



**AVENANTRAMİD C' NİN ÇEŞİTLİ AĞRI
VE İNFLAMASYON MODELLERİNDE
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Bihter ERDOĞAN

Eskişehir 2025

**AVENANTRAMİD C' NİN ÇEŞİTLİ AĞRI VE İNFLAMASYON
MODELLERİNDE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Bihter ERDOĞAN

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Doktora Programı

Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Anadolu

Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran, 2025

Eskişehir

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü tarafından 2211S207 proje numarası (Genel amaçlı) ile desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bihter ERDOĞAN'ın “**Avenantramid-C**’ nin Çeşitli Ağrı Ve İnflamasyon Modellerinde Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı tezi **23 Haziran 2025** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin 37. maddesi uyarınca, **Farmakoloji Ana Bilim Dalı Farmakoloji Programı’nda, Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üye (Danışman)	:	Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN	
Üye	:	Prof. Dr. Özlem ATLI EKLIOĞLU	
Üye	:	Prof. Dr. Rana ARSLAN	
Üye	:	Prof. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT	
Üye	:	Prof. Dr. Bilgin KAYGISIZ	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

AVENANTRAMİD C' NİN ÇEŞİTLİ AĞRI VE İNFLAMASYON MODELLERİNDE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Bihter ERDOĞAN

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Doktora Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Avenantramidler, yulaf (*Avena sativa* L.) bitkisinde bulunan fenolik bileşiklerdendir ve farmakolojik etki potansiyelleri nedeniyle ilgi çekici fitofarmasötiklerdendir. Özellikle güçlü anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar aktiviteler göstermesi ağrı kontrolünde ve inflamasyon üzerinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle tez çalışmasında Avenantramid-C' nin akut ağrı davranışları ve inflamasyon üzerindeki farmakolojik etkinliği ve olası etkinliğin potasyum (K_{v7} tip K^+) kanalları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla farelere 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda sistemik uygulanan (*i.p.*) Avenantramid-C' nin ağrı çalışmalarında sıklıkla kullanılan sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kıvrınma testleri ile analjezik etkinliği, karragenan ile indüklenen pençe ödem testi ile anti-inflamatuvar etkinliği, ilk iki testte 300 mg/kg dipiron diğer iki testte ise 10 mg/kg diklofenak ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Voltaj kapılı K_{v7} tip K^+ kanallarının katkısı spesifik kanal inhibitörü 5 mg/kg XE-991 ön-uygulaması (*i.p.*) yapılarak değerlendirilmiştir. Bulgular; tüm dozların farmakolojik etkin olduğunu, özellikle 20 ve hatta 40 mg/kg Avenantramid-C etkisinin dipiron ve diklofenak etki düzeylerinde oluştuğunu göstermiştir. Çalışmada etkinin lokomotor aktivite ile ilişkisi aktivite kafesi testi ile çalışılmış ve etkinin lokomotor aktiviteden bağımsız oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca hem akut ağrı hem inflamasyon üzerindeki farmakolojik etkide K_{v7} tipi K^+ kanallarının katkı sağladığı görülmüştür. Bu tez çalışması ile akut ağrı ve inflamasyon tedavilerinde ilaç geliştirme çalışmalarına ve yeni tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacak preklinik veriler sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Avenantramid-C, Akut ağrı, İnflamasyon, K_{v7} tip K^+ kanalları

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF AVENANTHRAMIDE-C IN VARIOUS PAIN AND INFLAMMATION MODELS

Bihter ERDOĞAN

Department of Pharmacology

Ph.D in Pharmacology

Graduate School of Anadolu University, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Avenanthramides are phenolic compounds found in the oat plant (*Avena sativa* L.) and are among the phytopharmaceuticals of interest due to their pharmacological potential impact. In particular, their strong antioxidant and anti-inflammatory activities suggest they could be effective in pain control and inflammation. Therefore, this thesis aimed to investigate the pharmacological efficacy of Avenanthramide-C on acute pain behaviors and inflammation, and the possible involvement of potassium (K_{v7} type K^+) channels in its mechanism of action. For this purpose, the analgesic efficacy of systemically applied (*i.p.*) Avenanthramide-C at doses of 10, 20, and 40 mg/kg was assessed using commonly employed pain models: hot plate, tail immersion, and writhing tests. Its anti-inflammatory efficacy was evaluated using the carrageenan-induced paw edema test. Dipyrone at 300 mg/kg was used as a reference drug in the first two tests, and diclofenac at 10 mg/kg in the latter two. The contribution of voltage-gated K_{v7} type K^+ channels was evaluated by pre-administration (*i.p.*) of a specific channel inhibitor, XE-991, at 5 mg/kg. The results showed that all doses had pharmacological effects, particularly the 20 and even 40 mg/kg doses of Avenanthramide-C had effects comparable to dipyrone and diclofenac. The relationship between the effect and locomotor activity was assessed using the activity cage test, and it was determined that the effect was independent of locomotor activity. Additionally, K_{v7} type K^+ channels were found to contribute to the pharmacological effects on both acute pain and inflammation. This thesis provides preclinical data that may contribute to drug development and new treatment approaches in the management of acute pain and inflammation.

