



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Farmakoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**DENEYSEL AĞRI MODELLERİNDE AVANAFİLİN ANTİNOSİSEPTİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Asmaa HAJ MOUSA
ORCID: 0000-0002-8517-256X

Danışman
Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN
ORCID: 0000-0002-4505-0760

Bu tez çalışması BAP tarafından 24YL18004 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2025



ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam boyunca değerli bilgi birikimi, yönlendirmeleri ve sınırsız desteği ile bana rehberlik eden kıymetli danışmanım Prof. Dr. Salim Yalçın İnan'a en içten şükranlarımı sunarım. Kendisi, çalışmamın her aşamasında yol gösterici olmuş, akademik gelişimime büyük katkılar sağlamıştır. Bu süreçte gösterdiği sabır, anlayış ve özveri için kendisine minnettarım.

Ayrıca, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, başta Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin hocam olmak üzere, yüksek lisans sürecimde yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benden asla esirgemeyen Prof. Dr. Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık hocama ve Doç. Dr. İpek Duman hocama, bana kattıkları bilgi, tecrübe ve perspektif için teşekkür ederim. Onların rehberliği olmadan bu noktaya ulaşmam mümkün olmazdı.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, bana sevgiyle destek veren aileme de özel bir teşekkür etmek istiyorum. Sevgili babam ve annem, sizin emekleriniz ve dualarınız olmadan bu başarıyı elde edemezdim. Kardeşlerime, verdikleri moral ve gösterdikleri dayanışma için minnettarım.

Son olarak, gurbet hayatında bana destek olan ve bu yolculuğu daha anlamlı kılan sevgili arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Varlığınız bana güç ve motivasyon verdi.

Hepinize en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asmaa HAJ MOUSA

Nisan 2025

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI.....	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	iii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrıya Bir Bakış.....	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. Ağrının süresi	4
2.2.2. Ağrının patofizyolojik mekanizması	6
2.2.3. Ağrının anatomik lokalizasyonu	7
2.2.4. Ağrının etiyojisi	8
2.3. Nosisepsiyon ve Ağrının İletim ve İşlenme Mekanizmaları	8
2.3.1. Nosiseptörler ve transdüksiyon	8
2.3.2. Spinal kord dorsal boynuzunda ağrı transmisyonu ve işlenmesi	12
2.3.3. Nosiseptif çıkan (assendan) yolaklar.....	13
2.3.4. Ağrının modülasyonu	15
2.4. Nosisepsiyon ve Ağrının Farmakolojik Tedavisi.....	17
2.5. Fosfodiesteraz 5 Enzim (PDE5) İnhibitörleri.....	19
2.6. Nitrik Oksidin Nosisepsiyonda Çift Etkisi.....	20
2.6.1. Nitrik oksidin pronosiseptif etkisi	20
2.6.2. Nitrik oksidin antinosiseptif etkisi	23
2.7. NO-Siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Sinyal Yolağının Ağrı Sürecindeki Rolü	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuvar Koşulları	25
3.2. Kimyasallar	25
3.3. Deney Tasarımı	25
3.3.1. Santral nosisepsiyon modellerinde avanafil etkinliğinin değerlendirilmesi	25

3.3.2. Periferik nosisepsiyon modellerinde avanafil etkinliğinin değerlendirilmesi.....	26
3.3.3. İstatistiksel analizler	27
4.BULGULAR	29
4.1. Tail Flick Testi	29
4.2. Hot Plate Testi.....	30
4.3. Asetik Asit İle İndüklenen Abdominal Kontraksiyon Testi.....	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
6.1. Sonuç.....	37
6.2. Öneriler.....	37
7. KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER.....	57
8.1. EK 1 Etik kurul kararı	57

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **ASMAA HAJ MOUSA**'nın "**Deneysel Ağrı Modellerinde Avanafilin Antinosiseptif Etkilerinin Araştırılması**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 29.04.2025

Tez Danışmanı Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Esra ŞUMLU
KTO Karatay Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 07.05.2025 tarih ve 10/03 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Deneysel Ağrı Modellerinde Avanafilin Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **34** sayfalık kısmına ilişkin, 14.04.2025 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **% 6** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

14.04.2025

Asmaa HAJ MOUSA

Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

29.04.2025

Asmaa HAJ MOUSA

KISALTMALAR

Ach: Asetilkolin

ANO1: Anoktamin 1

CCK: Kolesistokinin

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptit

COX: Siklooksijenaz

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ED: Erektile disfonksiyon

FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi

GABA: Gama aminobütirik asit

GI: Gastrointestinal

GS: Guanilat siklaz

GTP: Guanozin trifosfat

IASP: Uluslararası ağrı çalışma derneği

İP: İntraperitoneal

L-NMMA: NG-monometil-L-arginin asetat

NIH: Ulusal sağlık enstitüleri

NK1: Nörokinin 1

NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik oksit

NO-cGMP: Nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat

NOS: Nitrik oksit sentaz

NSAİİ'ler: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

PAG: Periaküaduktal gri cevher

PDE5: Fosfodiesteraz 5

PKG: cGMP-bağımlı protein kinaz

SG: Substantia gelatinosa

SSS: Santral sinir sistemi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TRP: Transient reseptör potansiyel

VIP: Vazoaktif intestinal peptit

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Ağrının Terminolojisi.....	4
Tablo 2.2. Nöroseptif Sinyalleri Üst Merkezlere Taşıyan Yolakların Genel Bir Özeti.....	14



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Nöropatik ağrıya neden olan sinir sistemindeki lezyonların yerleşimi.....	7
Şekil 2.2. Nörisseptörlerin anatomisi.....	11
Şekil 2.3. Ağrının modülasyonu sistemleri.....	16
Şekil 4.1. Avanafilin tail flick testindeki etkisi.....	29
Şekil 4.2. Avanafilin hot plate testindeki etkisi.....	30
Şekil 4.3. Avanafilin asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testindeki etkisi	31

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Farmakoloji
[Yüksek Lisans Tezi]

DENEYSEL AĞRI MODELLERİNDE AVANAFİLİN ANTİNOSESİPTİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Asmaa HAJ MOUSA

Konya-2025

Ağrı, üretkenliği sınırlayan ve yaşam kalitesini düşüren en yaygın olgulardan birisidir. Hali hazırda günümüzde kullanılan birçok etkili analjezik bulunmasına rağmen, güvenlikleri ve yan etkileri konusunda bazı endişeler mevcuttur. Bu durum, daha etkili ve güvenli analjeziklerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Önceki bulgularda, nitrik oksit-güanozin monofosfat (NO-cGMP) yolağının deneysel çalışmalarda ağrı modülasyonu ve antinosesepiyonda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu çalışmada erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü olan avanafilin merkezi ve periferik sistemdeki analjezik etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Avanafilin santral antinosesiptif etkisini incelemek amacıyla tail flick ve hot plate testleri kullanılırken, periferik antinosesiptif etkisi asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testi ile değerlendirildi. Avanafilin 10 mg/kg dozu, tail flick ve hot plate testlerinde antinosesiptif etki göstermedi. Öte yandan, avanafilin 20 mg/kg dozu, kontrol grubuna kıyasla tail flick testinde latans süresinde anlamlı bir artış gösterdi, ancak hot plate testinde antinosesiptif etki oluşturmadı. Avanafilin 10 ve 20 mg/kg dozlarının ise asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testinde, doza bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla abdominal kontraksiyon sayısında anlamlı bir azalma sağladığı gözlemlendi. Bulgularımız, avanafilin akut ağrı modellerinde potansiyel bir analjezik etkinlik gösterdiğini ve bu nedenle ağrı tedavisinde umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Analjezik etki, Avanafil, cGMP, Nosisepsiyon, PDE5 inhibitörleri.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Pharmacology
Medical Pharmacology
[Master Thesis]

INVESTIGATION OF THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF AVANAFIL IN EXPERIMENTAL PAIN MODELS

Asmaa HAJ MOUSA

Konya-2025

Pain is one of the most common conditions that limit productivity and reduce quality of life. Despite the availability of numerous effective analgesics in current medical practice, concerns remain regarding their safety and side effects. This necessitates the development of more effective and safer analgesic agents. Previous findings have demonstrated that the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate (NO-cGMP) pathway plays a significant role in pain modulation and antinociception in experimental studies. The present study aimed to investigate the central and peripheral analgesic effects of avanafil, a phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor used in the treatment of erectile dysfunction. To evaluate the central antinociceptive effects of avanafil, the tail flick test and hot plate test were employed, while the peripheral antinociceptive effects were assessed using the acetic acid-induced abdominal writhing test. At a dose of 10 mg/kg, avanafil did not exhibit antinociceptive effects in the tail flick and hot plate tests. However, at a dose of 20 mg/kg, avanafil significantly increased latency time in the tail flick test compared to the control group, although no antinociceptive effect was observed in the hot plate test. Additionally, both 10 mg/kg and 20 mg/kg doses of avanafil significantly reduced the number of abdominal writhing responses in the acetic acid-induced abdominal contraction test in a dose-dependent manner compared to the control group. Our findings suggest that avanafil exhibits potential analgesic activity in acute pain models and may represent a promising therapeutic option for pain management.

Keywords: Analgesic effect, Avanafil, CGMP, Nociception, PDE5 inhibitors.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörlerden etkilenen, mevcut veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili hoş olmayan bir duyuşal ve duygusal deneyim olarak tanımlanmaktadır (Azizabadi Farahani ve Assari, 2010; Liu ve Kelliher, 2022). Ağrı, bireyin günlük aktivitelerini gerçekleştirmeyi önemli ölçüde kısıtlayabilir (Deshpande ve ark., 2006; Katz, 2002). Ayrıca, ağrının tedavisinin maliyeti hem sağlık sektörü hem de toplum için son derece yüksektir (Sternbach, 1986). Yukarıda belirtilenlere dayanarak, ağrının tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Analjezikler, ağrının algılanmasını engelleyen veya azaltan ilaçlardır. Bu ilaçlar arasında, asetaminofen ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi non-opioid analjezikler ile opioidler yer alır (Milani ve Davis, 2023). Kronik ağrılı durumların farmakolojik tedavisinin genellikle ağrıya ya hiçbir azalma ya da yalnızca küçük bir azalma sağladığı ve hastalar tarafından genellikle kısmen etkili olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Chou ve ark., 2017; Finnerup, 2019). Ayrıca, mevcut analjeziklerin bireyin yaşamını ve günlük aktivitelerini olumsuz etkileyen yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, daha etkili ve daha az yan etkilere sahip yeni ilaçların geliştirilmesi son derece önemli hale gelmiştir.

Son yıllarda, birçok araştırmada nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat (NO-cGMP) sinyal yolağının hem periferik hem de santral sinir sisteminde ağrı iletiminin modülasyonunda karmaşık ve çok yönlü bir rol oynadığı saptanmıştır. Nitrik oksitin (NO) analjezik etkisine ilişkin olarak, Durate ve ark. (1990) tarafından yapılan çalışmada lokal L-arjininin intraplantar uygulanmasının analjezi oluşturduğu ve bu etkinin nitrik oksit sentaz inhibitörleri ile çözünür guanilat siklaz (GS) inhibitörü olan metilen mavisi tarafından antagonize edildiği gösterilmiştir (Duarte ve ark., 1990). Buna ek olarak, birçok çalışma, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) antinosesepiyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bir çalışmada, intraplantar dibütütil-cGMP enjeksiyonunun inflamatuvar hiperaljeziye sahip ratlarda antinosesepitif etki oluşturduğu saptanmıştır (Ferreira ve Nakamura, 1979). Ayrıca, intratekal 8-bromo-cGMP uygulamasının nöropatik ratlarda mekanik allodiniyi azalttığı bildirilmiştir (Sousa ve Prado, 2001). Bu nedenle, cGMP'nin nosisepitif iletimin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bahsedilen bulgulara dayanarak, fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleri cGMP seviyesini artırarak analjezik etki oluşturabilir (Cury ve ark., 2011; Vieira ve ark., 2021).

Ağrı tedavisinde uygulanan yeni terapötik alternatifler arasında, nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat yolağı aracılığıyla nöron hiperpolarizasyonu sağlayabilecek fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri yer almaktadır. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri olan vardenafil, tadalafil, lodenafil karbonat ve sildenafilin analjezik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Gediz ve ark., 2015; Jain ve ark., 2001; Mehanna ve ark., 2018; Vieira ve ark., 2021). Avanafil, ikinci kuşak bir PDE5 inhibitörüdür ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç, birinci kuşak PDE5 inhibitörlerine göre üstün PDE izoform seçiciliğine ve daha düşük yan etki profiline sahiptir (Ahmed ve ark., 2021). Avanafilin akut akciğer hasarını önleyici ve Alzheimer hastalığı olan bireylerde ortaya çıkan öğrenme ve bellek bozukluklarını iyileştirici etkileri daha önce incelenmiş olmasına rağmen, avanafilin antinosesepitif aktivitesi henüz araştırılmamıştır (Aydin ve ark., 2022; Chowdari Gurram ve ark., 2023).

Bu çalışmada, avanafilin santral ve periferik nosisepsiyon modellerindeki antinosesepitif etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ağrı modellerinde bu ilacın incelenmesi, ağrıyı

hafifletmeye yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrıya Bir Bakış

2020 yılında, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP), ağrıyı "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili hoş olmayan duysal ve duygusal deneyim" olarak tanımlamıştır (International Association for the Study of Pain, 2025). Bu tanıma dayanarak, ağrı hem fizyolojik hem de psikolojik bir deneyim olarak kabul edilmektedir. Ağrı, bireye özgü ve öznel bir durumdur. Bunun yanı sıra, ağrının doğasında psikolojik boyut önemli bir bileşen oluşturmaktadır. Ağrı genellikle gerçek ya da potansiyel doku hasarının bir uyarı sinyali olarak bilinmektedir. Başka bir deyişle, fiziksel bir tehdidin göstergesi olarak görülmektedir. Bununla birlikte, ağrı doku hasarının olmadığı durumlarda da ortaya çıkabilir ve birey, bu deneyime eşlik eden ağrıyı hasar meydana gelmiş gibi algılayabilir.

Nosisepsiyon ile ağrı arasında fark bulunmasına rağmen genellikle birbirleriyle karıştırılır. Ağrının, duysal (ayırıcı, discriminative) ve duygusal (affektif, emotional) olmak üzere iki bileşenden oluşan bir kombinasyon olduğu bilinmektedir. Ağrının duysal bileşeni nosisepsiyon olarak tanımlanır ve noksiyöz uyaranların sinirsel kodlanma süreci olarak kabul edilir (International Association for the Study of Pain, 2025; Kuner, 2008). Nosisepsiyon, zararlı uyaranların sinir sistemi tarafından bilinçsiz bir şekilde işlenmesidir (National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, 2009). Buna karşılık, ağrı, birkaç üst beyin merkezinde ağırlı bilgilerin bilinçli olarak işlenmesi sonucu ortaya çıkar ve nosiseptif bilginin kortikal düzeyde işlenmesini gerektiren bir deneyimdir (Barrot, 2012). Ağrının, bireyler arasında büyük ölçüde farklılık gösteren bir deneyim olduğu bilinmektedir. Duygusal durum, anksiyete düzeyi, dikkat ve dikkatin dağılması, geçmiş deneyimler, anılar ve diğer birçok faktör ağrı deneyimini belirleyen unsurlar arasındadır (Ossipov ve ark., 2010).

Nosiseptif birincil afferent liflerin uçlarında ve projeksiyon nöronlarında entegre edilmiş süreçlerin sonucu olarak, nosiseptif sinyallerin üst merkezlere iletilmeden önce modüle edildiği bildirilmiştir (Melzack ve Wall, 1965). Ağrının inen kontrolü, spinal kord dorsal boynuzundaki ağrı sinyallerini modüle eden süreçlerin en önemlisi olarak kabul edilmektedir. Nosiseptif sinyaller, spinal kordun dorsal boynuzuna ulaştığında, çeşitli mekanizmalar tarafından kapsamlı bir şekilde işlenir. Bu mekanizmalardan bazıları, bu bilgilerin üst merkezlere iletimini artırırken, bazıları ise inhibe edebilir (Millan, 2002).

Ağrıya ilişkin bilgilerin anlaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla birçok terim Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Ağrının Terminolojisi (Barrot, 2012; Dubin ve Patapoutian, 2010; Millan, 1999)

Terim	Tanım
Allodini	Normalde ağrılı olmayan (nosiseptif olmayan) bir uyarandan tetiklenen ağrıdır
Analjezi (antinosepsiyon)	Spontan ağrının ya da ağrılı uyarandan tetiklenen ağrının azaltılmasıdır
Hiperanaljezi	Nosiseptörlerin veya periferik sinirlerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkabilen, ağrıya karşı anormal derecede artmış bir duyarlılık durumudur
Hipoanaljezi	Normalde ağrılı bir uyarandan karşısında azalmış ağrı hissidir
Noksiyöz (zararlı) stimuli	Gerçek veya potansiyel olarak dokuya zarar verecek bir uyarandır
Nosiseptif ağrı	Ciltte, iç organlarda ve diğer organlarda lokalize nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrıdır
Nöropatik ağrı	Sinir sistemini ya da sinirsel işlevleri etkileyen bir lezyon veya hastalığın doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrıdır
Ağrı eşiği	Ağrı olarak algılanan bir uyarandan minimum şiddetidir
Primer ve sekonder hiperanaljezi	Farklı mekanizmalarla aracılık edilen, doku hasarı bölgesindeki (primer) veya bu bölgenin çevresindeki alanda (sekonder) ağrıya karşı artmış duyarlılıktır
Psikojenik ağrı	Somatik bir kökene dayanmayan ve psikolojik faktörlerden kaynaklanabilecek ağrıdır

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması, araştırma ve klinik amaçlar için gereklidir. Ayrıca, ağrı sınıflandırmalarını bilmek, doğru klinik tanı ve tedaviye ulaşmayı kolaylaştırır. Ağrı; süre, patofizyolojik mekanizma, etiyoloji veya anatomik lokalizasyon gibi çeşitli açılardan birkaç kategoriye ayrılmaktadır (Abd-Elsayed ve Deer, 2019; Carver ve Foley, 2003; Liu ve Kelliher, 2022).

2.2.1. Ağrının süresi

Ağrı, zamansal açıdan genellikle akut veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut ağrı, bir yaralanma veya hastalıkla ilişkilendirilebilen (nosisepsiyon kaynaklı), üç aydan kısa süren ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde uzun süreli bir etkiye neden olmayan bir ağrı tipidir. Bu tür ağrı iyi lokalize edilir ve genellikle yaralanma sonrası iyileşmeye bağlı olarak azalır ve ortadan kalkar. Bu ağrının temel işlevleri, doku yaralanmalarına karşı uyarıda bulunmak ve koruma sağlamaktır (Maxwell ve ark., 2008). Akut ağrı, cerrahi girişimler ve travma gibi durumlarda görülebilmektedir ve yetersiz veya eksik tedavi edildiğinde taşikardi, takipne ve

sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa neden olabilir (Apkarian ve ark., 2011; Maxwell ve ark., 2008). Akut ağrı etkili bir şekilde tedavi edilmediği ve uzun süre devam ettiği takdirde kronik hale gelebilir. Bunun sonucunda fizyolojik değişiklikler meydana gelebilir ve bu durum periferik ve santral sensitizasyona yol açabilir. Ayrıca genetik ve psikolojik faktörler de ağrının kronikleşmesinde rol oynamaktadır (Orr ve ark., 2017). Akut ağrı, bireyin noksiyöz uyarana maruz kalmasını sonlandırmak ve böylece ağrıyı durdurmak amacıyla motor refleksleri ve/veya otonomik refleksleri tetikleyen koruyucu yanıtları indükleyebilmektedir (Millan, 1999).

