerin sızması ile karakterize olur,


c) çoğalmanın olduğu kronik faz, doku dejenerasyonu ve fibrosis meydana gelir.



Bütün bu değişiklikler birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen süre içinde meydana gelir ve dokunun normal haline dönmesi ile iyileşme olur veya yeni gelişen konnektif dokunun fagositler ve lenfositler tarafından tekrar saldırıya uğraması ile aylar hatta yıllar sürebilecek kronik iltihaplanmaya dönüşür.



Tedavide kullanılan antiienflamatuar ajanlar steroidal ve steroidal yapıda olmayan antiienflamatuar ajanların çeşitli sistemik yan etkileri olması nedeniyle (gastrik kanama ve perforasyon, böbrek bozukluğu, hipertansiyon, sıvı tutulması, kalp yetmezliği, tiazitler gibi ilaçlarla etkileşme) yan etkileri daha az, antiienflamatuar etkinliği daha güçlü antiienflamatuar ilaç araştırmaları da sürmektedir.



Bu tür araştırmalarda çok sayıda bitkisel droğun halk arasında çeşitli iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı görölmektedir. Bu bitkilerdeki antienflamatuar etkili bileşiklerinin tespit edilmesi ve etki şekillerinin aydınlatılması en az yan etkiye sahip yeni ve güçlü ajanların keşfedilmesi bakımından önem kazanmaktadır.




Antienflamatuvar Aktivite Ölçümünün Mantığı:

Antienflamatuvar aktivitenin varlığını ve gücünü ölçmek için günümüze kadar birçok test geliştirilmiştir.

Antienflamatuvar aktivite testleri, temelde deney hayvanının arka pençesine, kulak kepçesine, sırt altı derisine, plevra, periton veya mesane içerisine enflamasyon oluşturunca bir ajan vererek o bölgede inflamasyon oluşmasını sağlamak ve oluşan bu inflamasyonun antiinflamatuvar etkinliği olduğu varsayılan madde tarafından geriletilip geriletilemediğine, inflamasyon geriletilebiliyor ise bunun bilinen bir antiinflamatuvar ajanla kıyaslanması suretiyle gücüne (potensine) bakılması esasına dayanır.

Antienflamatuvar Aktivite Testleri: Akut, subakut ve kronik enflamasyon testleri olmak üzere üçe ayrılmaktadır:

Antienflamatuvar aktivite tayininde in vitro veya in vivo deney modelleri kullanılabilmekle beraber bitkisel drogların yapısı ve özellikleri tam olarak bilinmeyen çeşitli maddelerin karışımları olmaları nedeniyle, in vitro deney modelleri ile aktivite tayininde başarı şansı oldukça düşüktür. Bu nedenle bitkisel ekstrelerle yapılacak aktivite çalışmalarında in vivo yöntemlerin yöntemlerin tercih edilmesi doğru olacaktır.



Uyarı tipine bağlı olarak bazı ufak değişiklikler olabilmekle beraber, gelişen iltihaplanma cevabı neticesi iltihaplanmanın olduğu alanda;

-ödem,

-hiperaljezi (ağrı),

-eritem,

-sistemik veya lokal hipertermi meydana gelebilmektedir. Bu semptomlar in vivo deney modellerinin oluşturulmasında birer parametre teşkil etmektedir.



Bitkisel materyalden deneylerde kullanılacak test numunesinin hazırlanmasında dikkat edilmesi gereken bazı hususların incelenmesi yararlı olacaktır.

Test numunesi: Suda çözünen materyaller için test numunesinin hazırlanmasında herhangi bir sorunu söz konusu değildir. Materyalin kısmen veya tamamen suda çözünmemesi durumunda ise çeşitli süspanse edici ajanlar ilave edilerek, homojenizatör vasıtasıyla homojen bir süspansiyon elde edilmesi gereklidir. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ajanlar; % 0.5-1 CMS, % 1-5 Tween 80, Tris, propilen glikol (1:3), % 1-5 arap zamkıdır. Ancak bilhassa petrol eteri, hekzan, CHCl₃ ekstreleri gibi apolar materyalin, bu ajanların ilavesi ile bile, su içinde süspansiyonlarının hazırlanması oldukça zordur. Bu gibi durumlarda çözücü olarak etanol ilave edilebilir; materyal EtOH-Tween 80-su (1:1:18) karışımı veya % 10'luk alkol, diğer bir gruba su veya % 1 CMS çözeltisi verilmelidir.

Test numunesinin verilif yolu ve zamanı:

Test numunesinin deney hayvanlarına genellikle oral veya i.p. yolla tek doz halinde verilmesinden 30 dk, 1 veya 2 saat sonra enflamasyon modeli uygulanır. Ancak bitkilerde aktivite bazen tek doz uygulaması ile tespit edilemeyebilir. Bilhassa halk arasında ilacın belirli bir süre kullanılması belirtilmişse, akut modellerde, birkaç doz uygulaması aktivitenin tespit edilebilmesi bakımından önemlidir.