Keywords: Avenanthramide-C, Acute pain, Inflammation, K_{v7} type K^+ channel

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde ve doktora eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, akademik rehberliği, sabrı ve anlayışı ile benim için çok kıymetli değerli danışmanım Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN’e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam sırasında değerli zamanını ayırarak akademik bilgisini ve tecrübesini paylaştan, fikir ve yönlendirmeleriyle tezimin gelişimine önemli desteklerde bulunan kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Rana ARSLAN’a teşekkürlerimi borç bilirim.

Değerli vakitlerini ayırıp deneylerimde bana yardımcı olan ve bu süreci kolaylaştıran Arş. Gör. Cansu BÖLÜKBAŞ ve Ecz. İenas KARA MOHAMMED’a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi bu tez sürecinde de yanımda olan, varlıklarıyla güç bulduğum, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım “anneme” ve “babama”, her zaman yanımda olan ve beni yüreklendiren, desteğini her daim hissettiğim sevgili “eşime” ve yaşamının ilk anından itibaren benimle bu yola çıkmış, minicik kalbiyle bu yolda bana güç veren, en büyük motivasyon ve ilham kaynağım canım “oğluma” sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak bu süreçte bana destek olan değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Bihter ERDOĞAN

23/06/2023

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis/dissertation is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “Scientific Plagiarism Detection Program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Bihter ERDOĞAN

23/06/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tez çalışmasının hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.

Bihter ERDOĞAN

23/06/2025

DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE

I declare that I have not used generative artificial intelligence programs at any stage of the preparation, execution, data analysis, etc. of this study.

Bihter ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	viii
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE	ix
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 ALAN YAZIN.....	3
2.1 Bitkilerin Tedavideki Rolü	3
2.1.1 İkincil metabolitler (Doğal ürünler).....	4
2.1.1.1 Fenolik bileşikler.....	4
2.1.1.1.1 Avenantramidler	7
2.2 Ağrı.....	9
2.2.1 Ağrı epidemiyolojisi	9

2.2.2 Ağrı sınıflandırması	10
2.2.3 Ağrı patofizyolojisi	12
2.2.3.1 Ağrı süreçleri	14
2.2.4 Ağrının nörokimyası	18
2.2.5 Ağrı üzerinde potasyum kanallarının rolü	19
2.2.6 Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar	23
2.2.6.1 Non-opioid analjezikler	23
2.2.6.2 Opioid analjezikler	24
2.2.6.3 Adjuvan Analjezikler	24
2.2.6.3.1 Ağrı tedavisinde antidepresanlar.....	24
2.2.6.3.2 Ağrı tedavisinde antikonvülsanlar	24
2.2.6.3.3 Ağrı tedavisinde lokal anestezipler.....	25
2.2.6.4 Kortikosteroidler.....	25
2.2.7 Ağrının bitkisel tedavisi.....	25
3 GEREÇLER	27
3.1 Kullanılan Kimyasallar	27
3.2 Kullanılan Cihazlar	27
3.3 Deney Hayvanları	27
4 MATERYAL VE METOT	28
4.1 Metot	28
4.1.1 Deney gruplarının oluşturulması	28
4.1.2 Ağrı eşiklerinin değerlendirilmesi	28
4.1.2.1 Sıcak plaka testi	28
4.1.2.2 Kuyruk daldırma testi.....	29
4.1.2.3 Asetik asit ile oluşturulan kıvrınma testi	29

4.1.2.4 Pençe ödem testi	29
4.1.2.5 Aktivite kafesi	30
4.1.3 İstatistiksel analiz.....	30
5. BULGULAR VE YORUM	31
5.1 Farmakolojik Etki Çalışmaları.....	31
5.1.1 Sıcak plaka testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi	31
5.1.2 Kuyruk daldırma testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi.....	32
5.1.3 Kıvrınma testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi	33
5.1.4 Pençe ödem testinde Avenantramid-C'nin anti-inflamatuvar etkisi...	34
5.1.5 Aktivite kafesi testi sonuçları	36
5.2 Etki Mekanizması Çalışmaları	37
5.2.1 Sıcak plaka testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı..	37
5.2.2 Kuyruk daldırma testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı.....	38
5.2.3 Kıvrınma testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı	39
5.2.4 Pençe ödem testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı .	40
6. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	41
6.1 Tartışma	41
6.2 Sonuç	47
6.3 Öneriler	47
KAYNAKÇA	49
EKLER	
EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi	
ÖZ GEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1	Ağrı İletiminde Görevli Kimyasallar.....	156
Tablo 5.1	10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C ve 10 mg/kg Diklofenak'ın Asetik Asitle İndüklenen Kıvrınma Sayısı Üzerine % İnhibisyonu.....	34
Tablo 5.2	10 mg/kg Diklofenak 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C'nin 60-360 dk Aralığında Pençe Ödem Testinde Oluşturdukları % İnhibisyon Değerleri	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	Basit Fenol Halkası.....	5
Şekil 2.2	Flavonoid Halkasının Temel Kimyasal Yapısı.....	5
Şekil 2.3	Avenantramid Halkası	7
Şekil 2.4	Nosisepsiyon Ve Ağrıyı Ayırt Eden Ana Nöroanatomik Yapılar	13
Şekil 2.5	Akut ve Kronik Nosisepsiyona Katkıda Bulunan İyon Kanalları	20
Şekil 5.1	Sıcak-Plaka Testinde 10, 20 Ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 300 mg/kg Dipiron Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların % MPE Değerleri.....	31
Şekil 5.2	Kuyruk-Daldırma Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 300 mg/kg Dipiron Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların % MPE Değerleri.....	32
Şekil 5.3	Kıvrınma Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 10 mg/kg Diklofenak Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların Asetik Asitle Oluşturulan Kıvrınma Sayıları.....	33
Şekil 5.4	Pençe Ödem Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 10 mg/kg Diklofenak Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların Karragenan İle Oluşturulan Ödem Üzerine Etkileri.....	35
Şekil 5.5	20 mg/kg Avenantramid-C Uygulamasının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay (A) Ve Dikey (B) Hareket Sayıları.....	36
Şekil 5.6	Sıcak Plaka Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE 991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile % MPE Değeri Üzerine Etkisi	37
Şekil 5.7	Kuyruk Daldırma Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE 991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile % MPE Değeri Üzerine Etkisi	38