Kronik ağrı, üç aydan daha uzun süre devam eden veya tekrarlayan ve iyileşme için normalde beklenen süreyi aşan bir ağrı olarak tanımlanır. Mortalite oranları miyokard infarktüsü, inme, enfeksiyöz hastalıklar, kanserler ve diyabet mellitus için en yüksek seviyede olmasına rağmen, kronik ağrının insani engelleme için başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Treede ve ark., 2019). Kronik ağrılı durumlarda genellikle anksiyete, uykusuzluk, dikkat bozukluğu, depresyon, sosyal ve davranışsal işlev bozuklukları görülebilir. Kronik ağrı, tedavi edilmediği takdirde yıllar içinde kötüleşmeye devam edebilir (Lovich-Sapola ve ark., 2015). İnflamasyona ve sinir hasarına eşlik eden kronik ağrı, dış faktörler veya uyaranlar tarafından tetiklenmeden spontan ağrı, hiperaljezi ve/veya allodini ile karakterize edilir. Kronik ağrı herhangi bir fizyolojik amaca sahip değildir (Millan, 1999). Kanser, kronik ağrının önemli bir nedeni olarak sayılmaktadır. Kronik ağrı, nosiseptif veya nosiseptif olmayan (nöropatik) türde olabilir (Noroozian ve ark., 2018). Kronik ağrı, tıbbi, fiziksel ve psikolojik çeşitli yönleri göz önüne alınarak tedavi edilmektedir (Hylands-White ve ark., 2017).

Kronik ve akut ağrının yanı sıra, başka ağrı türleri de bulunmaktadır. Epizodik ya da tekrarlayan ağrı, uzun bir süre boyunca aralıklı olarak ortaya çıkan bir ağrı türüdür ve ağrılı dönemler arasında herhangi bir ağrı hissedilmez. Migren, epizodik ağrı bir örneğidir (Abd-Elsayed ve Deer, 2019). Kaçak ağrı (Breakthrough), mevcut bazal ağrı seviyesinin üzerinde ağrı şiddetinde geçici bir artışla karakterize edilen bir ağrı türü olarak tanımlanır. Genellikle ani başlangıçlı, şiddetli ve kısa süreli olup, her gün birçok atak yaşanabilir. Kaçak ağrı, kanserle ilişkili durumlarda iyi bilinen bir özellik olmasına rağmen, malign olmayan ağrı durumlarında da görülmektedir (Mishra ve ark., 2009; Svendsen ve ark., 2005). Hareketle ilişkili ağrı, yürüme, ağırlık taşıma veya öksürme gibi basit hareketlerle tetiklenen bir ağrı olarak bilinirken, doz sonu ağrısı, uygulanan dozun sonunda ilacın kan düzeyinin minimum etkili analjezik seviyesinin altına düşmesiyle ortaya çıkan bir ağrıdır (Abd-Elsayed ve Deer, 2019).

2.2.2. Ağrının patofizyolojik mekanizması

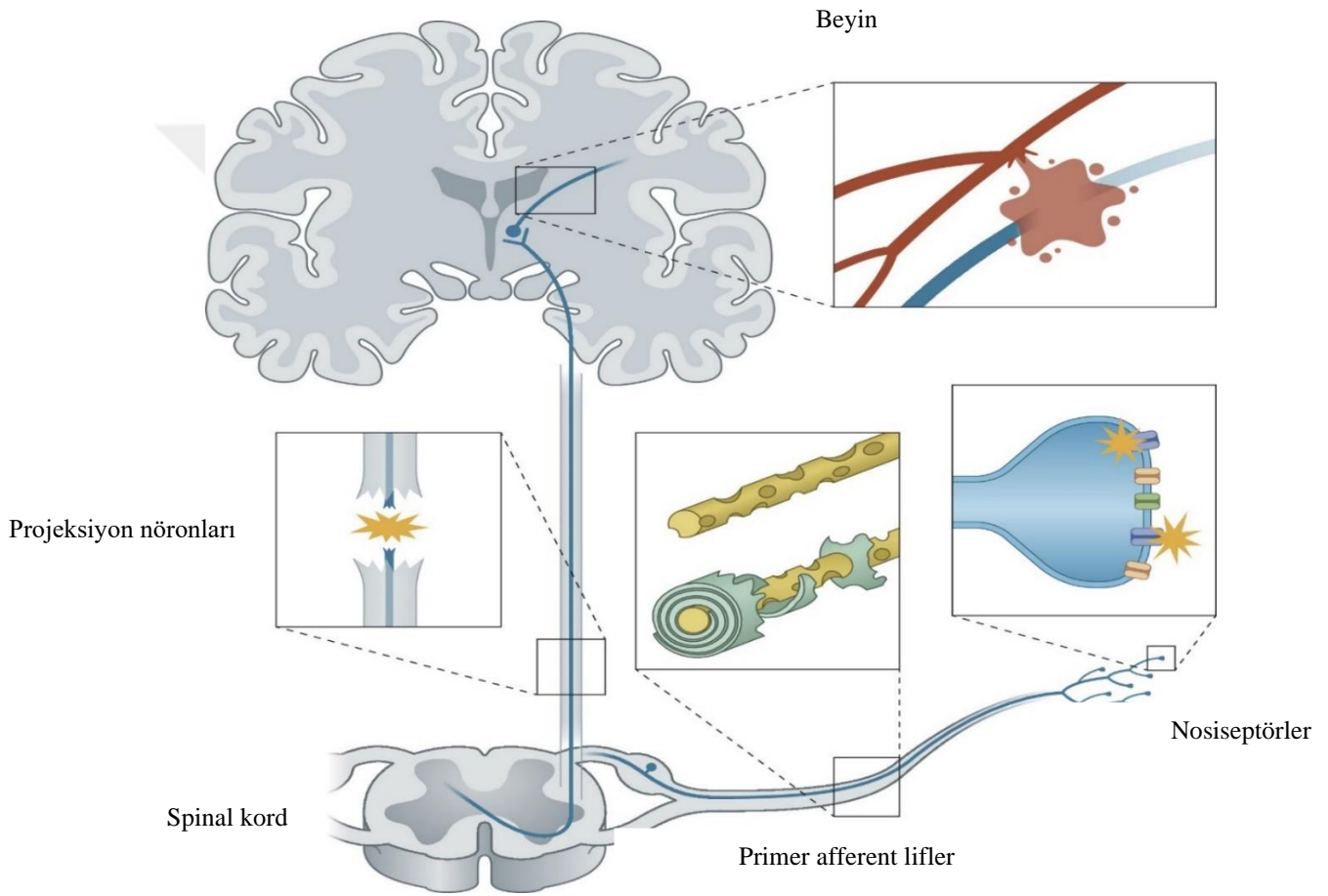
Patofizyolojik ağrı sınıflandırma sistemi, ağrının altında yatan patofizyolojik mekanizmalara dayanır. Bu mekanizmalara bağlı olarak ağrı, nosiseptif ve nöropatik olmak üzere iki tipe ayrılır. Nosiseptif ağrı, doku hasarı veya inflamasyon sonucunda iç organlar, kaslar ve kemik gibi dokularda bulunan ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) uyarılmasıyla meydana gelir. Nosiseptif ağrı, nosiseptörlerin yer tuttuğu organlara dayanarak somatik veya viseral türde olabilir. Somatik ağrı, deri ve mukoza gibi yüzeysel dokularda, kaslar ve kemik gibi derin dokulardaki nosiseptörlerin stimüle edilmesiyle meydana gelir. Somatik ağrı genellikle keskin veya yanıcıdır ve iyi lokalize edilir (yansıyan özellik göstermez) (World Health Organization, 2012; Abd-Elseyed ve Deer, 2019). Somatik ağrı, kanser hastalarında en yaygın ağrı türüdür ve en sık görülen nedeni kemik metastazlarıdır (Carver ve Foley, 2003; Galasko, 1976). Viseral ağrı (yansıyan ağrı), iç organlardaki nosiseptörlerin uyarılmasıyla oluşan bir ağrıdır. Genellikle yavaş başlangıçlı, künt, yeri iyi lokalize edilemeyen ve kramp şeklinde hissedilen bir niteliğe sahiptir (Abd-Elseyed ve Deer, 2019). Somatik ve viseral yapıların, spinal kordun dorsal boynuzunda birleşen ortak afferent lifler yoluyla çift innervasyona sahip olması nedeniyle, viseral bir bölgedeki ağrı deriye yansiyabilir ve kutanöz ağrı olarak yanlış algılanabilir (Carver ve Foley, 2003). Enfeksiyon, sıvı veya gaz birikimi nedeniyle oluşan şişlik ve katı tümörler, viseral ağrının nedenleri olarak kabul edilmektedir (World Health Organization, 2012).

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminde (SSS) yapısal hasar ya da sinirlerin fonksiyonel bozukluğu sonucunda ortaya çıkan bir ağrı olarak tanımlanır. Metabolik, travmatik, enfeksiyöz, iskemik, toksik veya immün aracılı patolojik durumlar gibi sinirlere hasar veren herhangi bir süreç nöropatik ağrıya yol açabilir. Ayrıca, nöropatik ağrı beyin ve spinal kordun ağrı sinyallerini anormal şekilde işlemesi sonucunda da oluşabilir. Nöropatik ağrı, periferik yada santral olabilir (Şekil 2.1). Postherpetik nöralji, diyabetik nöropati, talamik ağrı, inme sonrası ağrı, omurilik hasarı sonrası ağrı ve kozalji gibi durumlar buna örnek olarak gösterilebilir (World Health Organization, 2012; Haanpää ve Treede, 2010).

Nöropatik ağrı, uyararla tetiklenen (stimulus-evoked) veya uyararla bağımsız (stimulus-independent) olarak sınıflandırılabilir. Uyararla tetiklenen ağrı, mekanik, termal veya kimyasal uyarılar sonucu ortaya çıkan hiperaljezi ve allodini belirtileriyle karakterizedir. Uyararla bağımsız ağrı (spontan ağrı) ise aralıklı ve paroksizmal olabilir ve genellikle karıncalanma, batma, saplanma, elektrik çarpması, yanma, uyuşma şeklinde tanımlanır (Kerstman ve ark.,

2013). Voltaj kapılı sodyum kanalları ve kalsiyum kanallarının, spontan ağrıya neden olan ektojik aktivitenin oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Altier ve ark., 2007; Sheets ve ark., 2008).

Nosiseptif ve nöropatik ağrıya ek olarak başka bir ağrı türü de bulunmaktadır. Bazı hastalıklarda bireyler aynı anda somatik, viseral ve nöropatik ağrı algılayabilirler. Bu tür ağrıya "karma ağrı" denir. Karma ağrı örnekleri arasında doku ve sinirlere zarar veren travmalar, cilt ve sinir uçlarını etkileyen yanıklar ile kanser yer almaktadır (Abd-Elsayed ve Deer, 2019; Hardy, 2002).



Şekil 2.1. Nöropatik ağrıya neden olan sinir sistemindeki lezyonların yerleşimi.

2.2.3. Ağrının anatomik lokalizasyonu

Ağrı, genellikle ağrının ortaya çıktığı bölgelere (ör. baş, sırt veya boyun) veya ağrı ile etkilenen dokunun anatomik işlevine (ör. romatizmal, iskelet, nörolojik ve vasküler) göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma yalnızca ağrının fiziksel yönlerine önem verir ve ağrının altında yatan nedenleri veya mekanizmaları ele almaz (Abd-Elsayed ve Deer, 2019; Hardy, 2002; Orr ve ark., 2017).

2.2.4. Ağrının etiyojisi

Ağrının süresi, şiddeti, sıklığı ve yerini dikkate almaksızın, ağrının nedenlerini bilmek son derece önemlidir. Ağrının etiyojik sınıflandırmasına dayanarak, ağrı malign ve malign olmayan olarak iki alt sınıfa ayrılmaktadır. Kansere ağrısı ile kanser dışı nedenlere bağlı ağrıyı ayırt etmek, ağrının 3 aydan daha uzun süre devam etmesi durumunda özellikle önemli hale gelir (Abd-Elseyed ve Deer, 2019; Orr ve ark., 2017). Malign olmayan ağrı (malignite ile ilişkili olmayan), kliniklerde en sık görülen ve en yaygın ağrı türüdür ve bu ağrının altında yatan birçok farklı mekanizma bulunmaktadır. Miyofasiyal ağrı, bu tür ağrıya bir örnek olarak kabul edilmektedir (Scott, 1981). Malign ağrı, doğrudan maligniteden veya uygulanan tedavilerden (kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi) kaynaklanabilen bir ağrıdır.

2.3. Nosisepsiyon ve Ağrının İletim ve İşlenme Mekanizmaları

Ağrının algılanması, iletilmesi ve işlenmesiyle ilgili temel fizyolojik mekanizmaların bilinmesi, ağrının doğru bir şekilde değerlendirilmesi, teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ağrı süreci, periferik ve merkezi sinir sisteminin tüm seviyelerinde entegre olan son derece karmaşık bir dizi mekanizmadan kaynaklanmaktadır. Ağrı, diğer duyuşal süreçlerle birçok ortak özelliğe sahiptir. Ağrılı sinyaller, yalnızca nosiseptif uyarılara yanıt veren ve çoğu vücut dokusunda bulunan nosiseptörlerin serbest sinir uçlarının aktivasyonu ile oluşur. Ardından, ağrılı impulslar birincil afferent lifler boyunca spinal korda taşınır ve burada ikinci sıra liflerle, öncelikle talamusa iletilir. Bu impulslar, talamus ve diğer subkortikal merkezlerden (limbik sistem, beyin sapı retiküler formasyonu) üçüncü sıra lifler aracılığıyla kortekse iletilir. Ağrı algısının altında yatan süreçlerin öncelikle talamus ve korteksi içerdiği düşünülmektedir (Osterweis ve ark., 1987). Ağrı, periferik nosiseptörler uyarılmaksızın santral nosiseptif yolların aktivasyonu sonucunda da ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemi hasarından sonra gelişebilen ağrı, bu duruma örnek olarak kabul edilmektedir (Boivie ve ark., 1989).

2.3.1. Nosiseptörler ve transdüksiyon

Duyusal lifler, çevre ve organizmanın durumu hakkında santral sinir sistemine bilgi iletir. Bazı duyuşal lifler belirli uyarılara selektifken, diğerleri kimyasal, termal ve mekanik çeşitli uyarılara yanıt veren polimodal özellikler taşır. Periferik afferent lifler (PAL'ler), çaplarına, yapılarına ve iletim hızlarına göre üç ana tipte sınıflandırılabilir. Bunlar ince yapılı, miyelinsiz ve yavaş iletimli olan C lifleri; orta kalınlıktaki miyelinli ve orta hızda iletimi olan A δ lifleri ve büyük çaplı, miyelinli ve hızlı iletimi olan A β lifleridir (Millan, 1999).

Tüm lif sınıfları nosiseptif olmayan sinyalleri iletebilir. Ancak, normal koşullar altında yalnızca C ve A δ lifleri nosiseptif impulsları iletebilirken, A β lifleri bu tür sinyalleri transfer etmez (Millan, 1999). Ağrının algılanması ve iletilmesinde rol oynayan periferik primer afferent nöronların serbest uçları, nosiseptörler olarak adlandırılır. Nosiseptörler, ağrılı uyaranlara yanıt veren bir periferik terminale ve ağrılı impulsları spinal korda ileten santral bir dala sahip olmaları nedeniyle diğer nöronlardan farklılık göstermektedir (Dubin ve Patapoutian, 2010). Nosiseptörlerin hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonunda bulunur ve spinal kordun dorsal boynuzunda ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar. Nosiseptörler aracılığıyla gerçekleştirilen transdüksiyon süreciyle nosiseptif uyaranlar elektriksel sinyallere dönüştürülür. Nosiseptörler (C ve A δ lifleri), nöropeptitler (substans P, kalsitonin gen ilişkili peptit [CGRP]), nörotrofinler (nosiseptör gen ekspresyonunu modüle eden moleküller), nörotransmitterler (glutamat) ve inflamatuvar mediatörler sentezler ve salgılar. Bu bileşikler, nosiseptif uyaranların iletimini modüle eder ve kolaylaştırır (Liu ve Kelliher, 2022).

C lifleri, nosiseptörlerin büyük grubunu oluşturur ve yavaş, künt ağrının iletiminde rol oynar. A δ lifleri ise ikinci küçük nosiseptör grubu olarak bilinir ve miyelinsiz C liflerine kıyasla daha hızlı iletim sağlar. C lifleri; kimyasal, termal ve mekanik çeşitli uyaranlara yanıt veren polimodal nosiseptörlere bağlıyken, A δ lifleri mekanosensitif nosiseptörler (yalnızca mekanik uyaranlara duyarlı, yüksek eşikli) veya mekanotermal nosiseptörler (polimodal, mekanik ve termal uyaranlarla aktive olabilen) olmak üzere iki tipe ayrılabilir (Lin, 2009; Liu ve Kelliher, 2022).

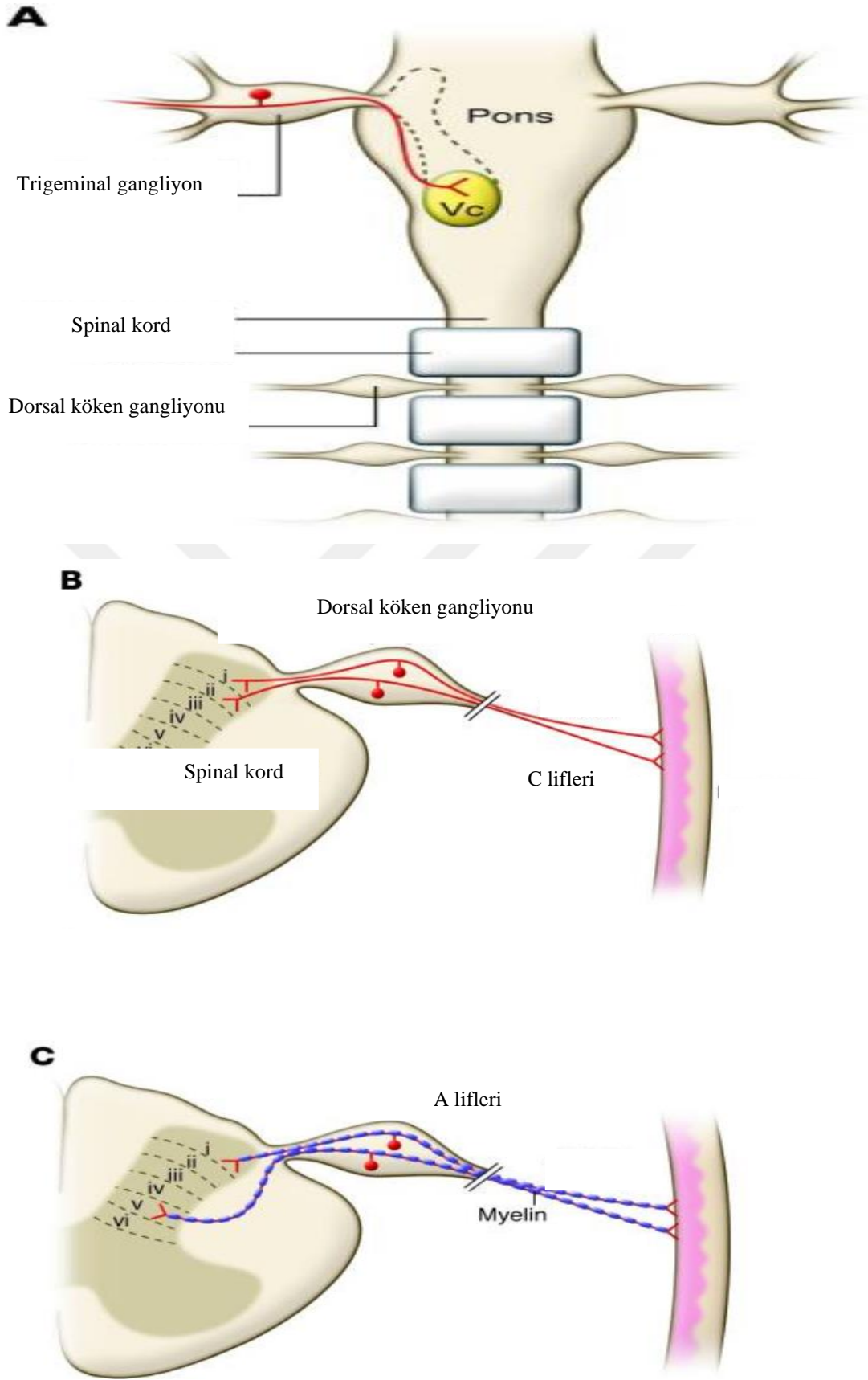
C ve A δ lifleri; cilt, kaslar, eklemler, kalp ve iç organlar gibi çeşitli organlarda bulunur. Ayrıca, serebral kan damarlarının yoğun bir duysal sinir pleksusu ile çevrili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Bove ve Moskowitz, 1997). C ve A δ iskelet lifleri, iskemi, hipoksi ve aşırı lokalize basınç artışına yanıt olarak uyarılır. Müsküler ağrı, aşırı kas kasılmasını durdurmaya yol açar ve bu durum koruyucu işlevsel bir uyarı olarak değerlendirilebilir (Mense, 1993; Mense ve Stahnke, 1983). Bağırsaklar gibi iç organlardaki viseral duysal afferent liflerin yoğunluğu, ciltle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bu seyrek innervasyon, bağırsak ve diğer viseral dokulardaki nosiseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrının kötü lokalizasyonunu ve viseral ağrıyı tetiklemek için geniş doku alanlarının uyarılmasının gerekebileceğini açıklar (Handwerker ve Kobal, 1993; Mense, 1993).