Şekil 5.8	Kıvrınma Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE 991 Uygulamasının (<i>i.p.</i>) Avenantramid-C ile Değişen Kıvrınma Sayısı Üzerine Etkisi.....	39
Şekil 5.9	Pençe Ödem Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE 991 Uygulamasının (<i>i.p.</i>) Avenantramid-C ile Değişen Pençe Ödem Kalınlığı Üzerine Etkisi.	40



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%MPE	: Maksimum olası etkinin yüzdesi
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
ASIC	: Asit algılayan iyon kanalları
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
COX	: Siklooksijenaz
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: γ -aminobütirik asit
GCT	: Kapı Kontrol Teorisi
HAEC	: İnsan aortik endotel hücresi
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği
IG	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
<i>i.p.</i>	: İntra peritoneal

<i>i.pl</i>	: İntraplantar
K^+	: Potasyum
K_{2P}	: İki gözenekli K^+ kanalları
K_{Ca}	: Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanalları
K_V	: Voltaj kapılı K^+ kanalları
K_{ir}	: İçer doğru doğrultucu K^+ kanalları
LR	: Düşük eşikli
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NA	:Noradrenalin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrit
NF- κ B	: Nükleer faktör- κ B
NMDA	: N-metil- D -aspartat
NRM	: Nükleus rafe magnus
NS	: Nosiseptif spesifik
NSAİİ	: Non Steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar
<i>p.o.</i>	: peroral (ağızdan)
PAG	: Periaquaduktal gri madde
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SMC	: Vasküler düz kas hücresi
SNRI	: Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
SOD	: Süperoksit dismutaz

TCA	: Trisiklik antidepressanlar
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TRP	: Geçici reseptör potansiyeli
WDR	: Geniş dinamik aralıklı
WHO	: Dünya Sağlık �rg�t�



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı kişilerin yaşamını ve uyku kalitesini olumsuz etkileyen, kişide fiziksel zorlanmalara, psikolojik bozukluklara neden olabilen, üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra en yaygın hastaları hekime başvurmaya iten, sağlık problemi olarak görülmektedir (Kuru vd., 2011). Ağrı algısı biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin karmaşık etkileşimlerinden oluşan öznel bir deneyimdir (Trachsel vd., 2023). Travmalar, enfeksiyon, doku hipoksisi ve inflamasyon gibi nedenler akut ağrı gelişmesinde etkilidir (Aydın, 2002). Akut ağrının temelindeki en önemli patofizyolojik mekanizmalardan biri inflamasyondur. Ağrı tedavisinde, non steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opioid analjezikler, adjuvan analjezikler, kortikosteroidler gibi farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır (Alorfi, 2023). Ancak akut ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar diğer sentetik ürünler gibi üretim maliyeti, zaman etkinliği, kolay kalite kontrolü gibi avantajlar sunmakla birlikte yan etki ve tolerabilite sorunlarının yaşanması ayrıca sentetik ürünlerin etkinliği ve güvenliği üzerinde endişelerin olması nedeniyle yeni ilaç araştırma ve geliştirme çabalarına devam edilmektedir, bu bağlamda daha uzun bir klinik kullanım geçmişine sahip olmaları, daha güvenli ve daha iyi hasta toleransına sahip olmaları nedeniyle geleneksel ilaçlar ve geleneksel tıpta kullanılan doğal ürünler bilim dünyası açısından cazip birer alternatif olarak görülmektedir (Mushtaq vd., 2018; Veeresham, 2012).

İlaç tasarımı hayati önemi bulunan bu doğal ürünler, ikincil metabolit adıyla da bilinmektedir, türe ait bireyselliği ifade etmekte ve organizmanın çevre şartlarına adaptasyonunun bir sonucu olarak üretilmektedir (Dias vd., 2012; Koparde vd., 2019). İkincil bitki metabolitlerinin en büyük ve en yaygın gruplarından birini oluşturan fenolik bileşikler ise yapılan çalışmalarda sadece bitkileri dış saldırılara karşı korumakla kalmayıp hayvanlar ve insanlar üzerinde de yararlı farmakolojik etkilere sahip olduğunun gösterilmesi ile bilim dünyası için ilgi çekici fitofarmasötikler haline gelmiştir. Bu çerçevede sadece yulaf (*Avena sativa* L.) bitkisinde bulunan düşük moleküler ağırlıklı, çözünür fenolik bileşiklerden olan Avenantramidler dikkat çekicidir. Yulafta 25'den fazla farklı Avenantramid formu bulunmakla birlikte en yaygın bulunan Avenantramid-A, Avenantramid-B ve Avenantramid-C formları farmakolojik açıdan öne çıkmaktadır (Wang vd., 2015). Diğer türlerine kıyasla ise yulaf tanesinde en yoğun miktarda Avenantramid-C formu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda anti-oksidan, anti-

inflatuvar, anti-proliferatif, anti-histaminik, anti-kanser, anti-aterojenik, anti-fibrotik etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Meydani, 2009; Wang vd.,2015; Dhakal vd.,2019; Tripathi vd.,2018). Özellikle güçlü antioksidatif ve anti-inflatuvar aktiviteler göstermesi ağrı kontrolünde de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, Avenantramidlerin analjezik etkinliğine yönelik literatürde henüz bir veriye rastlanmamakla birlikte, son yıllarda yapılan sınırlı sayıdaki *in vitro* çalışma, bu bileşiklerin yalnızca inflamasyon üzerinde değil, aynı zamanda ağrı üzerinde de potansiyel etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu bilgilerden hareketle tez çalışmasında Avenantramid-C' nin akut ağrı ve inflamasyon üzerine farmakolojik etkinliğinin *in vivo* çalışmalarla araştırılması amaçlanmıştır. Diğer taraftan etki mekanizmasının aydınlatılması ve etki profilinin öngörülebilmesi için etkin dozda gözlenen etkilere potasyum (K^+) kanallarının katılımının incelenmesi amaçlanmıştır. K^+ kanallarının açılmasıyla hücre zarının hiperpolarize olması ve böylece hücre uyarılabilirliğinde azalmaya neden olması yani K^+ kanallarının nöronal uyarılabilirlik üzerinde kontrol görevinin bulunması sebebiyle bu kanallar özellikle akut ve inflamatuvar ağrı tedavisinde terapötik hedef olarak görülmektedir. K^+ kanallarından K_{v7} kanalları özellikle ağrı iletiminde sinirsel uyarılabilirlik üzerinde inhibitör etki gösteren kanallardır (Du ve Gamper, 2013).

Bu amaçlar doğrultusunda, 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C'nin farelere sistemik uygulamasının (*i.p.*) sıcak plaka, kuyruk daldırma ve asetik asit ile indüklenen kıvrınma testleri ile akut ağrı, karregenan ile indüklenen pençe ödem testi ile inflamasyon üzerine etkisi klinikte kullanılan dipiron veya diklofenak etkisi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada en etkili Avenantramid-C dozunun belirlenmesinin ardından, aktivite kafesi testi ile yan etki değerlendirilmesi amacı ile lokomotor aktivite ölçülmüştür. K^+ kanallarının etkinliklere katılımının değerlendirilmesi amacıyla ise ağrı ve inflamasyonda yoğun olarak rol aldığı iyi bilinen, K_{v7} tipi K^+ kanallarının antagonisti olan XE-991 5 mg/kg, *i.p.*, ön-uygulaması yapılarak test prosedürleri tekrarlanmıştır.

Tez çalışmasından elde edilen bulgular ile doğal bir bileşik olan Avenantramid-C'nin ağrı ve inflamasyon üzerine farmakolojik potansiyelinin ortaya koyulması ve gelecekteki ilaç araştırma ve geliştirme süreçlerine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2 ALAN YAZIN

2.1 Bitkilerin Tedavideki Rolü

Antik çağlardan beri geleneksel tıbbı oluşturan en temel taşları, doğal bileşiklerin oluşturduğu ve hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları bilinmektedir. Tarihsel açıdan baktığımızda; doğal bileşiklerin kullanımına ait kabul edilen en eski tıbbi kayıtlara tarihi 4000 yıl öncesine uzanan Sümer kil tabletleri üzerinde rastlanmıştır (Mushtaq vd., 2018). Ayrıca Mısır'da Ebers Papirüs'leri (M.Ö 2900) ve Çin Materia Medica'sı (M.Ö 1100) doğal ürünlerin kullanımının belgelendiği diğer kayıtlar olarak bilinmektedir (Dias vd., 2012).

Hastalıklarda farmakolojik tedavinin ve ilaçların üretiminin bitkilerin kullanımı ile başladığı düşünülmektedir. Dünya üzerinde 75.000 civarında yüksek bitki türünün bulunduğu ve geleneksel tıpta bunun sadece %10'unun kullanıldığı öngörülmektedir ve bunların yalnızca %1 ila 5'i bilimsel olarak çalışılarak terapötik değeri olduğu bulunmuştur (Koparde vd.,2019). Yani halen keşfedilmeyi bekleyen devasa bir bileşik çeşitliliği bulunmaktadır ve bunu taklit etmek oldukça zordur.