C ve A δ liflerinin yanı sıra, deride, eklemlerde ve viseral dokularda bulunan, normal koşullar altında nosiseptif uyaranlara yanıt vermeyen, miyelinsiz C liflerinin bir alt sınıfı olan

'silent' veya 'sessiz' nosiseptörler olarak adlandırılan bir diğer nosiseptör sınıfı da bulunmaktadır. Nosiseptörlerin yaklaşık %10-20'sini oluşturan bu lifler, inflamasyon veya doku hasarı durumlarında çeşitli kimyasal mediatörler aracılığıyla duyarlı hale gelir ve aktifleşir (Cervero, 1994; McMahon ve Koltzenburg, 1990; Millan, 1999). Sessiz nosiseptörlerin aktivasyonunun, uzun süreli inflamatuvar ağrılı durumlar ve doku inflamasyonuna bağlı primer hiperaljeziye önemli ölçüde katkı sağladığı düşünülmektedir (Millan, 1999).

Nosiseptörlerin, lifler ve somalar boyunca dağılan çok çeşitli reseptörler ve iyon kanalları eksprese ettiği tespit edilmiştir. Bu moleküller, nosiseptif uyarıların elektrik sinyallerine dönüştürülmesi ve iletilmesinde önemli bir rol oynar. Transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları ve voltaj kapılı iyon kanalları ise aksiyon potansiyelinin oluşumunda en kritik moleküller arasında kabul edilmektedir (González-Ramírez ve ark., 2017; Liu ve Kelliher, 2022). TRP kanalları, TRP vanilloid (TRPV), ankyrin (TRPA), mukolipin (TRPML), polikistin (TRPP), kanonik (TRPC) ve melastatin (TRPM) olmak üzere altı alt gruba ayrılmaktadır (Takayama ve ark., 2019). Bu gruplar, seçici olmayan katyon kanallarını içeren proteinlerden oluşur (Julius, 2013). Genel olarak, TRP kanalları pH değişiklikleri, kimyasal ajanlar, sıcaklık ve ozmolarite gibi çok sayıda uyarana duyarlı moleküler sensörler olarak işlev görmektedir. TRP kanalları, hasarlı dokular, aktif mast hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen çeşitli inflamatuvar mediatörler ile aktive edilir. Bu mediatörler arasında hidrojen iyonları (protonlar), sodyum iyonları, serotonin, sitokinler, bradikinin, histamin, prostaglandinler ve lökotrienler bulunmaktadır. TRP kanallarının aktivasyonu, iyon girişini (örneğin, Ca^{2+} ve Mg^{2+}) modüle ederek fiziksel veya kimyasal uyarıların geçici aksiyon potansiyellerine dönüştürülmesine yol açar. Bu geçici aksiyon potansiyelleri, voltaj kapılı iyon kanallarını aktive eder ve böylece eşik üstü bir aksiyon potansiyelinin oluşumuna neden olan bir dizi olayı tetikler (Liu ve Kelliher, 2022).

Kalsiyumla aktive olan bir klorür kanalı içeren anoktamin 1 (ANO1) reseptörlerinin nosisepsiyonda rol oynadığı belirlenmiştir (Giniatullin, 2020; Takayama ve ark., 2019). Ayrıca, Piezo kanallarının da somatik ve viseral ağrının oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır. Piezo kanalları, Piezo1 ve Piezo2 katyonik kanallarından oluşan mekanosensitif reseptörlerdir ve çeşitli mekanik uyarımlarla aktive edilebilmektedir (Coste ve ark., 2010; Gottlieb, 2017; Pietra ve ark., 2020).



Şekil 2.2. Nosiseptörlerin anatomisi (Dubin ve Patapoutian, 2010). (A) Somatosensoryal nöronlar, periferik gangliyonlarda (trigeminal ve dorsal kök gangliyonları) yerleşir. Afferent nöronların, bir dalı santral olarak beyin

sapına (Vc) ve spinal kordun dorsal boynuzuna giderken, diğer dalı periferik olarak cilt ve diğer organlara yönelir. Vc, trigeminal sinir spinal çekirdeği pars kaudalis. (B) Çoğu nosiseptör, küçük çaplı aksonlara sahip miyelinsiz C liflerinden oluşur. Santral uzantıları esas olarak dorsal boynuzun yüzeyel I ve II laminalarındaki nöronlarla sinaps yapar. (C) A lifleri genellikle nosiseptif sinyalleri dorsal boynuzun yüzeyel I ve V laminalarına iletir.

2.3.2. Spinal kord dorsal boynuzunda ağrı transmisyonu ve işlenmesi

Ağrının santral işleme süreçleri, spinal kordun (ve medullanın) dorsal boynuzu seviyesinde başlar. Ağrılı impulslar, eksitator ve inhibitör internöronları içeren karmaşık sinirsel devreler tarafından işlenir ve ardından projeksiyon nöronları aracılığıyla çeşitli beyin bölgelerine iletilir. Ayrıca, nosiseptif sinyaller ventral boynuzda iletilerek koruyucu motor reflekslerin oluşumuna katkıda bulunur. Bu sinirsel devrelerdeki çeşitli nöronların aktivitesi, beyin sapından inen aksonlar tarafından modüle edilebilir (Todd, 2010). Nosiseptörlerin çoğu, lamina I, II ve V'deki internöronlar veya projeksiyon nöronları ile primer sinapslar kurar. Somatosensoryal C liflerinin büyük bir kısmı, substantia gelatinosa (SG) olarak da bilinen lamina II'de sonlanır (McMahon ve ark, 2013).

İnternöronlar, aksonları spinal kordda kalan ve lokal olarak dallanan nöronlardır. Lamina I–III'teki nöronların büyük bir çoğunluğunu oluştururlar. Bu nöronlar, primer afferent liflerin başlıca postsinaptik hedefleri olarak kabul edilmektedir. İnternöronlar, gama aminobütirik asit (GABA) ve /veya glisin kullanan inhibitör ve glutamaterjik eksitator olmak üzere iki ana fonksiyonel sınıfa ayrılabilir. Dorsal boynuz nöronları, etkileşimde bulunduğu internöron tipine bağlı olarak uyarılabilir veya inhibe edilebilir (McMahon ve ark, 2013). Eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin, normal duyu fonksiyonunun sürdürülmesi için kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Sivilotti ve Woolf, 1994; Yaksh, 1989). Bu devrelerin fonksiyonundaki değişikliklerin, inflamatuvar ve nöropatik ağrının gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Todd, 2010). İnternöronlar, primer afferent liflerin postsinaptik hedefleri olmasına rağmen, primer afferent lifler ile projeksiyon hücreleri (ikinci sıra nöronlar) arasında da sinapslar kurulur (Todd, 2010). Projeksiyon nöronları, lamina I'de yoğunlaşır ve oradaki nöronların yaklaşık %5'ini oluşturur. Spinal kordun dorsal boynuzundaki birçok projeksiyon nöronunun aksonları, orta hattı geçerek kontralateral beyaz cevherde ilerler ve talamus, periakvaduktal gri cevher (PAG), pons ve medullanın çeşitli bölgeleri gibi supraspinal hedeflerde sonlanır (Al-Khater ve Todd, 2009; Craig, 1995).

Primer afferent nosiseptörler, spinal terminallerinden, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), vazoaaktif intestinal peptit (VIP) ve somatostatin gibi çeşitli küçük

polipeptitlerin yanı sıra glutamik asit ve aspartik asit gibi amino asitler salgılar (Willis, 1985). Substans P'nin nörokinin 1 (NK1) reseptörleri, en fazla lamina I'de bulunur ve projeksiyon nöronlarının yaklaşık %80'i bu reseptörleri eksprese eder. Ayrıca, NK1 reseptörlerinin spinal ağrı mekanizmalarında önemli bir role sahip olduğu tespit edilmiştir (Todd, 2010). Ek olarak, glutamatın sinir sistemindeki eksitator nörotransmisyon için kritik öneme sahip olduğu ve hem akut hem de kronik ağrının algılanmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, tüm primer afferent lifler, temel nörotransmitter olarak glutamat salgılar (Dickenson ve ark., 1997; Garry ve Fleetwood-Walker, 2004).

Primer afferent lifler, ligand kapılı iyonotropik, metabotropik ve tirozin kinaz reseptörleri gibi çeşitli reseptör tiplerine sahiptir. Bu reseptörlerin, primer afferent liflerin santral terminallerinde bulunduğu ve nörotransmitter salgılanmasını düzenlediği tespit edilmiştir. Bu reseptörler arasında iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri yer alır (Ohishi ve ark., 1995; Tachibana ve ark., 1994). Ayrıca, duyuşal nöronların üç ana opioid reseptörünü (μ , δ ve κ), nikotinik ve muskarinik reseptörleri ile GABA reseptörlerini eksprese ettiği belirlenmiştir (Flores ve ark., 1996; Haberberger ve ark., 1999; Poorkhalkali ve ark., 2000; Wang ve ark., 2010). Buna ek olarak, α 2-adrenerjik reseptörlerin de duyuşal nöronlarda bulunduğu gösterilmiştir (Stone ve ark., 1998). Bu reseptörlerin duyuşal sinirlerin santral uçlarında yerleşmesi, birçok mediatörün spinal kordun dorsal boynuzundaki ağrı iletimindeki rolünü ortaya koymaktadır.

2.3.3. Nosisseptif çıkan (assendan) yolaklar

Spinal korddaki nosisseptif projeksiyon nöronları, duyuşal (nosisseptif) ve duygusal (affektif) yolakları aracılığıyla ağrılı sinyalleri farklı subkortikal merkezlere iletir (Liu ve Kelliher, 2022). Duyuşal ağrının algılanmasıyla, ağrının şiddeti, yeri, süresi ve kalitesi belirlenir. Duygusal yolaklar aracılığıyla ise bireyin ağrıyı algılaması ve hatırlaması, ağrı ile ruh hali arasındaki etkileşim, ağrıyla başa çıkma ve tolere etme kapasitesi sağlanır (Derbyshire ve ark., 1997; Millan, 1999). Çıkan yolaklar, talamus ve beyin sapı nükleusları gibi subkortikal yapılara projeksiyon sunar ve burada aksonları somatosensoryel kortekse projekte edilen üçüncü sıra nöronlarla sinapslar yapar (Liu ve Kelliher, 2022). Somatosensoryel korteks, ağrının yeri ve süresinin algılanmasında rol oynar. Ayrıca, limbik sistemle ilişkilendirilerek ağrının duygusal (affektif) ve motivasyonel yönlerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Khan ve ark., 2011b; Liu ve Kelliher, 2022). Ağrı sinyallerinin iletildiği kortikal ve subkortikal

merkezlerin birbirleriyle etkileşimi, duyuşsal ve duyuşsal ağrı algısının gerçekteşmesi için son derece önemlidir.

Spinotalamik traktus, nosiseptif impulşları supraspinal merkezlere ileten yolaklar arasında en önemlisi olarak kabul edilmekte ve ağrının duyuşsal ve duyuşsal algısında rol oynadığı düşünölmektedir (Millan, 1999; Willis ve Westlund, 1997). Bu yolak, spinal kordun gri cevherinden köken alır ve ventral posterolateral nükleus da dahil olmak üzere talamusun birçok çekirdeğinde somatosensöriyel kortekse projeksiyon yapan üçüncü sıra nöronlarla sinapşlar yapar (Millan, 1999). Spinotalamik yolağın yanı sıra, ağrılı sinyallerin çeşitli supraspinal merkezlere iletilmesinde katkıda bulunan birçok yolak bulunmaktadır. Bu yolakların önemli olanları Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Nöşiseptif Sinyalleri Üst Merkezlere Taşıyan Yolakların Genel Bir Özeti (Millan, 1999; Willis ve Westlund, 1997).

Traktus	Köken alındığı lamina	Temel subkortikal hedefler	Olası roller
Spinoretiküler traktus	IV, VI, VII	Beyin sapının retiküler formasyonu, medial talamus	İnen inhibisyon, ağrının duyuşsal algısı
Spinomezensefalik traktus	I-III, V, VII, X	Orta beyin ve periakuaduktal gri cevher, parabraşial nükleus, talamus	Ağrının duyuşsal algısı, otonomik ve motor etkiler
Spinoparabraşio-amigdaloşid traktus	III	Parabraşial nükleus → amigdala ve stria terminalis	Ağrının duyuşsal algısı, otonomik etkiler
Spinoparabraşio-hipotalamik traktus	III	Parabraşial nükleus → hipotalamus	Ağrının duyuşsal algısı, endokronik etkiler
Spinohipotalamik (spinotelensefalik) traktus	IV, X	Hipotalamus, talamus, pons, amigdala, striatum	Uyku, otonomik ve endokronik fonksiyonlar, termoregülasyon
Postsinaptik dorsal kolon yolağı	III-V	Medulla'nın nükleusları → kontralateral talamus (VPL/VPM)	Ağrının duyuşsal ve duyuşsal algısı

Nöşiseptif impulşların çıkan iletimine aracılık eden birçok nörotransmitter ve nöromodölatör henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, çalışmalar glutamat ve diğeri eksitatör amino asitlerin, nosiseptif sinyallerin talamusa ve periakuaduktal gri cevhere iletiminde rol oynadığını göstermektedir (Azkue ve ark., 1997; Ericson ve ark., 1995). Ayrıca, substans P ve kolesistokinin (CCK) dahil olmak üzere çeşitli eksitatör nöropeptitlerin projeksiyon nöronlarında bulunması, bu nöropeptitlerin ağrı iletiminde rol oynayabileceğini düşöndürmektedir. Ek olarak, çalışmalar, çıkan yolaklarda dinorfinin bulunduğunu ortaya

koymuştur. Bu nöropeptid, esas olarak κ -opioid reseptörlerini aktive ederek inhibitör bir nörotransmitter olarak işlev görmektedir (Li ve ark., 1996; Millan, 1993).

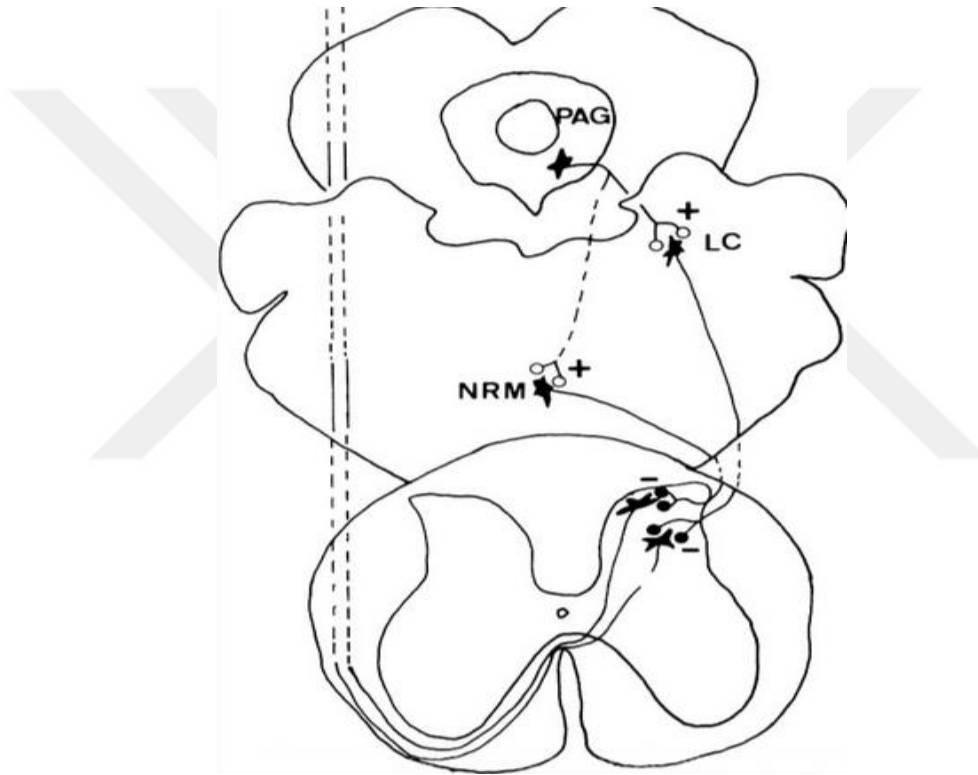
2.3.4. Ağrının modülasyonu

Ağrının duyulması, bireyin nosiseptif uyaranlardan kaçınma yeteneği ve gelecekte bu tür uyaranlardan korunmak için önlemler alma imkanını sağlar. Ancak, bazen hayatta kalmayı sağlamak için ağrı duyusunun geçici olarak baskılanması gerekebilir. Ağrının modülasyonu, ağrı inhibisyonu (baskın) veya ağrı fasilitasyonuna neden olabilen biyofizyolojik bir süreç olarak tanımlanır. Bu baskılama ve kolaylaştırma arasındaki denge dinamiktir ve farklı davranışsal, duygusal ve patolojik faktörlerin etkisiyle değişebilir. Sinir sistemi, ağrı algısını bireyin mevcut ihtiyaçlarına, koşullarına veya önceliklerine göre modüle eder (Liu ve Kelliher, 2022; Zhuo ve Gebhart, 1997). Ağrı yollarındaki ilk sinaps spinal kordun dorsal boynuzunda yerleştiği için, spinal kord nosisepsiyonunun modülasyonu için kritik bir hedef olarak kabul edilmektedir. Kapı kontrol teorisine dayanarak, nosiseptörler (primer nosiseptif lifler) ile dorsal boynuz nöronları arasındaki kurulan ilk sinaps 'kapı' olarak adlandırılır (Cai ve ark., 2014).

1969 yılında Reynolds, orta beyindeki periakuaduktal gri cevherin uyarılmasının, kimyasal anestezi kullanılmaksızın sıçanlar üzerinde abdominal cerrahi girişim yapılmasını sağladığını göstermiştir. O tarihten bu yana, ağrının modülasyonuna katkıda bulunan sinirsel merkezleri incelemek amacıyla birçok araştırma yapılmıştır. Spinal korda inen yollar, çeşitli supraspinal sinirsel yapılardan kaynaklanır ve orta beyinde yer alan periakuaduktal gri cevherin ana inhibitör merkez olduğu düşünülmektedir (Willis ve Westlund, 1997). Periakuaduktal gri cevherdeki bazı nöronlar doğrudan spinal korda projekte olsa da çoğunluğu spinal kordu dolaylı olarak etkiler. PAG'deki nöronlar, yoğun olarak serotonine sahip raphe çekirdeğine ve yoğun olarak norepinefrine sahip lokus coeruleusa aksonlarını projekte eder (Cameron ve ark., 1995; Mantyh, 1983). Raphe çekirdeği, antinosiseptif etkisini serotonin aracılığıyla gösterirken, lokus coeruleus, dorsal boynuzdaki norepinefrinin presinaptik α -2 reseptörleriyle etkileşimi yoluyla analjezik etkiler sağlar (Ju ve ark., 2020; Liu ve Kelliher, 2022). Ayrıca, serebral korteks, hipotalamus ve amigdala gibi çeşitli limbik yapılar da ağrının modülasyonuna katkıda bulunur (McMahon ve ark, 2013).