Günümüze baktığımızda da pek çok önemli etkileri bulunan farmakolojik olarak aktif bileşiklerin kaynağının, doğrudan ya da dolaylı olarak bitkiler tarafından oluşturulduğunu görmekteyiz (Veeresham,2012). Buna bilinen en iyi örnek olarak *Salix alba* L. (söğüt ağacı) kabuğundan elde edilen bir doğal ürün olan salisinden türetilen aspirin verilebilir (Dias vd., 2012). Aspirin anti-inflamatuvar ajan olarak 1899 yılında Bayer tarafından piyasaya sürülmüştür (Mushtaq vd., 2018). Terapötik kullanım amacıyla piyasaya çıkan ilk ticari saf doğal ürün ise *Papaver somniferum* L. (haşhaş) kullanılarak elde edilen morfindir. Morfin 1826 yılında Merck tarafından piyasaya sürülmüştür (Veeresham vd., 2012; Dias vd., 2012). Tıp tarihinde önemli bir yeri olan doğal ürünlerin en son örneklerinden biri ise *Taxus brevifolia* (Pasifik porsuk ağacı) kabuğundan izole edilen bir anti-tümöral ilaç olan Paklitaksel (Taxol)'dir (Koparde vd., 2019).

Üretim maliyeti, zaman etkinliği, kolay kalite kontrolü, hızlı etki etme gibi sebeplerle sentetik ürün popülaritesi artmış olsa da, bitkisel ürünlerin uzun bir klinik kullanım geçmişine sahip olmaları, daha güvenli ve daha iyi hasta toleransına sahip olmaları ayrıca sentetik ürünlerin etkinliği ve güvenliği üzerinde endişelerin olması, doğal ürünlerin öneminin devam edeceğini ve gelecekteki ilaç keşfi için potansiyel bir kaynak olarak kullanımlarının sürdürüleceğini göstermektedir (Mushtaq vd., 2018; Veeresham, 2012).

2.1.1 İkincil metabolitler (Doğal ürünler)

Birincil metabolitler, büyüme ve gelişme için doğadaki bütün bitkilerde bulunması gereken kimyasalları içerirken, ikincil metabolitler, yapısal ve kimyasal olarak birincil metabolitlerden daha fazla çeşitliliğe sahiptir ve bitkilerin hayatta kalması için gerekli olduğu düşünülen bileşikler kapsamaktadır (Lattanzio, 2013).

Birçok farmasötik bileşiğin, ilaç tasarımında hayati öneme sahip olan bitkilerin ikincil metabolitlerini içerdiği bilinmektedir (Koparde vd., 2019). İkincil metabolit diğer adıyla ‘doğal ürün’ türe ait bireyselliğin bir ifadesidir ve biyosentez mekanizmaları türe özgü farklılıklar göstermektedir (Dias vd., 2012). İkincil metabolitlerin çoğunlukla bir organizmanın büyümesinde, gelişmesinde veya çoğalmasında rolü yoktur, organizmanın çevre şartlarına adaptasyonunun bir sonucu olarak üretilmektedir (Dias vd., 2012). Doğada tahmini 300.000 civarı ikincil metabolit bulunmaktadır (Gurnani vd., 2014).

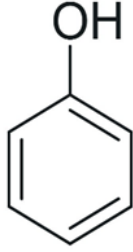
Bitkilerin tıbbi etkisinde bitkisel ikincil metabolitlerin rol oynadığı bilinmekte ayrıca geleneksel tıpta ve halk arasında da birçok rahatsızlığın hafifletilmesinde kullanımlarına rastlanmaktadır. Bitkilerin ikincil metabolitleri, fenolik bileşikler, alkaloidler, saponinler, terpenler gibi kimyasal yapılarına göre birkaç farklı sınıfa ayrılmaktadır (Hussein ve El-Anssary, 2018).

2.1.1.1 Fenolik bileşikler

İkincil bitki metabolitlerinin en büyük ve en yaygın gruplarından birini oluştururlar. Doğal fitokimyasallardan olan fenolik bileşikler, doğada genellikle glikozitler halinde bulunur ve suda yarı çözünürler (Rasouli vd., 2017). Yapılarında bir veya daha fazla hidroksil grubu bulunan, tek aromatik halkalı basit bir yapısı olan (fenolik asitler) ya da daha fazla aromatik halkaya sahip, karmaşık polimerik formları bulunan (polifenoller) türevleri vardır (Hussein ve El-Anssary, 2018; Minatel vd., 2017). Kimyasal yapılarına bağlı olarak polifenoller; fenolik asitler, flavonoidler, kumarinler, lignanlar, stilbenler vb. olarak sınıflandırılabilirler (Güneş-Bayır vd., 2019).

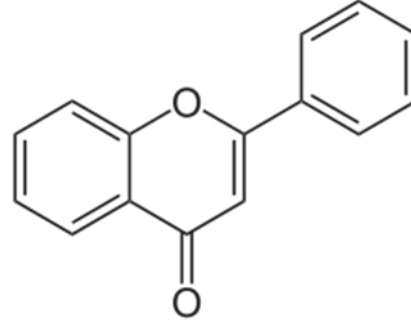
Şekil 2.1

Basit Fenol Halkası



Şekil 2.2

Flavonoid Halkasının Temel Kimyasal Yapısı



Doğada 8000'den fazla polifenol olduğu düşünülmektedir. Kökenlerini fenil alanin veya tirozin amino asitinden alırlar ve sentezleri için fenil propanoid yolunu kullanırlar (Sinha, 2019). Ayrıca bazı polifenoller bitkideki acı tat oluşumuna katkı sağlarken, bazıları (antosiyenin gibi) bitkinin renk oluşumunda katkıda bulunmaktadır (Güneş-Bayır vd., 2019; Yordi vd., 2012). İnsan vücudu tarafından üretimleri yoktur, vücuda dışardan alınmaktadır. Polifenoller üzerinde yapılan araştırmalar göstermiştir ki bitkileri dış saldırılara karşı korumasının yanı sıra aslında hayvanlar ve insanlar üzerinde yararlı farmakolojik aktivitelere de sahiptirler ve bu bağlamda bilim dünyasının uzun süredir ilgisini çeken fitofarmasötiklerdendir (Sinha, 2019).