Raphe çekirdeğinden ve lokus coeruleustan inen yolların, spinal korddaki nosiseptif periferik afferent liflerin terminallerinden (presinaptik inhibisyon) nörotransmitter salgılanmasını modüle ettiği (genellikle azalttığı) bildirilmiştir. Ayrıca, inen yolların eksitator internöronların inhibisyonu ve inhibitör internöronların (enkefalinergic) uyarılması

yoluyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak nosiseptif projeksiyon nöronlarının aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 2.3) (Millan, 1999). Spinal kord dorsal boynuzunun yüzeyel laminalarında, GABA, glisin ve enkefalin gibi inhibitör nörotransmitterleri salgılayan internöronlar yer alır. İnen yolakların, spinal kord dorsal boynuzundaki bu inhibitör internöronları stimüle ettiği gösterilmiştir (Ruda ve ark., 1986). Spinal dorsal boynuzda nosisepsiyonun presinaptik inhibisyonunda hacimsel iletimin (volume transmission) önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Başka bir deyişle, inen akson uçlarından salgılanan nörotransmitterler daha uzak mesafelere yayılır ve periferik afferent ağrı sinyallerini baskılar (Rudomin ve Schmidt, 1999).



Şekil 2.3. Ağrının modülasyonu sistemleri (Willis ve Westlund, 1997). NRM: Raphe çekirdeği (nucleus raphe magnus), PAG: Periaquaduktal gri cevher, LC: Lokus coeruleus.

A β mekanoreseptör lifleri gibi nosiseptif olmayan sinyalleri ileten nöronların uyarılmasının, substantia gelatinosa'daki inhibitör internöronları stimüle edebildiği gözlemlenmiştir. Bu inhibitör internöronlar, hem presinaptik hem de postsinaptik olarak inhibitör etkilerini göstererek "kapıyı" kapatır ve ağrı iletimini azaltır. Ovalama, baskı uygulama veya dikkat dağıtmanın, A β liflerini stimüle ederek analjezi sağladığı gözlemlenmiştir (Aydın ve ark., 2023; Lin ve ark., 2020; Moayedi ve Davis, 2013; Wall, 1978).

2.4. Nosisepsiyon ve Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Akut ve kronik ağrının tedavisinde, her biri farklı etki mekanizmalarına, dozajlara ve yan etki profillerine sahip çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, her bireyin durumu, ağrının türü ve altta yatan nedeni dikkate alınarak seçilmektedir. Ağrının türü, altta yatan mekanizmalar ve bu ilaçların ağrıyı hafifletme etkinliği dikkate alındığında, etkili bir tedavi ve başarılı bir analjezi sağlanabilmektedir. Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik yöntemler arasında non-opioid ve opioid analjezikler, adjuvan analjezikler ve kortikosteroidler yer almaktadır.

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek arakidonik (araşidonik) asidin prostaglandinler ve diğer inflammatuar mediatörlere dönüşümünü engelleyen analjeziklerdir (Moore ve ark., 2015b). Genellikle hafif ila orta şiddette ağrı tedavisinde kullanılır. COX-1, çoğu dokuda bulunur ve gastrointestinal koruma, böbrek kan akışı ve trombosit agregasyonunda rol oynarken (Rang ve ark., 2012), COX-2 inflammatuar hücrelerde indüklenir ve esas olarak inflamasyona bağlı ağrının oluşumundan sorumludur (Vane ve ark., 1998). Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, gut atakları, renal kolik, dismenore ve postoperatif ağrı gibi inflammatuar durumlarda daha üstün analjezik etki sağlar ve akut bel ağrısı ve migren tedavisinde de asetaminofene tercih edilir (Moore ve ark., 2015a; Van der Gaag ve ark., 2020). Selektif olmayan NSAİİ'ler, COX-1 inhibisyonu nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda dispepsi, ülser ve kanama gibi gastrointestinal (GI) yan etkilere neden olabilir (Castellsague ve ark., 2012). NSAİİ'lerin, özellikle COX-2 inhibitörleri, miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm dahil olmak üzere kardiyovasküler olay riskini artırdığı bildirilmiştir (McGettigan ve Henry, 2006, 2011; Sgambati, 2005). NSAİİ'ler, renal kan akışını azaltarak akut böbrek hasarına da neden olabilir ve kronik böbrek hastalığı, ileri yaş veya hacim kaybı durumları olan hastalarda NSAİİ'lerin kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Huerta ve ark., 2005).

Asetaminofen, hafif ila orta şiddetteki ağrıların tedavisinde etkili bir analjezik ve antipiretik olarak işlev görür, ancak antiinflammatuar özelliklere sahip değildir (Hylands-White ve ark., 2017; Qaseem ve ark., 2021). Asetaminofenin, serotonerjik sistemi ve diğer ağrı yollarını etkileyerek, ayrıca merkezi sinir sisteminde prostaglandin üretimini inhibe ederek analjezik etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Botting, 2000; Smith, 2009). Asetaminofen, en güvenli analjeziklerden biri olarak kabul edilmesine rağmen, istemsiz aşırı doz alımının akut karaciğer yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (Larson ve ark., 2005).

Asetaminofen, alkol bağımlılığı, malnütrisyon veya ileri evre karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Benson ve ark., 2005; Qaseem ve ark., 2021).

Opioid analjezikler, orta ila şiddetli ağrının tedavisinde en etkili ilaçlar arasında yer alır (Schug ve ark., 2003). Morfin, oksikodon, hidrokodon, fentanil ve kodein, opioid analjeziklere örnek olarak kabul edilmektedir. Bu ilaçlar, yüksek bağımlılık ve kötüye kullanım riski taşıdıkları için yalnızca reçeteyle temin edilebilir (Alorfi, 2023; Inoue ve Nomura, 2016). Bu ilaçlar, opioid reseptörlerini aktive ederek analjezik etki gösterir. Analjezi, esas olarak mü reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanırken, delta ve kappa reseptörlerinin aktive edilmesi sedasyon ve anksiyete azalmasına katkı sağlar (Valentino ve Volkow, 2018). Opioidlerin, G proteinine bağlı reseptörlerinin aktivasyonu ile sinir aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Bu mekanizmanın, sinir hücrelerine K^+ girişini artırarak hiperpolarizasyona ve Ca^{2+} girişini engelleyerek nörotransmitter salgılanmasının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Chahl, 1996). Opioid analjezikler, bazı hastalarda kullanımlarını sınırlayabilen çeşitli yan etkilere neden olabilir (Smith ve Bruckenthal, 2010). Opioid analjezikleri kullananlarda bulantı, kusma ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir (Camilleri ve ark., 2017). Ayrıca, en yaygın yan etkiler santral sinir sistemi ile ilişkilidir ve sedasyon, baş dönmesi, konfüzyon, bağımlılık ve solunum depresyonunu içerir (Kalso ve ark., 2004; Massotte ve ark., 2018). Testosteron seviyelerinde azalma ve prolaktin seviyelerinde artış gibi hormon değişikliklerine de yol açabilir (Seyfried ve Hester, 2012). Ek olarak, opioid analjezikler, idrar retansiyonuna neden olabilir ve benign prostat hiperplazisi olan hastalarda semptomları şiddetlendirebilir (Verhamme ve ark., 2008). Opioid analjeziklerin uzun süreli kullanımı tolerans ve bağımlılıkla sonuçlanabilir (Christie, 2008).

Antidepresanlar, lokal anestezipler, kas gevşeticiler, intravenöz ketamin, kafein, benzodiazepinler, antikonvülzanlar ve kortikosteroidler adjuvan ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Adjuvan ilaçlar, analjezik etkilerini artırmak veya belirli türdeki ağrıları ortadan kaldırmak amacıyla diğer analjezikler ile birlikte kullanılabilen çeşitli bir ilaç grubudur (Alorfi, 2023; Finnerup, 2019; Hylands-White ve ark., 2017; Khan ve ark., 2011a; Qaseem ve ark., 2021). Duloksetin ve amitriptilin gibi antidepresanlar ile birçok antiepileptik ve lokal anestezipler, analjezik özellikler göstererek nöropatik ağrıya eşlik eden vakalarda kullanılabilir (Attal, 2019; Finnerup, 2019; Finnerup ve ark., 2015). Bahsedilen bilgilere dayanarak, analjezik olarak etkili bir şekilde kullanılan tüm ilaçların, hastayı ağrıdan daha fazla olumsuz bir şekilde etkileyecek birçok yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, asetaminofen gibi güvenli

olarak kabul edilen ilaçlar kanser ve operasyon sonrası durumlarla ilişkili şiddetli ağrıyı hafifletmede etkisiz kalmaktadır. Birçok durumda ağrıyı hafifletmesi gereken ilaçların yokluğu, yeni ilaçların analjezik etkilerinin incelenmesine yol açmıştır. Bu çalışmaların ana amacı, mevcut ilaçlardan daha geniş bir güvenlik profiline ve daha yüksek etkinliğe sahip analjezikler bulmaktır. Ayrıca, bu çalışmalar mevcut analjeziklerin etkilerini artırabilecek ve yan etkilerini azaltabilecek adjuvan ilaçlar bulmayı amaçlamaktadır. Bu avantajlar, adjuvan ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında analjeziklerin dozajlarının düşürülmesiyle sağlanabilir. İncelenen bu yeni ilaçlar arasında fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri yer almaktadır.

2.5. Fosfodiesteraz 5 Enzim (PDE5) İnhibitörleri

Fosfodiesteraz enzimleri (PDE'ler), hücre içi ikincil haberci moleküller olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidroliz ederek parçalanmalarına neden olan enzimlerdir. Bu enzimler, hem cAMP hem de cGMP homeostazında önemli bir rol oynar. Bu enzimler, 21 farklı gen tarafından kodlanan 11 alt aileyi içerir ve genellikle kısaca PDE olarak adlandırılır (Delhaye ve Bardoni, 2021). PDE5, trombositler, akciğer, böbrek, kardiyak miyositler, gastrointestinal doku, beyin, vasküler düz kas hücreleri ve penil korpus kavernozum gibi çeşitli dokularda eksprese edilmektedir (Lin, 2004). PDE5 izoformu, çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen önemli ikincil haberci olan cGMP'ye karşı yüksek seçicilik göstermektedir. Hücresel cGMP konsantrasyonları, NO tarafından aktive edilen guanilat siklaz ile cGMP'ye özgü fosfodiesterazlar arasındaki denge ile düzenlenir (Ahmed ve ark., 2021).

Fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri (PDE5 inhibitörleri), hedef hücrelerdeki fosfodiesteraz 5 enzimlerini inhibe eden bir ilaç sınıfıdır. Bu inhibisyon, çeşitli dokulardaki hücrelerde cGMP birikimine yol açarak çeşitli terapötik faydalar sağlar. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan PDE5 inhibitörleri arasında sildenafil, tadalafil, vardenafil ve avanafil yer almaktadır. Klinik olarak mevcut ancak FDA onayı olmayan diğer PDE5 inhibitörleri arasında lodenafil, udenafil ve mirodenafil bulunmaktadır (Andersson, 2018). PDE5 inhibitörleri, erektil disfonksiyon (ED), alt üriner sistem semptomları ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır (Andersson, 2018; Kitta ve Shmohara, 2023). Avanafil, ikinci kuşak bir PDE5 inhibitörüdür. Bu ilaç, birinci kuşak PDE5 inhibitörlerine göre üstün PDE izoform seçiciliğine ve daha düşük yan etki profiline sahiptir. Avanafil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (Ahmed ve ark., 2021). Avanafil, Stendra ticari adı altında 50, 100 ve 200 mg tabletler halinde bulunmaktadır. Avanafilin 100 mg'lık bir dozu, cinsel ilişkiden yarım saat önce günde bir kez alınması önerilmektedir. Doz, etkinlik ve

toleransa bağı olarak artırılabilir veya azaltılabilir. Önerilen maksimum kullanım sıklığı günde bir kez ve maksimum 200 mg'dır (Bethesda, 2012). PDE5 inhibitörlerinin en yaygın advers etkileri, PDE5'in farklı dokulardaki inhibisyonuna bağı olarak ortaya çıkar ve baş ağrısı, yüz ve gözlerde hiperemi, burun tıkanıklığı, miyalji ve bel ağrısını içerir (Andersson, 2018). Bazı in vivo çalışmalarda, avanafilin akut akciğer hasarının ilerlemesini engelleyebileceği ve tedavisinde de etkili olabileceği gösterilmiştir (Aydin ve ark., 2022). Benzer şekilde, bir çalışmada avanafilin Alzheimer hastalığı olan bireylerde ortaya çıkan öğrenme ve bellek bozukluklarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Chowdari Gurram ve ark., 2023).

Ağrı tedavisi için yeni terapötik alternatifler arasında fosfodiesteraz 5 inhibitörleri de bulunmaktadır. Bu ilaçların, nitrik oksit (NO)/siklik 3',5'-guanozin monofosfat (cGMP) yolağı aracılığıyla nöron hiperpolarizasyonu sonrasında ağırlı uyarıların iletimini önleyebildiği bildirilmiştir (Vieira ve ark., 2021). Önceki çalışmalarda, sildenafil, vardenafil, tadalafil ve diğer cGMP spesifik PDE-5 inhibitörlerinin, deney hayvanlarında antinosisseptif etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Asomoza-Espinosa ve ark., 2001; Gediz ve ark., 2015; Mehanna ve ark., 2018; Mixcoatl-Zecuatl ve ark., 2000; Vieira ve ark., 2021). Bu ilaç grubunun analjezik etkisini incelemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışma, söz konusu araştırmaların bir parçası olup, bu grubun ikinci nesline ait tek ilaç olan avanafilin analjezik etkisini incelemeyi amaçladı.

2.6. Nitrik oksidin Nosisepsiyonda Çift Etkisi

Nitrik oksidin rolü tartışmalıdır; birçok çalışma, NO'nun hem pronosisseptif hem de antinosisseptif etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur.

2.6.1. Nitrik oksidin pronosisseptif etkisi

Nitrik oksit (NO), programlı hücre ölümü ile kardiyovasküler, immün ve sinir sistemlerinin fizyolojik ve patofizyolojik işlevlerinde rol oynayan, kısa ömürlü bir sinyal molekülüdür (Esplugues, 2002; Kolb ve Kolb-Bachofen, 1998; Olson ve Van Der Vliet, 2011). NO, memeli hücrelerinde L-arjininin L-sitrülin ve NO'ya dönüşümüyle sentezlenir. Bu reaksiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin üç izoformu tarafından katalize edilir. NOS enzimleri arasında, endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilir (iNOS) izoformları yer alır. Endotelial ve nöronal izoformların işlevleri kalsiyuma bağımlıdır ve bu enzimler sürekli olarak düşük seviyelerde NO üretir. İndüklenebilir izoform ise, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkarit gibi çeşitli faktörler tarafından aktive edildiğinde yüksek seviyelerde NO üretir (Weinberg ve ark., 2007). Nitrik oksit, çözünür guanilil siklazı aktive

ederek guanozin trifosfattan (GTP) cGMP üretimini katalize eder. cGMP'nin seviyesindeki artış, hücre içinde farklı hedeflerin aktive edilmesine yol açar ve çeşitli etkiler gösterir. Bununla birlikte, nitrik oksit cGMP'den bağımsız olarak da işlev gösterebilir (Murad, 2006; Stamler ve ark., 2001).

Nitrik oksidin, spinal kordun dorsal boynuzunda santral duyarlılığın gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, deneysel bulgular NO'nun hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde analjezik etki gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca, nitrik oksidin fosfodiesteraz enzim 5 inhibitörleri, opioidler ve diğer analjeziklerin analjezik etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir (Cury ve ark., 2011). Ancak, NO'nun nosisepsiyon üzerindeki etkileri hala karmaşıktır ve etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

Santral sinir sisteminde, nitrik oksit spinal kordun dorsal boynuzunda yoğun olarak bulunur ve nöronal nitrik oksit sentaz, dorsal boynuzda baskın NOS formu olarak kabul edilir. Ayrıca, endotelial nitrik oksit sentazın da belirli nöronal popülasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (Freire ve ark., 2009; Miculescu ve Gordh, 2009). Çalışmalardan elde edilen bulgular, zararlı uyanlarla ortaya çıkan periferik stimülasyon sonrasında spinal dorsal boynuzdaki nöronlarda nöronal NOS'un ekspresyonunun arttığını göstermektedir (Lam ve ark., 1996; Meller ve Gebhart, 1993). Bir çalışmada, siyatik sinir transeksiyonunun termal hiperaljeziye neden olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, bir aydan uzun bir süre boyunca nitrik oksit üretiminin devam ettiği ve spinal kordda çözünür guanilat siklaz enziminin aktivasyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Siyatik sinir transeksiyonu yapılan farelerde, termal hiperaljezi nNOS'un seçici bir inhibitörü olan 7-NI'nin intratekal uygulanmasıyla bloke edilmiştir (Chacur ve ark., 2010). Benzer şekilde, nöronal NOS'un farmakolojik inhibisyonunun, farelerde sinir hasarına bağlı mekanik hipersensitizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, nNOS'un sinir hasarı sonrası mekanik hipersensitizasyon gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Guan ve ark., 2007). Birçok çalışma, NO'nun periferik inflamasyon veya doku lezyonu sonucunda gelişen nosisepsiyonun altında yatan merkezi mekanizmalarda rol oynayabileceğini göstermektedir (Hervera ve ark., 2010; Lam ve ark., 1996; Sharma ve ark., 2007).

Hücre içindeki Ca^{2+} santral sinir sisteminde, nNOS tarafından katalize edilen nitrik oksit üretimini regüle eder. Bu durum, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir (Garthwaite ve ark., 1988; Oess ve ark., 2006). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile üretilen NO'nun sinaptik plastisiteye katkı sağladığı ve santral sensitizasyonda

rol oynadığı bildirilmiştir (Little ve ark., 2010). NO'nun, C liflerinin uçlarından P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptit salgılanmasını stimüle ederek hiperaljezi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Miclescu ve Gordh, 2009). Spinal NO'nun, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ağrının modülasyonunu zayıflattığı öne sürülmüştür (Millan, 2002; Watkins ve Maier, 1999). Beyinde üç nitrik oksit sentaz (NOS) izoformunun ekspresyonu bildirilmiştir. NO'nun, sinaptik plastisiteye katkıda bulunduğu ve aşırı üretildiğinde nörotoksin olarak işlev görebileceği de öne sürülmüştür (Garthwaite, 1993; Vincent, 1994).

iNOS'un santral ağrı iletiminde rol oynayıp oynamadığı veya yalnızca inflamatuvar ya da nöropatik ağrı sırasında periferik olarak eksprese edilip edilmediği konusunda tartışmalar devam etmektedir (Freire ve ark., 2009; Miclescu ve Gordh, 2009). Bir çalışmada, iNOS'un seçici inhibitörü olan GW274150'nin sıçanlarda inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde analjezik etkiler gösterdiği bulunmuştur (De Alba ve ark., 2006). Bu bulgular, iNOS inhibitörlerinin inflamatuvar ve nöropatik ağrının tedavisinde olası analjezik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Farklı deneysel çalışmalar, NO'nun periferdeki nosisepsiyona katkı sağladığını göstermektedir (Chen ve ark., 2010; Omote ve ark., 2001; Toriyabe ve ark., 2004). Chen ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, tam Freund adjuvanı (Complete Freund's Adjuvant, CFA) lokal enjeksiyonunun plantar deri dokusunda NOS izoformları ve sitokinlerin (TNF α , IL-1 β ve IL-10) ekspresyonunda bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çeşitli nNOS ve iNOS inhibitörleriyle yapılan ön tedavinin, farelerde tam Freund adjuvanı ile indüklenen termal hiperaljeziyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, NO ve sitokinler arasında inflamatuvar ağrının modülasyonunda etkileşim olduğunu ortaya koymaktadır. Toriyabe ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada, inflamasyonu tetikleyen karragenanın NO'nun lokal salgılanmasını artırdığı bulunmuştur. Bu veriler, nNOS ve iNOS'un inflamasyon sırasında periferde salgılanan NO'nun üretimine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Seçici olmayan NOS inhibitörü NG-monometil-L-arginin asetat (L-NMMA), karragenan ile indüklenen NO konsantrasyonundaki artışı baskılamıştır. Çalışmalar, NO'nun prostaglandinlerle etkileşime girerek prostaglandin E2 (PGE2) üretimini artırdığını ve bu üretimin NOS inhibitörleri tarafından inhibe edildiğini göstermektedir (Salvemini ve ark., 1993, 1995). NO'nun, siklooksijenaz enzimlerini aktive ederek prostaglandin artışına yol açtığı düşünülmektedir (Goodwin ve ark., 1999).

2.6.2. Nitrik oksidin antinosiseptif etkisi

Nitrik oksidin nosiseptif rolünün yanı sıra, periferik ve merkezi antinosiseptif etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, asetilkolin (Ach) tarafından indüklenen analjezinin, L-arjininden NO oluşumunu inhibe eden L-NMMA ile inhibe edildiği gösterilmiştir. Adı geçen çalışmada, prostaglandin E2 ile indüklenen hiperaljezik sıçanların pençelerinde, enzimatik olmayan bir mekanizma ile NO salıveren sodyum nitroprussidin antinosiseptif etki oluşturduğu da bulunmuştur. Elde edilen bulgular, asetilkolinin nitrik oksit aracılığıyla analjezik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Duarte ve ark., 1990).

Diğer bir çalışmada, L-NMMA ve metilen mavisinin intraplantar enjeksiyonlarının, opioid olmayan periferik analjezikler olan dipiron ve mirsenin analjezik etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Duarte ve ark., 1992). Ayrıca, NO vericisi olan transdermal gliseril trinitratın, supraspinatus tendiniti nedeniyle gelişen omuz ağrısı sendromu ve dirsek tendinozu tedavisinde kullanıldığında antinosiseptif etki gösterdiği bulunmuştur (Berrazueta ve ark., 1996; Paoloni ve ark., 2003). Transdermal gliseril trinitratın, lokal vazodilatasyon yoluyla bölgesel kan akışını artırarak inflamatuvar mediyatörlerin veya substans P gibi biyoaktif proteinlerin klirensine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, nitrik oksidin yara fibroblastlarını uyararak ve fibroblast sentezini artırarak tendon iyileşmesini güçlendirebildiği bildirilmiştir (Paoloni ve ark., 2003). Bir başka çalışmada, farelere intrasebroventriküler yolla uygulanan L-arjinin ve NO donörü olan SIN-1'in, dinorfin aracılığıyla ve NO'ya bağlı olarak antinosisepsiyon sağladığını göstermiştir. Bu etkinin, nalokson, dinorfin antikorları ve nNOS inhibitörleri tarafından bloke edildiği bildirilmiştir (Chung ve ark., 2006). Ayrıca, NO'nun santral sinir sisteminde ağrının modülasyonu sürecini güçlendirdiği ve noradrenerjik ile kolinerjik mekanizmalarla etkileşime girdiği gösterilmiştir (Millan, 2002). Birçok çalışmada, nitrik oksidin antinosiseptif etkisinin cGMP'nin üretilmesine bağlı olduğu gösterilmiştir.

2.7. NO-Siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Sinyal Yolağının Ağrı Sürecindeki Rolü

Solubl guanilil siklaz (sGC), NO'nun başlıca hücre içi hedefi olarak kabul edilmektedir. Solubl guanilil siklaz, guanozin trifosfatın ikincil haberci olan cGMP'ye dönüşmesini katalize eden enzimdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, NO/cGMP sinyal yolağının birkaç ilacın analjezik etkilerinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Jain ve arkadaşlarının (2001) yaptığı bir çalışmada, sildenafilin antinosiseptif etkisinin nitrik oksit donörü sodyum nitroprussid ve L-arjinin ile artırıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu etkinin NOS enzimlerini inhibe eden L-NG-nitroarjinin metil esteri (L-NAME) ve metilen mavisi ile önemli ölçüde bloke edildiği

bulunmuştur. Bu verilere dayanarak, NO–cGMP yolağının sildenafil ile indüklenen periferik antinosisepsiyonda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer bir çalışmada, sodyum nitroprussidin ve asetilkolinin NO aracılı analjezik etkilerinin, siklik GMP fosfodiesteraz inhibitörü MY 5445'in intraplantar enjeksiyonu ile artırıldığı ve guanilat siklaz inhibitörü metilen mavisi ile inhibe edildiği gösterilmiştir (Duarte ve ark., 1990). Benzer bir şekilde, MY 5445'in intraplantar enjeksiyonu ile yapılan ön tedavinin, opioid olmayan periferik analjezikler olan dipiron ve mirsenin analjezik etkilerini artırdığı gözlenmiştir (Duarte ve ark., 1992). Bu bulgular, NO-cGMP sinyal yolağının belirtilen bileşenlerin analjezik etkilerine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, tramadol, intratekal klonidin (Dal ve ark., 2006; Ge ve ark., 2006), gabapentin gibi nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların analjezik etkisinde ve indometasin gibi antiinflamatuvar ilaçların antinosiseptif etkisinde NO-cGMP yolağının rol oynadığı düşünülmektedir (Ortiz ve ark., 2006; Ventura-Martínez ve ark., 2004).

Nitrik oksit (NO) antinosiseptif etkisinin cGMP üretimi ve ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonuna dayandığı bildirilmiştir. Deneysel bulgular, hem NO donörlerinin hem de cGMP analoglarının periferik antinosiseptif etkilerini bu kanallar aracılığıyla gerçekleştirdiğini göstermektedir (Soares ve ark., 2000; Soares ve Duarte, 2001). ATP'ye duyarlı K⁺ kanal aktivatörlerinin, NO donörleri veya cGMP analogları ile kombinasyonunun, aditif antinosiseptif etkiler oluşturduğu gözlenmiştir (Alves ve ark., 2004). L-arjinin–NO–cGMP yolağını aktive eden farklı ilaçlar ve doğal ürünlerin periferik antinosiseptif etkilerini ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonu aracılığıyla gösterdiği bildirilmiştir (Déciga-Campos ve ark., 2010; Déciga-Campos ve López-Muñoz, 2004; Ortiz ve ark., 2006; Pena-Dos-Santos ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2011). NO-cGMP yolağının, kolinerjik ve adrenerjik yollar gibi diğer sinyal yollarıyla etkileşime girdiği tespit edilmiştir (Garthwaite, 2008). Ancak, bu etkileşimlerin diğer sinyal yollarıyla olan önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok çalışmada, fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin, siklik GMP seviyesindeki artışa bağlı olarak ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonu yoluyla analjezik etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Jain ve ark., 2001; Otari ve Upasani, 2015; Vieira ve ark., 2021).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuvar Koşulları

Bu çalışmada toplam 90 adet Swiss albino cinsi erkek fare kullanıldı. Farelerin tümü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KONÜDAM) temin edildi. Ağırlıkları 25-35 gram arasında olan fareler, deneylerden önce ve deneyler sırasında, 23 ± 2 °C sıcaklık, %40–70 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsüne sahip standart hayvan barındırma koşullarında muhafaza edildi. Farelere ad libitum su ve standart laboratuvar yemi verildi. Fareler, her biri ayrı bir kafeste olacak şekilde gruplara ayrıldı. Tüm deneylerde, araştırma kapsamında hayvan bakımı ve kullanımı, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) yönergeleri ile ilgili düzenlemeler ve kılavuzlara uygun şekilde gerçekleştirildi. Deneysel prosedürlerden önce, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı (Protokol Numarası: 2024-042) alındı.

3.2. Kimyasallar

Avanafil ve metamizol sodyum (Novalgine) sırasıyla (BD289977, BLD Pharm) ve Sanofi Aventis'ten temin edildi. Metamizol sodyum çözeltisi, %0,9 NaCl içinde seyreltilerek hazırlandı. Avanafil ise mısır yağı içinde süspansiyon haline getirildi. Asetik asit %5 (Tekkim, Türkiye), intraperitoneal enjeksiyon için %0,9 NaCl içinde %1 konsantrasyonuna seyreltilti. Metamizol sodyum ve avanafil sırasıyla (500 mg/kg/ip) ve (10 ve 20 mg/kg/po) olarak uygulandı. Dozlar, önceki birçok çalışmaya dayanarak seçildi (Aydın ve ark., 2022; Huyut ve ark., 2022; Pakulska, 2007; Tortorici ve Vanegas, 1994).

3.3. Deney Tasarımı

3.3.1. Santral nosisepsiyon modellerinde avanafil etkinliğinin değerlendirilmesi

Tail-flick testi

Tail flick testi, en eski ağrı testlerinden biri olarak bilinir ve akut ağrı modeli olarak avanafilin analjezik etkisini incelemek amacıyla kullanıldı. Tail flick testinde, kuyruğun termal uyarana maruz kalması sonucu spinal refleksi meydana gelir. Bu testte, 30 fare rastgele dört gruba ayrıldı. İlk grup, dış faktörlerin test üzerindeki etkisini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılan 7 fare içeren bir negatif kontrol grubudur. Bu gruba oral yolla taşıyıcı mısır yağı verildi (Neg Kont, n=7). İkinci gruptaki farelere, fizyolojik salin içinde seyreltilen metamizol sodyum (500 mg/kg/ip) uygulandı (Met, n=7). Üçüncü ve dördüncü gruplara sırasıyla (10 ve 20 mg/kg/po) avanafil uygulandı (Ava, n=16). Bu test, Bannon ve Malmberg, (2007);

Muhammad, (2014) tarafından tanımlanan prosedüre dayanarak gerçekleştirildi. Her fare, kuyruğu ısıya maruz kalacak şekilde bir tail-flick ünitesinin (LE7106 Tail-flick Meter; Panlab-Harvard Apparatus, İspanya) üzerine yerleştirildi. Radyant ısı, kuyruğun ucundan yaklaşık 15 mm uzaklıkta uygulandı. Isıya maruz kalma anından kuyruğun geri çekilmesine kadar geçen süre kaydedildi. Doku hasarını önlemek amacıyla termal uyarana maksimum 20 saniye (sonlandırma süresi) boyunca uygulandı.

Hot-plate testi

Hot-plate testi, Bannon ve Malmberg (2007) tarafından rapor edilen yöntemle göre avanafilin antinosiseptif etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Hot-plate testi, akut ağrı modeli olarak kabul edilir ve termal uyarana karşı oluşan yanıtlar supraspinal niteliktedir. Bu testte, 30 fare rastgele dört gruba ayrıldı (gruplar ve n sayıları tail-flick testindekiler ile aynıdır). Farelere, tail-flick testinde belirtilen ilaçlar aynı şekilde ve aynı dozlarda uygulandı. Hayvanlar bir silindirle çevrilmiş ve 55 ± 2 °C'ye kadar ısıtılan metal bir plaka üzerine yerleştirildi (hot-plate cihazı: model 35150, numara 21020, Ugo Basile srl®, İtalya). Farelerin hot-plate üzerine yerleştirilmesinden sonra arka patilerini yalama, sallama veya yüzeyden atlama davranışlarına kadar geçen süre, yanıt latansı olarak saniye cinsinden kaydedildi. Cut-off süresi (sonlandırma), doku hasarını önlemek amacıyla 30 saniye olarak belirlendi. Hot-plate ve tail-flick testlerinde, hayvanların reaksiyon süreleri, ilacın taşıyıcısı/ilâç uygulamadan önce (baseline) ve uygulamadan 30 dakika sonra ölçüldü.

3.3.2. Periferik nosisepsiyon modellerinde avanafil etkinliğinin değerlendirilmesi

Asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testi

Avanafilin periferik antinosiseptif etkinliği, Muhammad (2014) tarafından tanımlanan asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testi ile belirlendi. Asetik asit, akut periferik inflamasyona neden olan bir maddedir. Bu testte, tüm gruplardaki farelere intraperitoneal yolla %1'lik asetik asit (10 g fare başına 0.1 ml olacak şekilde) enjeksiyonu uygulanarak abdominal ağrı ve kontraksiyon yanıtı oluşturuldu. Asetik asit enjeksiyonundan 5 dakika sonra, 10 dakikalık bir süre boyunca hayvanın ayaklarını uzatarak gerilmesi ve karnını yere sürmesiyle karakterize olan kontraksiyon davranışlarının sayısı kaydedildi. Hayvanlar dört gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=7) negatif kontrol olarak oral yolla taşıyıcı mısır yağı verildi. İkinci gruba (n=7) pozitif kontrol olarak metamizol sodyum (500 mg/kg/ip) uygulandı. Üçüncü ve dördüncü gruplara ise sırasıyla (10 mg/kg/po ve 20 mg/kg/po) dozlarında avanafil verildi (n=16). İlaç/taşıyıcı uygulaması, asetik asit enjeksiyonundan 30 dakika önce gerçekleştirildi.

3.3.3. İstatistiksel analizler

Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı istatistikleri verildi. Asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testinde gruplar arasındaki farklar tek yönlü ANOVA (One-Way ANOVA) ve post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Ayrıca, tail flick ve hot plate testlerinde sayısal değişkenlerin analizinde karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda en küçük kare ortalamaları kullanıldı. Verilerin analizi R 4.4.2 (R Core Team, 2024) programı ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ veya daha küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

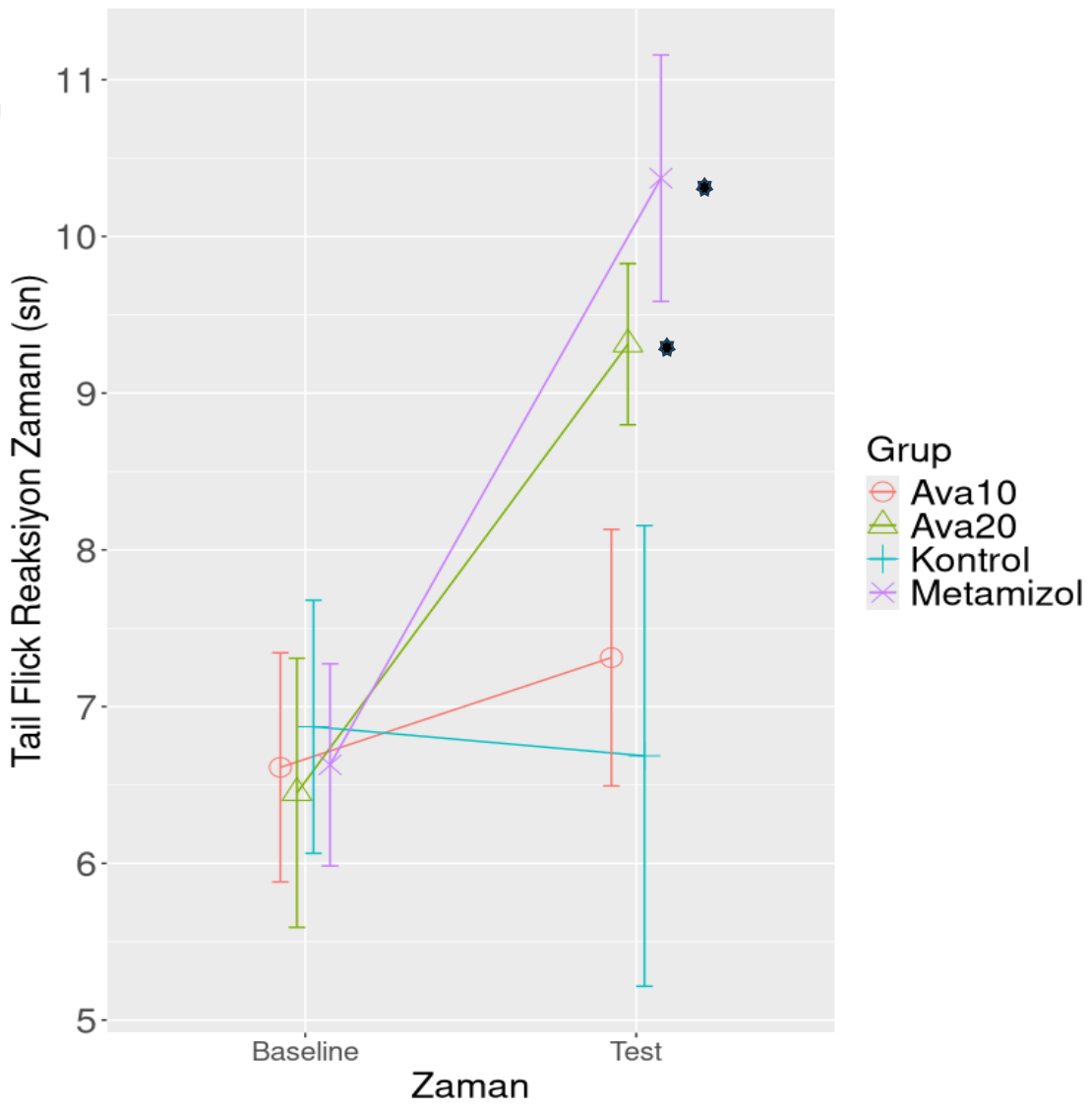




4. BULGULAR

4.1. Tail Flick Testi

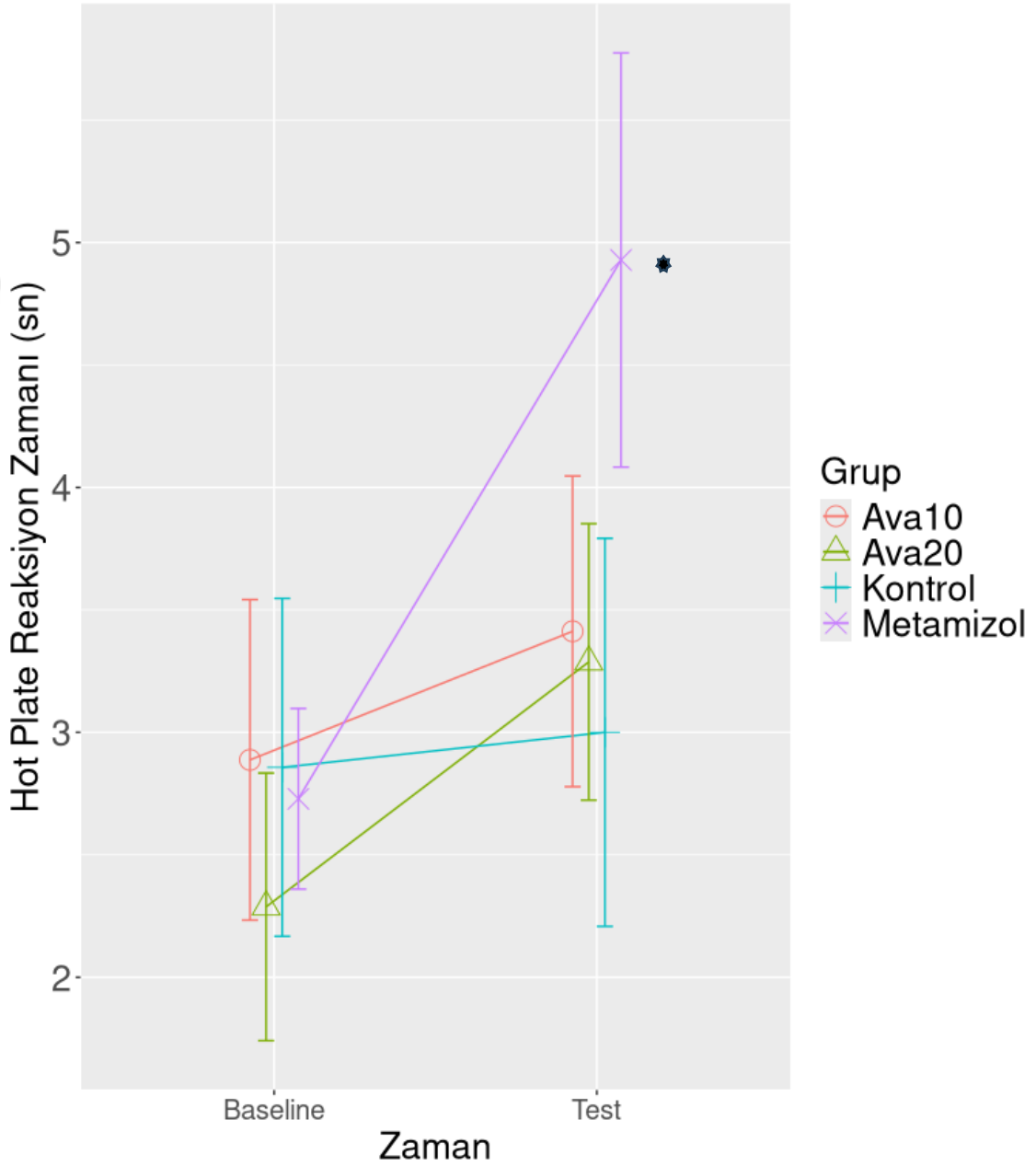
Avanafil tail flick testinde doza bağılı bir antinosiseptif aktivite gösterdi (Şekil 4.1). Avanafil 10 mg/kg dozunda, tail flick testinde kuyruk çekme süresinde herhangi bir değişiklik oluşturmazken ($p<0.600$), 20 mg/kg dozunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış sağladı ($p<0.0001$). Benzer şekilde, metamizol sodyum da mısır yağına kıyasla termal uyarıya karşı tail flick latansını anlamlı şekilde artırdı ($p<0.0001$). Avanafilin 20 mg/kg dozu ile metamizol sodyumun reaksiyon zamanı üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0.168$).