Polifenollerin en dikkat çekici özelliklerinden biri çok iyi antioksidan etkilere sahip olmalarıdır ve düşük dozda kullanıldıklarında reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu engellemekte böylece kanser gibi birçok hastalığın önlenmesinde etkisi olabilmektedir (Güneş-Bayır vd., 2019). Ayrıca bazı polifenollerin yüksek dozda pro-oksidan etkileri bulunmakta, bu da özellikle kanser hücrelerinde sitotoksik ve apoptotik etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Güneş-Bayır vd., 2019). Polifenolce zengin gıdaların düzenli tüketiminin, hücrel redoks potansiyeli, enzimatik aktivite, hücre proliferasyonu ve sinyal iletim yolları gibi birçok fizyolojik mekanizma üzerindeki modüle edici etkisi ile kronik patolojilere karşı koruma sağlamasının yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, kolon kanseri, karaciğer bozuklukları, obezite, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, gibi hastalıkların insidansında da azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (Pandey ve Rizvi, 2009; Rasouli vd., 2017; Luca vd., 2019).

Vücutta doğal olarak oluşan ROS ve nitrojen radikallerinin birikiminin birçok hastalığın patojenik süreçlerinde rol oynadığı ve vücudun antioksidan savunma mekanizması yetersiz olduğunda DNA, lipidler, proteinler ve diğer moleküller üzerinde oksidatif hasar

bıraktığı bilinmektedir (Yordi vd., 2012). Vücutta oksidan madde ile antioksidan üretimi arasında bir denge bulunmalıdır. Bu denge bozulursa oksidatif stres meydana gelmekte ve bu oksidasyonun dengesinin kurulmasında diyet antioksidanları da (polifenoller gibi) katkı sunmaktadır. Doğal bir antioksidan olan polifenoller bu katkıyı; metal şelatlayıcı ve serbest radikal süpürücü etkileri ile ayrıca nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 gibi oksidatif strese duyarlı moleküllerin ekspresyonunu inhibe ederek sağlamaktadır (Di Meo vd., 2020).

Polifenollerin hastalıklar üzerindeki koruyucu etkilerinin en temelini inflamasyon süreçleri üzerindeki baskılayıcı etkileri ve iyi düzeyde antioksidan etkiye sahip olmalarının oluşturduğu düşünülmektedir. İnflamasyon, vücudun yaralanma, infeksiyon gibi durumlara karşı bağışıklık sistemini aktive etmesi sonucu gelişirken, kronik inflamasyon durumunda kişinin yaşam kalitesini etkileyen ateroskleroz, miyopatiler, kanser, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, alerjiler, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli hastalık süreçlerinin gelişebildiği ve hastalık seyrini etkilediği görülmektedir (Schauss, 2013). Polifenoller üzerine yapılan araştırmaların ise NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokin üretimini modüle ettiği ve gelişmiş glikasyon son ürünü ile indüklenen NADPH oksidazı baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterdikleri bildirilmektedir (Schauss, 2013). Yine giderek artan bulgular farklı mekanizmalarla anti-inflamatuvar etki sergilediklerini kanıtlamaya devam etmektedir. Biyoaktif polifenoller, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozun etkilerini nötralize etmelerinin yanı sıra bilişsel eksiklikleri ve sinaptik plastisiteyi de modüle ederek nörojenezi teşvik ederler, bu nedenle nörodejeneratif hastalıklarda tipik olan yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi önlediği düşünülmektedir (Di Meo vd., 2020).

Fenolik bileşiklerin geniş bir çeşitliliğe sahip olmaları, şimdiye kadar yapılmış araştırmalarda gözlemlenen yararlı farmakolojik etkileriyle hala bilim dünyası için cazibesini ve gizemini korumaktadır. Bu büyük ve gizemli dünyanın çözülebilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Fenolik bileşiklerin kolay erişilebilir olmaları, yanıtlarının özgül olması ve düşük toksisiteye ve minimum yan etkiye sahip olmaları araştırmacılar için iyi bir avantaj sağlarken, en temel dezavantajları hızlı metabolize olmaları ve düşük biyoyararlanıma sahip olmalarıdır (Rasouli vd., 2017).

2.1.1.1.1 Avenantramidler

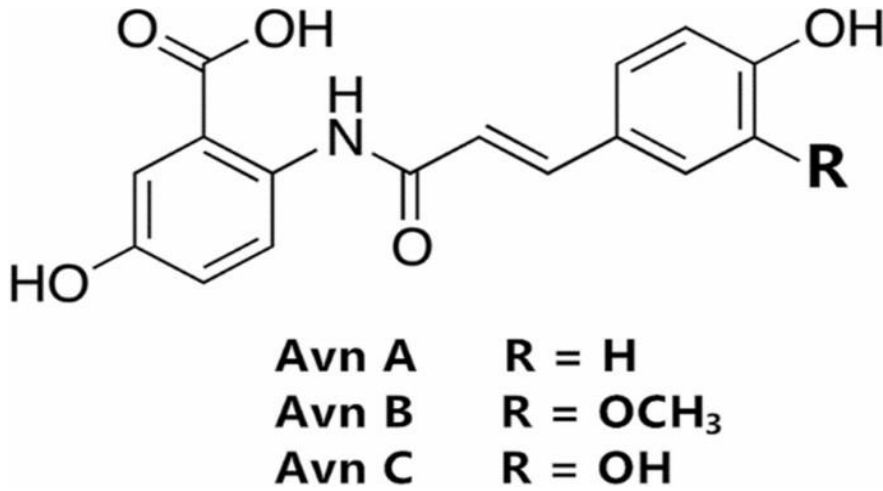
Yulaf (*Avena sativa* L.) (Poaceae) sağlık üzerine doğrulanmış birçok biyolojik etkiye sahiptir. Çok önceden beri de atopik dermatit, kuru cilt, kontakt dermatit ve sedef hastalığı gibi farklı dermatolojik hastalıklarda kullanımlarının olduğu bilinmektedir (Dhakal vd., 2019). İçerisinde tokoferoller, tokotrienoller ve flavanoidler gibi yüksek antioksidan aktiviteye sahip çeşitli moleküler bileşiklere sahip olmakla birlikte ayrıca benzersiz bir Avenantramid kaynağıdır (Perrelli vd., 2018).

Avenantramidler, sadece yulafta %0.03'e kadar bulunan, düşük moleküler ağırlıklı, çözünür fenolik bileşiklerdir (Sur vd., 2008). Bu bileşikler, yapraklarda, çimlenme sırasında tohumlarda, büyük oranda yulaf kabuğunun subaleurone tabakasında bulunan fitoaleksinlerdir ve mantar gibi patojenlere karşı maruziyet sonucunda, savunma amaçlı bitki tarafından üretilen ikincil metabolitlerdendir (Tripathi vd., 2019). İlk olarak 1989 yılında keşfedilmişlerdir (Wang ve Eskiw, 2019). Avenantramid'ler, bir fenilpropanoidin (p-kumarik, ferulik veya kafeik asit) antranilik asit veya 5-hidroksi antranilik asit ile konjugatlarıdır (Wang ve Eskiw, 2019).

(**şekil 2.3**) Yulafta 25'den fazla farklı Avenantramid formu bulunmaktadır ve en fazla bulunan 3 formunu Avenantramid-A (2p), Avenantramid-B (2f) ve Avenantramid-C (2c) oluşturmaktadır (Wang vd., 2015).

şekil 2.3

Avenantramid Halkası



Avenantramid'lerin anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-proliferatif, anti-histaminik, antikanser, anti-aterojenik, anti-fibrotik ve vazodilatör aktiviteler gibi farklı biyoaktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (Wang vd.,2015; Dhakal vd.,2019; Tripathi vd.,2018). Avenantramid'ler üzerine yapılan bir çalışmada, Avenantramid'ler metabolize olarak, fareler ve insan mikrobiyotası tarafından biyoaktif metabolitlere dönüştürülmektedir (Tripathi vd., 2018).

Anti-oksidanlar hücreleri oksidatif hasardan koruyan ve ROS oluşumunu önleyerek hücreleri çeşitli hastalıklara karşı korumada yardımcı olan maddelerdir. Avenantramid'lerin, *in vivo* ve *in vitro* olarak güçlü antioksidan özellikleri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada Avenantramid'lerin antioksidan aktivitelerinin yulafıta bulunan kafeik asit, ferulik asit ve vanilin gibi diğeri antioksidanlardan 10-30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Wang ve Eskiw, 2019; Meydani,2009). Diğeri türlerine kıyasla Avenantramid-C daha güçlü antioksidatif, anti-kanser ve anti-inflamatuvar aktiviteler göstermekte ayrıca yulaf tanesindeki total Avenantramid konsantrasyonunun yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (Dhakal vd.,2019; Meydani, 2009). Avenantramid'lerin antioksidan aktivite sırası Avenantramid C> Avenantramid-B> Avenantramid A olarak bilinmektedir. Ayrıca Avenantramid'lerin C vitamini ile sinerjik etkileşim gösterdiği bulunmuştur, bu da Avenantramid'lerin diğeri antioksidatif bileşiklerle de sinerjik etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Tripathi vd., 2018).

Avenantramid'lerin antioksidan etkileri, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi dokuların antioksidan enzimleri üzerindeki etkisiyle ilişkilidir (Tripathi vd., 2018). Yapılan bir çalışmada sıçanların diyetine zenginleştirilmiş yulaf özütü ilavesinin iskelet kası, karaciğeri ve böbreklerde SOD aktivitesini, kalp ve iskelet kaslarında da glutatyon peroksidaz aktivitesini artırdığı gözlemlenmiş ayrıca diyet takviyesi ile egzersize bağı ROS üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (Meydani, 2009).