Şekil 4.1. Avanafilin tail flick testindeki etkisi. * kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğunu gösterir $p<0.0001$.

4.2. Hot Plate Testi

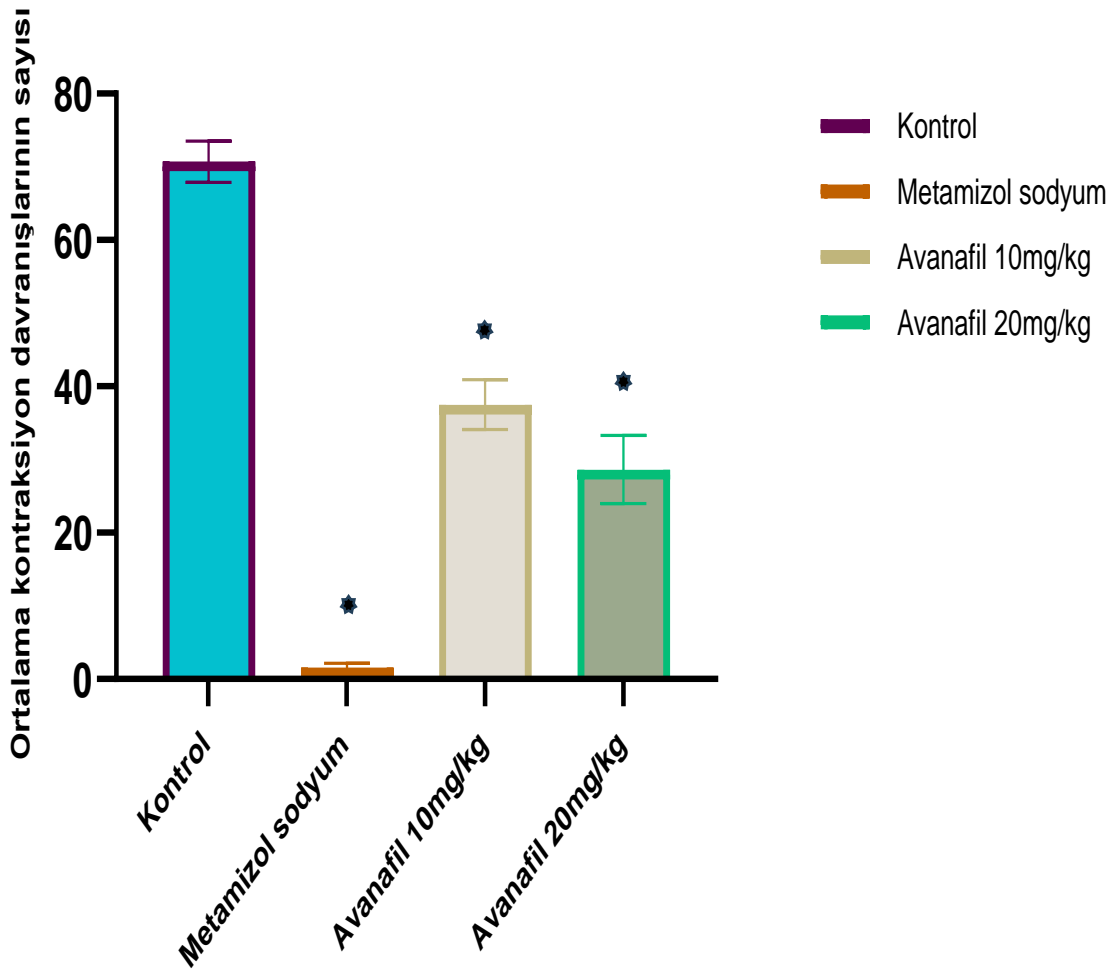
Bu testten elde edilen bulgular, avanafilin 10 ve 20 mg/kg dozunda kontrol grubuna göre reaksiyon süresinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını gösterdi ($p < 0.702$, $p < 0.874$). Öte yandan, metamizol sodyum kontrol grubuna kıyasla farelerin termal uyarana yanıt verme süresini anlamlı derecede artırdı ($p < 0.0001$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Avanafilin hot plate testindeki etkisi. * kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğunu gösterir $p < 0.0001$.

4.3. Asetik Asit İle İndüklenen Abdominal Kontraksiyon Testi

Asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testinde, 10 ve 20 mg/kg dozlarında avanafil, kontrol grubuna kıyasla abdominal kontraksiyon davranışlarının sayısını doza bağlı olarak anlamlı şekilde azalttı ($p<0.0001$). Benzer şekilde, pozitif kontrol grubuna uygulanan metamizol sodyum (500 mg/kg/i.p.) abdominal kontraksiyon davranışlarının sayısında anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0.0001$) (Şekil 4.3). Avanafil ve metamizol sodyum arasında da anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0.0001$). Avanafilin her iki dozu abdominal kontraksiyon sayısını azalttı. Ancak, etkisi metamizol sodyuma kıyasla belirgin şekilde daha düşük oldu.



Şekil 4.3. Avanafilin asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testindeki etkisi. * kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğunu gösterir $p<0.0001$.



5.TARTIŞMA

Siklik guanozin monofosfat, vazodilatasyon, retinal fototransdüksiyon, kalsiyum homeostazı ve nörotransmisyon gibi çeşitli biyofizyolojik işlevleri modüle eden ikincil haberci molekül olarak bilinir. cGMP, bu işlevleri spesifik iyon kanallarının aktivasyonu ve modifikasyonu ve cGMP bağımlı protein kinazlar ve fosfodiesterazlar ile etkileşimi aracılığıyla düzenler (Pasmanter ve ark., 2022). Birçok çalışmada NO–cGMP yolağındaki aktivasyonunun çeşitli ilaçların antinosiseptif etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir. Deneysel bulgular, L-arjinin uygulamasının sıçanlarda antinosiseptif etki oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, nitrik oksit sentaz ve guanilat siklaz inhibitörleri L-arjininin antinosiseptif etkisini tersine çevirmektedir. Buna ek olarak, enzimatik olmayan yolla NO salınımı yapan sodyum nitroprussidin sıçan pençesinde antinosiseptif etki gösterdiği bilinmektedir. Sodyum nitroprussidin analjezik etkisi, guanilat siklaz inhibitörü metilen mavisi tarafından bloke edilirken, siklik GMP fosfodiesteraz inhibitörünün (MY 5445) intraplantar enjeksiyonu ile artmaktadır (Cury ve ark., 2011; Duarte ve ark., 1990). Bu bulgular doğrultusunda, mevcut çalışmamızda avanafilin antinosiseptif etkisini fare ağrı modellerinde araştırdık.

Bu çalışma, seçici bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan avanafilin periferik ve santral sinir sistemindeki potansiyel antinosiseptif etkilerini ilk kez incelemeyi amaçlamaktadır. Avanafilin farelere uygulanmasının ardından ortaya çıkan davranışsal değişiklikler, akut deneysel ağrı modellerinde değerlendirildi. Avanafil, oral yolla uygulanan ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ikinci kuşak bir fosfodiesteraz 5 inhibitörüdür. Çalışmalar, avanafilin diğer PDE5 inhibitörlerine kıyasla daha hızlı etkili ve daha yüksek seçiciliğe sahip olduğunu, bunun da mevcut PDE5 inhibitörlerine kıyasla daha az yan etki insidansına yol açabileceğini göstermektedir (Limin ve ark., 2010).

Bu çalışmada avanafilin santral antianaljezik etkisi, hot plate ve tail flick akut ağrı modelleri kullanılarak değerlendirildi. Tail-flick ve hot plate testleri, akut termal ağrıya verilen yanıtı ölçmesine rağmen, her test tarafından değerlendirilen nörolojik mekanizmalar farklıdır. Lomber seviyenin üzerindeki spinal transeksiyon, tail-flick yanıtını engellemediğinden bu test termal uyarılara karşı spinal olarak aracılık edilen refleksif bir yanıtı ölçmektedir. Hot plate testi ise beyin içinde nörolojik işleme gerektiren ve akut ısıya yanıt olarak pençenin kaldırılması ve ardından yalanmasıyla sonuçlanan daha karmaşık bir davranışı değerlendirir (Hole ve Tjølsen, 2007; Mulder ve Pritchett., 2004).

Tail-flick testinde avanafilin antinosiseptif etkisi latans süresini ölçerek değerlendirildi. Latans süresi, ısıya maruz kalmanın başlangıcından kuyruğun çekilmesine kadar geçen süredir. Avanafilin 10 mg/kg dozu, tail-flick testinde latans süresinde değişiklik yapmazken, 20 mg/kg dozu kontrol grubuna göre latans süresinde anlamlı bir artış gösterdi. Mehanna ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, oral yolla uygulanan tadalafilin tail-flick testinde latans süresini artırdığını gösterilmiştir. Bu bulgular, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumluluk göstermekte olup, avanafilin doza bağımlı santral analjezik etkiye sahip olduğunu ortaya koymakta ve analjezik etkinliğinin metamizol sodyumunkine benzer olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, bu çalışmada kullandığımız test yöntemleri ve ilaç uygulama yolları da sildenafil ve tadalafilin merkezi analjezik etkisinin gösterildiği önceki çalışmalarla uyum içerisindedir (Ambriz-Tututi ve ark., 2005; Mehanna ve ark., 2018; Patil ve ark., 2005).

Öte yandan, başka bir çalışmada intraperitoneal olarak enjekte edilen sildenafilin, tail flick testinde uygulanan termal uyarana verdiği yanıtta anlamlı bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (Jain ve ark., 2001). Ayrıca, lokal olarak uygulanan sildenafil ve oral yoldan verilen lodenafil karbonatın formalin testinin ilk aşamasında herhangi bir analjezik etki göstermediği belirtilmiştir. Bu sonuçlar, her iki ilacın da santral düzeyde analjezik etkilerinin olmadığını göstermektedir (Asomoza-Espinosa ve ark., 2001; Mixcoatl-Zecuatl ve ark., 2000; Vieira ve ark., 2021). Benzer bulgular hot plate testi sonuçlarımızda da gözlemlendi. Avanafilin 10 mg ve 20 mg dozları, pozitif kontrol grubu olarak kullanılan metamizol sodyumun aksine, ağrı eşiği değerlerini kontrol grubuna kıyasla değiştirmediler. Avanafilin santral analjezik etkinliğinde görülen değişkenlik, santral ağrı modellerinde akut termal ağrıya verilen yanıtın altında yatan nörolojik mekanizmaların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, bu çalışmada avanafilin uygulanan dozlarının, henüz tam olarak aydınlatılmamış ve farklı intraselüler yolları içeren bu mekanizmaları aynı ölçüde etkilemediği bulundu. Buna ek olarak, bu çalışma ile diğer literatürler arasında bulunan tutarsızlıklar kullanılan hayvan türleri, uygulanan nosiseptif uyarılar ve/veya kullanılan PDE5 inhibitörlerinin dozlarındaki farklılıklara bağlı olabilir. Ayrıca, bu tutarsızlık fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörlerinin fosfodiesteraz enzimlerine yönelik seçiciliğindeki farklılıklara bağlanabilir.

Bu çalışmada, avanafilin periferik antinosiseptif etkisi asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testi kullanılarak da incelendi. Bu ağrı testi, periferik analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir (Nguelefack ve ark., 2011). Asetik asidin intraperitoneal uygulanması, kontraksiyon şeklinde görülen viseral ağrıya yol

açan akut periferik inflamasyona neden olur. Ağrı, prostaglandinler ve lipooksijenaz ürünleri gibi bazı ağrı mediatörlerinin salgılanması sonucunda meydana gelir (Florentino ve ark., 2015; Khan ve ark., 2010). Çeşitli çalışmalar, intraperitoneal olarak uygulanan sildenafilin ve oral olarak uygulanan tadalafilin, intraperitoneal asetik asit enjeksiyonu ile indüklenen nosiseptif yanıtı azaltarak analjezik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Jain ve ark., 2001, 2003; Mehanna ve ark., 2018). Bu bulgular, mevcut çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlıdır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, avanafilin her iki dozunun (10 ve 20 mg/kg), negatif kontrol grubuna kıyasla asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon davranışlarının sıklığında anlamlı ve doza bağlı bir azalma sağladığını göstermektedir. Bu veriler, avanafilin periferik antinoseptif etki göstererek inflamatuvar nosisepsiyonun algılanmasının azalmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca, birçok fosfodiesteraz 5 inhibitörünün periferik analjezik etkisi, formalin ve karagenin testi ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ambriz-Tututi ve ark., 2005; Gediz ve ark., 2015; Mehanna ve ark., 2018; Patil ve ark., 2005; Vieira ve ark., 2021). Bu çalışmaların ışığında, avanafilin inflamatuvar ağrı tedavisinde umut verici yeni bir ilaç olabileceğini düşünebiliriz.

Günümüze kadar, avanafilin analjezik etkisinin altında yatan moleküler mekanizmalar araştırılmamış olsa da, sildenafil, vardenafil, tadalafil ve lodenafil karbonat gibi bazı fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin analjezik etkilerinin mekanizmaları incelenmiştir. Birçok çalışmada, intratekal sildenafilin formalin enjeksiyonu ile tetiklenen ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, fosfodiesteraz inhibisyonu yoluyla cGMP seviyesindeki artışın spinal korddaki ağrının hafifletilmesine katkıda bulunabildiğini bildirmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarında sildenafilin spinal düzeydeki antinoseptif etkisinde adenozin, serotonin, morfin, adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, bahsedilen reseptörlerin sildenafilin etkisine katkısı ve cGMP'nin bu reseptörlerin aktivasyonundaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır (Lee ve ark., 2010a; Lee ve ark., 2010b; Park ve ark., 2011; Yoon ve ark., 2008). Buna ek olarak, Ambriz-Tututi ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan bir çalışmada formalin enjekte edilen sıçanlara periferik olarak uygulanan sildenafilin analjezik etkisinin, siklik GMP konsantrasyonundaki artışa bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, artan siklik GMP seviyesinin cGMP-bağımlı protein kinaz (PKG) aktivasyonunu tetikleyerek Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanalları, ATP duyarlı K^+ kanalları ve voltaj bağımlı K^+ kanallarının açılmasına yol açabileceği gösterilmiştir. Sözü edilen iyon kanallarının aktivasyonu, antinosepsiyona yol açabilmektedir. Benzer şekilde, vardenafil, lodenafil karbonat ve tadalafilin analjezik etkisinin NO-cGMP yolağının aktivasyonu aracılığıyla

gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Mehanna ve ark., 2018; Vieira ve ark., 2021). Vardenafilin, NO-cGMP/kalsiyum kanalları yollarının aktivasyonu aracılığıyla antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir (Gediz ve ark., 2015). Bu veriler doğrultusunda, NO-cGMP-K⁺ kanalları yolağının aktivasyonu, avanafilin analjezik etkisinin temel mekanizması olduğu öngörülmektedir. Bu hipotezin, ileriki çalışmalarda doğrulanarak daha ayrıntılı bir şekilde açıklanması planlanmaktadır.

Elde edilen bulgulara göre, avanafil tail flick ve asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testinde antinosiseptif etki gösterdi. Buna karşın, avanafil hot plate testinde antinosisepsiyon oluşturmadı. Sonuç olarak, avanafil, hem periferik hem de santral potansiyel analjezik etkileri nedeniyle ağrı tedavisi için potansiyel yeni bir ilaç olarak kabul edilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Ağrı, bireyleri zararlı uyarıların varlığı konusunda uyarmak ve kaçınmalarını sağlamayı amaçlayan temel bir fizyolojik yanıttır. Ancak, birçok durumda ağrı, bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir ve günlük işlevselliğini kısıtlayabilir. Bu bağlamda, araştırmacılar ağrı hisseden hastaların durumunu iyileştirmek ve toplum içinde verimli bir şekilde işlev görmelerini sağlamak amacıyla etkili analjeziklerin geliştirilmesine büyük önem vermektedir.

Son yıllarda, fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri, ağrı yönetiminde umut verici yeni ajanlar olarak yoğun bir ilgi görmüştür. Avanafil, asetik asit ile indüklenen abdominal kontraksiyon testinde periferik analjezik etki göstermiş ve tail flick testinde santral analjezik etkiler oluşturmuştur. Bu bulgulara dayanarak, avanafilin ağrı tedavisinde potansiyel bir aday olabileceği öne sürülmektedir.

6.2. Öneriler

Bu çalışma, avanafilin analjezik etkilerini inceleyen ilk araştırma olarak kabul edilebilir. Ancak, avanafilin analjezik etkisinin altında yatan moleküler mekanizmanın aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada kullanılan modellerde gösterdiği potansiyel analjezik etki göz önüne alındığında, avanafilin diğer ağrı modellerinde de benzer antinöroseptif etki gösterebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, avanafilin inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerindeki analjezik etkilerini araştıran çalışmaların gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu tür araştırmaların, kronik ağrının tedavisine yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



7.KAYNAKLAR

- Abd-Elsayed, A., & Deer, T. R. (2019). Different Types of Pain. *Pain*, 15-16. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_3
- Ahmed, W. S., Geethakumari, A. M., & Biswas, K. H. (2021). Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111128. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.111128>
- Al-Khater, K. M., & Todd, A. J. (2009). Collateral projections of neurons in laminae I, III, and IV of rat spinal cord to thalamus, periaqueductal gray matter, and lateral parabrachial area. *Journal of Comparative Neurology*, 515(6), 629-646. <https://doi.org/10.1002/CNE.22081>
- Alorfi, N. M. (2023). Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *International Journal of General Medicine*, 16, 3247. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S419239>
- Altier, C., Dale, C. S., Kisilevsky, A. E., Chapman, K., Castiglioni, A. J., Matthews, E. A., Evans, R. M., Dickenson, A. H., Lipscombe, D., Vergnolle, N., & Zamponi, G. W. (2007). Differential Role of N-Type Calcium Channel Splice Isoforms in Pain. *Journal of Neuroscience*, 27(24), 6363-6373. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0307-07.2007>
- Alves, D. P., Soares, A. C., Francischi, J. N., Castro, M. S. A., Perez, A. C., & Duarte, I. D. G. (2004). Additive antinociceptive effect of the combination of diazoxide, an activator of ATP-sensitive K⁺ channels, and sodium nitroprusside and dibutyryl-cGMP. *European Journal of Pharmacology*, 489(1-2), 59-65. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2004.02.022>
- Ambriz-Tututi, M., Velázquez-Zamora, D. A., Urquiza-Marín, H., & Granados-Soto, V. (2005). Analysis of the mechanism underlying the peripheral antinociceptive action of sildenafil in the formalin test. *European Journal of Pharmacology*, 512(2-3), 121-127. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2005.01.055>
- Andersson, K. E. (2018). PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *British journal of pharmacology*, 175(13), 2554-2565. <https://doi.org/10.1111/BPH.14205>
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(SUPPL.3). <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2010.11.010>
- Asomoza-Espinosa, R., Alonso-López, R., Mixcoatl-Zecuatl, T., Aguirre-Bañuelos, P., Torres-López, J. E., & Granados-Soto, V. (2001). Sildenafil increases diclofenac antinociception in the formalin test. *European Journal of Pharmacology*, 418(3), 195-200. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)00956-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)00956-6)
- Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue neurologique*, 175(1-2), 46-50. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2018.08.005>

- Aydin, P., Magden, Z. B. A., Uzuncakmak, S. K., Halici, H., Akgun, N., Mendil, A. S., Mokhtare, B., & Cadirci, E. (2022). Avanafil as a Novel Therapeutic Agent Against LPS-Induced Acute Lung Injury via Increasing CGMP to Downregulate the TLR4-NF- κ B-NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *Lung*, 200(5), 561-572. <https://doi.org/10.1007/S00408-022-00564-9>
- Aydin, G. B., Ozkan Sipahioglu, F., & Alptekin, A. (2023). Massaging as a pain-relieving intervention before performing intravenous access. *Applied nursing research : ANR*, 72. <https://doi.org/10.1016/J.APNR.2023.151701>
- Azizabadi Farahani, M., & Assari, S. (2010). Relationship Between Pain and Quality of Life. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*, 3933-3953. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_229
- Azkue, J. J., Knöpfel, T., Kuhn, R., Mateos, J. M., & Grandes, P. (1997). Distribution of the metabotropic glutamate receptor subtype mGluR5 in rat midbrain periaqueductal grey and relationship with ascending spinofugal afferents. *Neuroscience Letters*, 228(1), 1-4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00357-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00357-1)
- Bannon, A. W., & Malmberg, A. B. (2007). Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current protocols in neuroscience, Chapter 8*. <https://doi.org/10.1002/0471142301.NS0809S41>
- Barrot, M. (2012). Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*, 211, 39-50. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.12.041>
- Benson, G. D., Koff, R. S., & Tolman, K. G. (2005). The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American journal of therapeutics*, 12(2), 133-141. <https://doi.org/10.1097/01.MJT.0000140216.40700.95>
- Berrazueta, J. R., Losada, A., Poveda, J., Ochoteco, A., Riestra, A., Salas, E., & Amado, J. A. (1996). Successful treatment of shoulder pain syndrome due to supraspinatus tendinitis with transdermal nitroglycerin. A double blind study. *Pain*, 66(1), 63-67. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03021-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03021-7)
- Bethesda. (2012). LiverTox. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bookshelf ID: NBK547852. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- Boivie, J., Leijon, G., & Johansson, I. (1989). Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*, 37(2), 173-185. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90128-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90128-0)
- Botting, R. M. (2000). Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31 Suppl 5(SUPPL. 5). <https://doi.org/10.1086/317520>
- Bove, G. M., & Moskowitz, M. A. (1997). Primary afferent neurons innervating guinea pig dura. *Journal of Neurophysiology*, 77(1), 299-308. <https://doi.org/10.1152/JN.1997.77.1.299>

- Cai, Y. Q., Wang, W., Hou, Y. Y., & Pan, Z. Z. (2014). Optogenetic Activation of Brainstem Serotonergic Neurons Induces Persistent Pain Sensitization. *Molecular Pain*, *10*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-70/FIGURES/6>
- Cameron, A. A., Khan, I. A., Westlund, K. N., Cliffer, K. D., & Willis, W. D. (1995). The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: A Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. *Journal of Comparative Neurology*, *351*(4), 568-584. <https://doi.org/10.1002/CNE.903510407>
- Camilleri, M., Lembo, A., & Katzka, D. A. (2017). Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *15*(9), 1338. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2017.05.014>
- Carver, A. C., & Foley, K. M. (2003). *Types of Pain*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12991/>
- Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourier-Reglat, A., Nicotra, F., Sturkenboom, M., & Perez-Gutthann, S. (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug safety*, *35*(12), 1127-1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>
- Cervero, F. (1994). Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.95>, *74*(1), 95-138. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1994.74.1.95>
- Chacur, M., Matos, R. J. B., Alves, A. S., Rodrigues, A. C., Gutierrez, V., Cury, Y., & Britto, L. R. G. (2010). Participation of neuronal nitric oxide synthase in experimental neuropathic pain induced by sciatic nerve transection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *43*(4), 367-376. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500019>
- Chahl, L. A. (1996). Opioids - mechanisms of action. *Australian Prescriber*, *19*(3), 63-65. <https://doi.org/10.18773/AUSTPRESCR.1996.063>
- Chen, Y., Boettger, M. K., Reif, A., Schmitt, A., Üçeyler, N., & Sommer, C. (2010). Nitric oxide synthase modulates CFA-induced thermal hyperalgesia through cytokine regulation in mice. *Molecular Pain*, *6*. https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-13/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1186_1744-8069-6-13-FIG5.JPEG
- Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Hashimoto, R., Weimer, M., Fu, R., Dana, T., Kraegel, P., Griffin, J., Grusing, S., & Brodt, E. D. (2017). Nonpharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of physicians clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, *166*(7), 493-505. https://doi.org/10.7326/M16-2459/SUPPL_FILE/M16-2459_SUPPLEMENT.PDF
- Chowdari Gurram, P., Satarker, S., Kumar, G., Begum, F., Mehta, C., Nayak, U., Mudgal, J., Arora, D., & Nampoothiri, M. (2023). Avanafil mediated dual inhibition of IKK β and TNFR1 in an experimental

- paradigm of Alzheimer's disease: in silico and in vivo approach. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 41(20), 10659-10677. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2156924>
- Christie, M. J. (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 384-396. <https://doi.org/10.1038/BJP.2008.100>
- Chung, E., Burke, B., Bieber, A. J., Doss, J. C., Ohgami, Y., & Quock, R. M. (2006). Dynorphin-mediated antinociceptive effects of l-arginine and SIN-1 (an NO donor) in mice. *Brain Research Bulletin*, 70(3), 245-250. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2006.05.008>
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 330(6000), 55-60. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1193270/SUPPL_FILE/COSTE-SOM.PDF
- Craig, A. D. (Bud). (1995). Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *The Journal of comparative neurology*, 361(2), 225-248. <https://doi.org/10.1002/CNE.903610204>
- Cury, Y., Picolo, G., Gutierrez, V. P., & Ferreira, S. H. (2011). Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide*, 25(3), 243-254. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2011.06.004>
- Dal, D., Salman, M. A., Salman, A. E., Iskit, A. B., & Aypar, Ü. (2006). The involvement of nitric oxide on the analgesic effect of tramadol. *European journal of anaesthesiology*, 23(2), 175-177. <https://doi.org/10.1017/S0265021505222111>
- De Alba, J., Clayton, N. M., Collins, S. D., Colthup, P., Chessell, I., & Knowles, R. G. (2006). GW274150, a novel and highly selective inhibitor of the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), shows analgesic effects in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain*, 120(1-2), 170-181. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2005.10.028>
- Déciga-Campos, M., & López-Muñoz, F. J. (2004). Participation of the L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K⁺ channel cascade in the antinociceptive effect of rofecoxib. *European Journal of Pharmacology*, 484(2-3), 193-199. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2003.11.021>
- Déciga-Campos, M., Rios, M. Y., & Aguilar-Guadarrama, A. B. (2010). Antinociceptive effect of heliopsis longipes extract and affinin in mice. *Planta Medica*, 76(7), 665-670. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1240658>
- Delhaye, S., & Bardoni, B. (2021). Role of phosphodiesterases in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 4570. <https://doi.org/10.1038/S41380-020-00997-9>
- Derbyshire, S. W. G., Jones, A. K. P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., & Firestone, L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73(3), 431-445. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00138-3)

- Deshpande, M. A., Holden, R. R., & Gilron, I. (2006). The impact of therapy on quality of life and mood in neuropathic pain: What is the effect of pain reduction? *Anesthesia and Analgesia*, *102*(5), 1473-1479. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000204295.90178.77>
- Dickenson, A. H., Chapman, V., & Green, G. M. (1997). The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *General Pharmacology: The Vascular System*, *28*(5), 633-638. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(96\)00359-X](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(96)00359-X)
- Duarte, I. D. G., dos Santos, I. R., Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. (1992). Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *European Journal of Pharmacology*, *217*(2-3), 225-227. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90881-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90881-4)
- Duarte, I. D. G., Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. (1990). Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *European Journal of Pharmacology*, *186*(2-3), 289-293. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90446-D](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90446-D)
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(11), 3760. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Ericson, A. -C, Blomqvist, A., (Bud) Craig, A. D., Ottersen, O. P., & Broman, J. (1995). Evidence for Glutamate as Neurotransmitter in Trigemino- and Spinothalamic Tract Terminals in the Nucleus Submedius of Cats. *European Journal of Neuroscience*, *7*(2), 305-317. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.1995.TB01066.X>
- Esplugues, J. V. (2002). NO as a signalling molecule in the nervous system. *British Journal of Pharmacology*, *135*(5), 1079-1095. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0704569>
- Ferreira, S. H., & Nakamura, M. (1979). I - Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca²⁺ dependent process. *Prostaglandins*, *18*(2), 179-190. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(79\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0090-6980(79)90103-5)
- Finnerup, N. B. (2019). Nonnarcotic Methods of Pain Management. *New England Journal of Medicine*, *380*(25), 2440-2448. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1807061/SUPPL_FILE/NEJMRA1807061_DISCLOSURES.PDF
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- Florentino, I. F., Galdino, P. M., De Oliveira, L. P., Silva, D. P. B., Pazini, F., Vanderlinde, F. A., Lião, L. M., Menegatti, R., & Costa, E. A. (2015). Involvement of the NO/cGMP/KATP pathway in the antinociceptive effect of the new pyrazole 5-(1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole (LQFM-021). *Nitric Oxide*, *47*, 17-24. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2015.02.146>

- Flores, C. M., DeCamp, R. M., Kilo, S., Rogers, S. W., & Hargreaves, K. M. (1996). Neuronal nicotinic receptor expression in sensory neurons of the rat trigeminal ganglion: demonstration of alpha3beta4, a novel subtype in the mammalian nervous system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(24), 7892-7901. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-24-07892.1996>
- Freire, M. A. M., Guimarães, J. S., Leal, W. G., & Pereira, A. (2009). Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Frontiers in Neuroscience*, 3(SEP), 684. <https://doi.org/10.3389/NEURO.01.024.2009/BIBTEX>
- Galasko, C. S. B. (1976). Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature*, 263(5577), 507-508. <https://doi.org/10.1038/263507A0>
- Garry, E. M., & Fleetwood-Walker, S. M. (2004). A new view on how AMPA receptors and their interacting proteins mediate neuropathic pain. *Pain*, 109(3), 210-213. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2004.04.002>
- Garthwaite, J., Charles, S. L., & Chess-Williams, R. (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988 336:6197, 336(6197), 385-388. <https://doi.org/10.1038/336385a0>
- Garthwaite, J. (1993). Nitric oxide signalling in the nervous system. *Seminars in Neuroscience*, 5(3), 171-180. [https://doi.org/10.1016/S1044-5765\(05\)80050-8](https://doi.org/10.1016/S1044-5765(05)80050-8)
- Garthwaite, J. (2008). Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *The European journal of neuroscience*, 27(11), 2783-2802. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2008.06285.X>
- Ge, Y. X., Xin, W. J., Hu, N. W., Zhang, T., Xu, J. T., & Liu, X. G. (2006). Clonidine depresses LTP of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn via NO-cGMP pathway. *Brain research*, 1118(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.009>
- Gediz, E. İ., Nacitarhan, C., Minareci, E., & Sadan, G. (2015). Antinociceptive Effect of Vardenafil on Carrageenan-Induced Hyperalgesia in Rat: involvement of Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate/Calcium Channels Pathway. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 14(4), 1137–1143.
- Giniatullin, R. (2020). Ion Channels of Nociception. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 3553, 21(10), 3553. <https://doi.org/10.3390/IJMS21103553>
- González-Ramírez, R., Chen, Y., Liedtke, W. B., & Morales-Lázaro, S. L. (2017). TRP Channels and Pain. *Neurobiology of TRP Channels*, 125-148. <https://doi.org/10.4324/9781315152837-8>
- Goodwin, D. C., Landino, L. M., & Marnett, L. J. (1999). Effects of nitric oxide and nitric oxide-derived species on prostaglandin endoperoxide synthase and prostaglandin biosynthesis. *The FASEB Journal*, 13(10), 1121-1136. <https://doi.org/10.1096/FASEBJ.13.10.1121>

- Gottlieb, P. A. (2017). A Tour de Force: The Discovery, Properties, and Function of Piezo Channels. *Current Topics in Membranes*, 79, 1-36. <https://doi.org/10.1016/BS.CTM.2016.11.007>
- Guan, Y., Yaster, M., Raja, S. N., & Tao, Y. X. (2007). Genetic knockout and pharmacologic inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate nerve injury-induced mechanical hypersensitivity in mice. *Molecular Pain*, 3, 29. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-29>
- Haanpää, M. L., & Treede, R.-D. (2010). Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain : Clinical Update*, 18(7), 1-6. <https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/diagnosis-and-classification-of-neuropathic-pain>
- Haberberger, R., Henrich, M., Couraud, J. Y., & Kummer, W. (1999). Muscarinic M2-receptors in rat thoracic dorsal root ganglia. *Neuroscience Letters*, 266(3), 177-180. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00300-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00300-6)
- Handwerker, H. O., & Kobal, G. (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. <https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.3.639>, 73(3), 639-671. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1993.73.3.639>
- Hardy, J. (2002). Pain Management—A Practical Guide for Clinicians. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95(9), 470-471. <https://doi.org/10.1177/014107680209500916>
- Hervera, A., Negrete, R., Leánez, S., Martín-Campos, J. M., & Pol, O. (2010). The spinal cord expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases and their contribution in the maintenance of neuropathic pain in mice. *PLoS ONE*, 5(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0014321>
- Hole, K., & Tjølsen, A. (2007). Tail Flick Test. *Encyclopedia of Pain*, 2392-2395. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29805-2_4375
- Huerta, C., Castellsague, J., Varas-Lorenzo, C., & García Rodríguez, L. A. (2005). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(3), 531-539. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.005>
- Huyut, Z., Bakan, N., Yıldırım, S., Akbay, H. İ., Huyut, M. T., Ahlatçı, A., & Uçar, B. (2022). Can zaprinast and avanafil induce the levels of angiogenesis, bone morphogenic protein 2, 4 and 7 in kidney of ovariectomised rats? *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(4), 945-950. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1740743>
- Hylands-White, N., Duarte, R. V., & Raphael, J. H. (2017). An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatology International*, 37(1), 29-42. <https://doi.org/10.1007/S00296-016-3481-8/TABLES/1>
- Inoue, K., & Nomura, M. (2016). The Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse: Assays for Fentanyl. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 3: General Processes and*

Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions, 3, 619-630. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800634-4.00063-9>

- International Association for the Study of Pain (IASP) (2025, January). IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/education/>
- Jain, N. K., Patil, C. S., Singh, A., & Kulkarni, S. K. (2001). Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide–cyclic GMP pathway. *Brain Research*, 909(1-2), 170-178. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02673-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02673-7)
- Jain, N. K., Patil, C. S., Singh, A., & Kulkarni, S. K. (2003). Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, enhances the antinociceptive effect of morphine. *Pharmacology*, 67(3), 150-156. <https://doi.org/10.1159/000067802>
- Ju, J. Y., Kim, K. M., & Lee, S. (2020). Effect of preoperative administration of systemic alpha-2 agonists on postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and pain medicine*, 15(2), 157-166. <https://doi.org/10.17085/APM.2020.15.2.157>
- Julius, D. (2013). TRP channels and pain. *Annual review of cell and developmental biology*, 29, 355-384. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-CELLBIO-101011-155833>
- Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2004). Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 112(3), 372-380. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2004.09.019>
- Katz, N. (2002). The Impact of Pain Management on Quality of Life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(1), S38-S47. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00411-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00411-6)
- Kerstman, E., Ahn, S., Battu, S., Tariq, S., & Grabois, M. (2013). Neuropathic pain. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 175-187. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52901-5.00015-0>
- Khan, H., Saeed, M., Gilani, A. U. H., Khan, M. A., Dar, A., & Khan, I. (2010). The antinociceptive activity of *Polygonatum verticillatum* rhizomes in pain models. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 521-527. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2009.10.003>
- Khan, M. I. A., Walsh, D., & Brito-Dellan, N. (2011a). Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *The American journal of hospice & palliative care*, 28(5), 378-383. <https://doi.org/10.1177/1049909111410298>
- Khan, R. S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., Nihoyannopoulos, L., MacLeod, K., Sevdalis, N., Ashrafian, H., Platt, M., Darzi, A., & Athanasiou, T. (2011b). Catastrophizing: A predictive factor for postoperative pain. *American Journal of Surgery*, 201(1), 122-131. <https://doi.org/10.1016/J.AMJSURG.2010.02.007/ASSET/A3305DC5-B8DF-471C-B6A0-8C2306BBDC9C/MAIN.ASSETS/GR3.SML>

- Kitta, T., & Shmohara, N. (2023). PDE5 Inhibitors. *Japanese Journal of Clinical Urology*, 70(6), 404-410. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1542
- Kolb, H., & Kolb-Bachofen, V. (1998). Nitric oxide in autoimmune disease: cytotoxic or regulatory mediator? *Immunology today*, 19(12), 556-561. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(98\)01366-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01366-8)
- Kuner, R. (2008). Pain and Nociception. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, 928-931. https://doi.org/10.1007/978-3-540-38918-7_112
- Lam, H. H. D., Hanley, D. F., Trapp, B. D., Saito, S., Raja, S., Dawson, T. M., & Yamaguchi, H. (1996). Induction of spinal cord neuronal nitric oxide synthase (NOS) after formalin injection in the rat hind paw. *Neuroscience Letters*, 210(3), 201-204. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12702-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12702-6)
- Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., Reisch, J. S., Schiødt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O., & Lee, W. M. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(6), 1364-1372. <https://doi.org/10.1002/HEP.20948>
- Lee, H. G., Kim, W. M., Choi, J. II, & Yoon, M. H. (2010a). Roles of adenosine receptor subtypes on the antinociceptive effect of sildenafil in rat spinal cord. *Neuroscience letters*, 480(3), 182-185. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2010.06.025>
- Lee, H. G., Kim, W. M., Park, C. H., & Yoon, M. H. (2010b). Roles of adenosine and serotonin receptors on the antinociception of sildenafil in the spinal cord of rats. *Yonsei medical journal*, 51(6), 960-964. <https://doi.org/10.3349/YMJ.2010.51.6.960>
- Li, J. L., Ding, Y. Q., Shigemoto, R., & Mizuno, N. (1996). Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic-tract neurons showing substance P receptor-like immunoreactivity in the rat. *Brain Research*, 719(1-2), 207-212. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00064-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00064-9)
- Limin, M., Johnsen, N., & Hellstrom, W. J. G. (2010). Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(11), 1427-1437. <https://doi.org/10.1517/13543784.2010.518955>
- Lin, C. S. (2004). Tissue expression, distribution, and regulation of PDE5. *International journal of impotence research*, 16 Suppl 1, S8-S10. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJIR.3901207>
- Lin, E. S. (2009). Physiology of pain. *Fundamentals of Anaesthesia*, 412-432. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511641947.024>
- Lin, T., Gargya, A., Singh, H., Sivanesan, E., & Gulati, A. (2020). Mechanism of Peripheral Nerve Stimulation in Chronic Pain. *Pain Medicine*, 21(Supplement_1), S6-S12. <https://doi.org/10.1093/PM/PNAA164>

- Little, J. W., Doyle, T., & Salvemini, D. (2010). Reactive nitroxidative species and nociceptive processing: determining the roles for nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in pain. *Amino Acids* 2010 42:1, 42(1), 75-94. <https://doi.org/10.1007/S00726-010-0633-0>
- Liu, S., & Kelliher, L. (2022). Physiology of pain—a narrative review on the pain pathway and its application in the pain management. *Digestive Medicine Research*, 5(0), 56-56. <https://doi.org/10.21037/DMR-21-100>
- Lovich-Sapola, J., Smith, C. E., & Brandt, C. P. (2015). Postoperative pain control. *The Surgical clinics of North America*, 95(2), 301-318. <https://doi.org/10.1016/J.SUC.2014.10.002>
- Mantyh, P. W. (1983). The spinothalamic tract in the primate: A re-examination using wheatgerm agglutinin conjugated to horseradish peroxidase. *Neuroscience*, 9(4), 847-862. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90273-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90273-7)
- Massotte, D., Taylor, A. M. W., Price, T. J., Machelska, H., & Celik, M. Ö. (2018). Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9(NOV), 1388. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01388>
- Maxwell, C. J., Dalby, D. M., Slater, M., Patten, S. B., Hogan, D. B., Eliasziw, M., & Hirdes, J. P. (2008). The prevalence and management of current daily pain among older home care clients. *Pain*, 138(1), 208-216. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2008.04.007>
- McGettigan, P., & Henry, D. (2006). Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA*, 296(13), 1633-1644. <https://doi.org/10.1001/JAMA.296.13.JRV60011>
- McGettigan, P., & Henry, D. (2011). Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001098>
- McMahon, S., & Koltzenburg, M. (1990). The changing role of primary afferent neurones in pain. *Pain*, 43(3), 269-272. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90024-8)
- McMahon, S. B., Koltzenburg, M., Tracey, I., & Turk, D. (2013). Wall & Melzack's Textbook of Pain. *Elsevier Australia Bookstore*. (n.d.). Retrieved February 21, 2025, from https://www.elsevierhealth.com.au/wall-melzacks-textbook-of-pain-9780702040597.html?srsltid=AfmBOorRzVct7g8jKtSFHE1CyjVSkFGTF4kHUWCF_g7tJwGC3zII40wG
- Mehanna, M. M., Domiati, S., Nakkash Chmairie, H., & El Mallah, A. (2018). Antinociceptive effect of tadalafil in various pain models: Involvement of opioid receptors and nitric oxide cyclic GMP pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 352, 170-175. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2018.05.013>
- Meller, S. T., & Gebhart, G. F. (1993). Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*, 52(2), 127-136. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90124-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90124-8)

- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, *150*(3699), 971-979. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.150.3699.971/ASSET/8971A5A0-79F4-48F9-90D1-C770CA53FF41/ASSETS/SCIENCE.150.3699.971.FP.PNG>
- Mense, S., & Stahnke, M. (1983). Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *The Journal of Physiology*, *342*(1), 383-397. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1983.SP014857>
- Mense, S. (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain*, *54*(3), 241-289. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90027-M](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90027-M)
- Miclescu, A., & Gordh, T. (2009). Nitric oxide and pain: “Something old, something new”. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *53*(9), 1107-1120. <https://doi.org/10.1111/J.1399-6576.2009.02054.X>
- Milani, D. A. Q., & Davis, D. D. (2023). Pain Management Medications. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>
- Millan, M. J. (1993). *Multiple Opioid Systems and Chronic Pain*. 127-162. https://doi.org/10.1007/978-3-642-77540-6_6
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, *57*(1), 1-164. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00048-3)
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, *66*(6), 355-474. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
- Mishra, S., Bhatnagar, S., Chaudhary, P., & Rana, S. P. S. (2009). Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian journal of palliative care*, *15*(1), 14-18. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.53506>
- Mixcoatl-Zecuatl, T., Aguirre-Bañuelos, P., & Granados-Soto, V. (2000). Sildenafil produces antinociception and increases morphine antinociception in the formalin test. *European Journal of Pharmacology*, *400*(1), 81-87. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00361-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00361-7)
- Moayedi, M., & Davis, K. D. (2013). Theories of pain: From specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*, *109*(1), 5-12. <https://doi.org/10.1152/JN.00457.2012/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0241217000002.JPEG>
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., & Wiffen, P. J. (2015a). Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011407.PUB2>

- Moore, R. A., Wiffen, P. J., Derry, S., Maguire, T., Roy, Y. M., & Tyrrell, L. (2015b). Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010794.PUB2>
- Muhammad, N. (2014). In-Vivo Models for Management of Pain. *Pharmacology & Pharmacy*, 5(1), 92-96. <https://doi.org/10.4236/PP.2014.51014>
- Mulder, G. B., & Pritchett, K. (2004). Rodent analgesiometry: the hot plate, tail flick and Von Frey hairs. *Contemporary topics in laboratory animal science*, 43(3), 54–55.
- Murad, F. (2006). Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *The New England journal of medicine*, 355(19), 2003-2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMJA063904>
- National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. 2, Mechanisms of Pain. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32659/>
- Nguelefack, T. B., Mbiancha, M., Kamanyi, A., Teponno, R. B., Taponjoui, A. L., & Watcho, P. (2011). Analgesic and Anti-Inflammatory Properties of Extracts from the Bulbils of *Dioscorea bulbifera* L. var *sativa* (Dioscoreaceae) in Mice and Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/912935>
- Noroozian, M., Raeesi, S., Hashemi, R., Khedmat, L., & Vahabi, Z. (2018). Pain: The Neglect Issue in Old People's Life. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(9), 1773-1778. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2018.335>
- Oess, S., Icking, A., Fulton, D., Govers, R., & Müller-Esterl, W. (2006). Subcellular targeting and trafficking of nitric oxide synthases. *Biochemical Journal*, 396(3), 401-409. <https://doi.org/10.1042/BJ20060321>
- Ohishi, H., Nomura, S., Ding, Y. Q., Shigemoto, R., Wada, E., Kinoshita, A., Li, J. L., Neki, A., Nakanishi, S., & Mizuno, N. (1995). Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in the primary afferent neurons: an immunohistochemical study in the rat. *Neuroscience Letters*, 202(1-2), 85-88. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12207-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12207-9)
- Olson, N., & Van Der Vliet, A. (2011). Interactions between nitric oxide and hypoxia-inducible factor signaling pathways in inflammatory disease. *Nitric Oxide*, 25(2), 125-137. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2010.12.010>
- Omote, K., Hazama, K., Kawamata, T., Kawamata, M., Nakayaka, Y., Toriyabe, M., & Namiki, A. (2001). Peripheral nitric oxide in carrageenan-induced inflammation. *Brain Research*, 912(2), 171-175. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02733-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02733-0)
- Orr, P. M., Shank, B. C., & Black, A. C. (2017). The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 29(4), 407-418. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.002>

- Ortiz, M. I., Medina-Tato, D. A., Sarmiento-Heredia, D., Palma-Martínez, J., & Granados-Soto, V. (2006). Possible activation of the NO–cyclic GMP–protein kinase G–K⁺ channels pathway by gabapentin on the formalin test. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(3), 420-427. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2006.03.002>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (1987). *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. <https://doi.org/10.17226/991>
- Otari, K. V., & Upasani, C. D. (2015). Involvement of NO-cGMP pathway in anti-hyperalgesic effect of PDE5 inhibitor tadalafil in experimental hyperalgesia. *Inflammopharmacology*, 23(4), 187-194. <https://doi.org/10.1007/S10787-015-0240-5>
- Pakulska, W. (2007). Influence of tiagabine on the antinociceptive action of morphine, metamizole and indomethacin in mice. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 64(3), 263-270.
- Paoloni, J. A., Appleyard, R. C., Nelson, J., & Murrell, G. A. C. (2003). Topical nitric oxide application in the treatment of chronic extensor tendinosis at the elbow: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *The American journal of sports medicine*, 31(6), 915-920. <https://doi.org/10.1177/03635465030310062901>
- Park, C. H., Lee, H. G., Lee, S. H., Chung, C. W., & Yoon, M. H. (2011). The role of adrenergic and cholinergic receptors on the antinociception of sildenafil in the spinal cord of rats. *Neuroscience Letters*, 502(2), 99-102. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2011.07.030>
- Pasmanter, N., Iheanacho, F., & Hashmi, M. F. (2022). Biochemistry, Cyclic GMP. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542234/>
- Patil, C. S., Singh, V. P., & Kulkarni, S. K. (2005). Peripheral and central activation of nitric oxide-cyclic GMP pathway by sildenafil. *Inflammopharmacology*, 13(5-6), 467-478. <https://doi.org/10.1163/156856005774649359/METRICS>
- Pena-Dos-Santos, D. R., Severino, F. P., Pereira, S. A. L., Rodrigues, D. B. R., Cunha, F. Q., Vieira, S. M., Napimoga, M. H., & Clemente-Napimoga, J. T. (2009). Activation of peripheral κ/δ opioid receptors mediates 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ induced-antinociception in rat temporomandibular joint. *Neuroscience*, 163(4), 1211-1219. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2009.07.052>
- Pietra, A. Della, Mikhailov, N., & Giniatullin, R. (2020). The Emerging Role of Mechanosensitive Piezo Channels in Migraine Pain. *International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 696*, 21(3), 696. <https://doi.org/10.3390/IJMS21030696>

- Poorkhalkali, N., Jönsson, A. C., Juneblad, K., Lindberg, M., Karlsson, O., Wallbrandt, P., Ekstrand, J., & Lehmann, A. (2000). Immunocytochemical distribution of the GABA(B) receptor splice variants GABA(B) R1a and R1b in the rat CNS and dorsal root ganglia. *Anatomy and embryology*, 201(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/PL00008224>
- Qaseem, A., McLean, R. M., O’Gurek, D., Batur, P., Lin, K., & Kansagara, D. L. (2021). Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *American Family Physician*, 104(1), 63-72. <https://doi.org/10.7326/M19-3602>
- Rang, H. P. ., Dale, M. Maureen., Flower, R. J. ., Henderson, G. ., & Ritter, James. (2012). *Rang and Dale’s pharmacology*. 792.
- Ruda, M. A., Bennett, G. J., & Dubner, R. (1986). Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. *Progress in brain research*, 66(C), 219-268. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64606-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64606-3)
- Rudomin, P., & Schmidt, R. F. (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Experimental brain research*, 129(1), 1-37. <https://doi.org/10.1007/S002210050933>
- Salvemini, D., Manning, P. T., Zweifel, B. S., Seibert, K., Connor, J., Currie, M. G., Needleman, P., & Masferrer, J. L. (1995). Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the antiinflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*, 96(1), 301-308. <https://doi.org/10.1172/JCI118035>
- Salvemini, D., Misko, T. P., Masferrer, J. L., Seibert, K., Currie, M. G., & Needleman, P. (1993). Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(15), 7240-7244. <https://doi.org/10.1073/PNAS.90.15.7240>
- Schug, S. A., Robert Garrett, W., & Gillespie, G. (2003). Opioid and non-opioid analgesics. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 17(1), 91-110. <https://doi.org/10.1053/BEAN.2003.0267>
- Scott, D. S. (1981). Myofascial pain-dysfunction syndrome: a psychobiological perspective. *Journal of behavioral medicine*, 4(4), 451-465. <https://doi.org/10.1007/BF00846153>
- Seyfried, O., & Hester, J. (2012). Opioids and endocrine dysfunction. *British Journal of Pain*, 6(1), 17. <https://doi.org/10.1177/2049463712438299>
- Sgambati, S. A. (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention: Commentary. *Diseases of the Colon and Rectum*, 48(6), 1331. https://doi.org/10.1056/NEJMOA050405/SUPPL_FILE/1071SA1.PDF
- Sharma, J. N., Al-Omran, A., & Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 15(6), 252-259. <https://doi.org/10.1007/S10787-007-0013-X>
- Sheets, P. L., Heers, C., Stoehr, T., & Cummins, T. R. (2008). Differential Block of Sensory Neuronal Voltage-Gated Sodium Channels by Lacosamide [(2R)-2-(Acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide],

- Lidocaine, and Carbamazepine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(1), 89-99. <https://doi.org/10.1124/JPET.107.133413>
- Sivilotti, L., & Woolf, C. J. (1994). The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.1.169*, 72(1), 169-179. <https://doi.org/10.1152/JN.1994.72.1.169>
- Smith, H., & Bruckenthal, P. (2010). Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs & aging*, 27(5), 417-433. <https://doi.org/10.2165/11536540-000000000-00000>
- Smith, H. S. (2009). Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*, 12(1), 269-280. <https://doi.org/10.36076/ppj.2009/12/269>
- Soares, A. C., & Duarte, I. D. G. (2001). Dibutyryl-cyclic GMP induces peripheral antinociception via activation of ATP-sensitive K⁺ channels in the rat PGE₂-induced hyperalgesic paw. *British Journal of Pharmacology*, 134(1), 127-131. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0704224>
- Soares, A. C., Leite, R., Tatsuo, M. A. K. F., & Duarte, I. D. G. (2000). Activation of ATP-sensitive K⁺ channels: Mechanism of peripheral antinociceptive action of the nitric oxide donor, sodium nitroprusside. *European Journal of Pharmacology*, 400(1), 67-71. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00355-1)
- Sousa, A. M., & Prado, W. A. (2001). The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain research*, 897(1-2), 9-19. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)01995-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)01995-3)
- Stamler, J. S., Lamas, S., & Fang, F. C. (2001). Nitrosylation. the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell*, 106(6), 675-683. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00495-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00495-0)
- Sternbach, R. A. (1986). Survey of pain in the United States: The Nuprin Pain Report. *Clinical Journal of Pain*, 2(1), 49-53. <https://doi.org/10.1097/00002508-198602010-00008>
- Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, Wilcox GL, Hökfelt T, Riedl MS, Elde R. Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J Neurosci*. 1998 Aug 1;18(15):5928-37. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-15-05928.1998. PMID: 9671679; PMCID: PMC6793037.
- Svensden, K. B., Andersen, S., Arnason, S., Arnér, S., Breivik, H., Heiskanen, T., Kalso, E., Kongsgaard, U. E., Sjogren, P., Strang, P., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2005). Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *European Journal of Pain*, 9(2 SPEC. ISS.), 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.06.001>
- Tachibana, M., Wenthold, R. J., Morioka, H., & Petralia, R. S. (1994). Light and electron microscopic immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat spinal cord. *The Journal of comparative neurology*, 344(3), 431-454. <https://doi.org/10.1002/CNE.903440307>

- Takayama, Y., Derouiche, S., Maruyama, K., & Tominaga, M. (2019). Emerging Perspectives on Pain Management by Modulation of TRP Channels and ANO1. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 3411, 20(14), 3411. <https://doi.org/10.3390/IJMS20143411>
- Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Reviews Neuroscience* 2010 11:12, 11(12), 823-836. <https://doi.org/10.1038/nrn2947>
- Toriyabe, M., Omote, K., Kawamata, T., & Namiki, A. (2004). Contribution of interaction between nitric oxide and cyclooxygenases to the production of prostaglandins in carrageenan-induced inflammation. *Anesthesiology*, 101(4), 983-990. <https://doi.org/10.1097/0000542-200410000-00025>
- Tortorici, V., & Vanegas, H. (1994). Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain*, 57(2), 197-205. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90224-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90224-0)
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001384>
- Valentino, R. J., & Volkow, N. D. (2018). Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2514. <https://doi.org/10.1038/S41386-018-0225-3>
- Van der Gaag, W. H., Roelofs, P. D. D. M., Enthoven, W. T. M., van Tulder, M. W., & Koes, B. W. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>
- Vane, J. R., Bakhle, Y. S., & Botting, R. M. (1998). Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38(Volume 38, 1998), 97-120. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.38.1.97/CITE/REFWORKS>
- Ventura-Martínez, R., Déciga-Campos, M., Díaz-Reval, M. I., González-Trujano, M. E., & López-Muñoz, F. J. (2004). Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat. *European journal of pharmacology*, 503(1-3), 43-48. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2004.09.018>
- Verhamme, K. M. C., Sturkenboom, M. C. J. M., Stricker, B. H. C., & Bosch, R. (2008). Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug safety*, 31(5), 373-388. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831050-00002>
- Vieira, M. C., de Mello Monte, F. B., Dematte, B. E., Montagnoli, T. L., Montes, G. C., da Silva, J. S., Mendez-Otero, R., Trachez, M. M., Sudo, R. T., & Zapata-Sudo, G. (2021). Antinociceptive Effect of Lodenafil

- Carbonate in Rodent Models of Inflammatory Pain and Spinal Nerve Ligation-Induced Neuropathic Pain. *Journal of Pain Research*, 14, 857. <https://doi.org/10.2147/JPR.S295265>
- Vincent, S. R. (1994). Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progress in neurobiology*, 42(1), 129-160. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90023-X)
- Wall, P. D. (1978). THE GATE CONTROL THEORY OF PAIN MECHANISMS: A RE-EXAMINATION AND RE-STATEMENT. *Brain*, 101(1), 1-18. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/101.1.1>
- Wang, H. B., Zhao, B., Zhonga, Y. Q., Li, K. C., Li, Z. Y., Wang, Q., Lu, Y. J., Zhang, Z. N., He, S. Q., Zheng, H. C., Wu, S. X., Hökfelt, T. G. M., Bao, L., & Zhang, X. (2010). Coexpression of δ - and μ -opioid receptors in nociceptive sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(29), 13117-13122. https://doi.org/10.1073/PNAS.1008382107/SUPPL_FILE/PNAS.201008382SI.PDF
- Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1999). Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 7710-7713. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.14.7710>
- Weinberg, B. J., Fermor, B., & Guilak, F. (2007). Nitric oxide synthase and cyclooxygenase interactions in cartilage and meniscus: relationships to joint physiology, arthritis, and tissue repair. *Sub-cellular biochemistry*, 42, 31-62. https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_2
- WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. 1, CLASSIFICATION OF PAIN IN CHILDREN. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138356/>
- Willis, W. D. (1985). *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. 8. <https://doi.org/10.1159/ISBN.978-3-318-04049-4>
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 14(1), 2. <https://doi.org/10.1097/00004691-199701000-00002>
- Yaksh, T. L. (1989). Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain*, 37(1), 111-123. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90160-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90160-7)
- Yoon, M. H., Park, K. D., Lee, H. G., Kim, W. M., An, T. H., Kim, Y. O., Huang, L. J., & Hua, C. J. (2008). Additive antinociception between intrathecal sildenafil and morphine in the rat formalin test. *Journal of Korean medical science*, 23(6), 1033-1038. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2008.23.6.1033>

Zhang, Y., Quock, L. P., Chung, E., Ohgami, Y., & Quock, R. M. (2011). Involvement of a NO-cyclic GMP-PKG signaling pathway in nitrous oxide-induced antinociception in mice. *European Journal of Pharmacology*, 654(3), 249-253. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2011.01.006>

Zhuo, M., & Gebhart, G. F. (1997). Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *Journal of Neurophysiology*, 78(2), 746-758. <https://doi.org/10.1152/JN.1997.78.2.746>/ASSET/IMAGES/LARGE/JNP.AU14F9C.JPEG



8. EKLER

8.1. EK 1 Etik kurul kararı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2024 – 042

Karar Tarihi: 03.05.2024

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'den Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN ve Asmaa Haj MOUSA'nın sunduğu "**Deneysel Ağrı Modellerinde Avanafilein Antinöroseptif Etkilerinin Araştırılması**" başlıklı yüksek lisans tezi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 12 grupta 90 adet fare kullanılacağı ve anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ

Başkan

Adres : Meram Tıp Fakültesi Eski Yerleşkesi 42080 Akyokuş — Meram / KONYA
Tel : +90 332 223 71 11 e-posta : konudam@konya.edu.tr
Faks : +90 332 223 71 24 Elektronik Ağ : https://www.konya.edu.tr/deneyseltip