Avenantramid'lerin insan aortik endotel hücrelerinde (HAEC) monosit adezyonunu azaltmanın yanı sıra bu hücrelerde adezyon molekülleri ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu da azaltarak anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Koenig vd., 2014). Ayrıca Avenantramid-C'nin diğeri türlere nazaran vasküler düz kas hücresi (SMC) proliferasyonunu inhibe ederek ve hem SMC hem de HAEC'de nitrik oksit üretimini artırarak, endotelial nitrik oksit sentazın mRNA

ekspresyonunun up-regülasyonuna paralel olarak daha fazla anti-aterojenik potansiyeli bulunmuştur (Koenig vd., 2014). Mast hücrelerinin, özellikle histamin ve proinflamatuvar sitokinler gibi inflamatuvar araçların salınmasında önemli bir rolü vardır ve aktive olan mast hücreleri histamin, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, lipidden türetilmiş mediyatörler ve anjiyojenik faktörler gibi biyoaktif mediyatörler salarak alerjik inflamatuvar tepkilere sebep olmaktadır (Dhakal vd., 2019). Proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda ise kısmen NF- κ B'nin düzenleyici etkisi vardır (Guo vd., 2008). NF- κ B, oksidatif stres gibi çeşitli uyaranlara karşı duyarlıdır ve interlökin (IL) -1, 6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar yollarla ilişkili genlerin transkripsiyonunda düzenleyici rolü bulunmaktadır (Koenig vd., 2014). Avenantramid'lerin I κ B Kinaz β 'nin, NF- κ B kompleksi üzerindeki afinitesini modüle etmek için allosterik bir inhibitör görevi gördüğü düşünülmektedir (Kang vd., 2018). Avenantramid-C ve metillenmiş türevlerinin, endotel hücrelerinde NF- κ B aktivasyonunun bastırılması yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu yapılan bir hücre kültürü çalışmasıyla da gösterilmiştir. (Guo vd., 2008).

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da Avenantramid C'nin, fosfoinositid 3-kinaz ve fosfolipaz C γ 1'in fosforilasyonunu baskılayıp ve hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) seviyelerini azaltarak immünoglobulin (Ig) E ile uyarılan mast hücrelerinin degranülasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Dhakal vd., 2019).

2.2 Ağrı

Ağrı kavramı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından "Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzer, hoş olmayan bir duysal ve duygusal deneyim" olarak tanımlanmaktadır (IASP, 2011). Ağrı duysal ve duygusal olmak üzere iki öznel yön barındırmaktadır. Duyusal yönü ağrılı uyarının tespiti, lokalizasyon ve yoğunluk değerlendirmesi oluştururken, duygusal yön biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerden (yaş, cinsiyet, sosyokültürel faktörler vb.) farklı ölçülerde etkilenen bireysel deneyimlerin toplamından oluşmaktadır (Goldberg ve McGee, 2011).

2.2.1 Ağrı epidemiyolojisi

Ağrı kişilerin yaşam ve uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyen, kişide fiziksel zorlanmalara, psikolojik bozukluklara sebebiyet verebilen, üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra en yaygın hastaları hekime başvurmaya iten sağlık problemidir

(Kuru vd., 2011). Ağrı ile ilişkili rahatsızlıkların küresel hastalık yükünü ölçen bir çalışmada, 10-49 yaş arası bireylerde bu rahatsızlıkların başlıca engellilik nedenleri olduğu gösterilmiştir (Liu ve Kelliher, 2022). Ayrıca IASP'ye göre dünya genelinde yaklaşık 5 yetişkinden 1'inin (% 20) ağrıdan kaynaklı problemler yaşadığı ve 10 yetişkinden 1'ine (% 10) her yıl yeni kronik ağrı teşhisi konulduğu bildirilmiştir (Goldberg ve McGee, 2011). Yine IASP verilerine göre, ağrı yaygınlığının yaşla birlikte arttığı, kadınlarda ve fiziksel olarak yorucu işlerde çalışanlarda veya daha az eğitilmiş kişilerde daha sık karşıldığı bildirilmiştir (IASP, 2012).

2.2.2 Ağrı sınıflandırması

Ağrı hakkında; süre, sıklık, şiddet, etiyoloji, anatomik yerleşim gibi farklı özelliklere göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu sınıflandırmaların hiçbirisi birbirini dışlamamakta yani bir kişi aynı zamanda birden farklı ağrı sınıflandırmasında yer bulabilmektedir. En geleneksel ağrı sınıflandırması akut ve kronik ağrı olarak yapılmaktadır. Akut ağrı, kısa süreli, 3-6 ay içinde düzelen, yaralanma gerçekleşikten hemen sonra ortaya çıkarak uyarı işlevi gören, doku hasarını önlemeye ya da hasarı minimize etmeye yardımcı olan, iyileşmeyi de hızlandırıcı etkisi ile fizyolojik olarak faydalı ağrıdır (Fong ve Shug, 2014). Kronik ağrı ise 3 ay veya daha uzun süreli olabilen, öngörülen sürede düzelme sağlanamamış, kalıcı veya tekrarlayan ağrılardır (Treede ve ark., 2019). Akut ağrı, çoğu zaman altta yatan neden ortadan kalktığında düzelme gösterir ancak bazı durumlarda kronik bir hale de dönüşebilmektedir. Migren, fibromiyalji, kansere bağlı ağrı, romatoid artrit, nöropatik ağrı gibi ağrılar yaygın kronik ağrı türlerine örnek verilebilirken; baş ağrıları, adet sancıları, doğum sancısı, kırık ve burkulmalar gibi ağrılar akut ağrılardandır. Kronik Ağrı genellikle tedaviye dirençli ve uzun süre devam eden bir ağrı türü olduğu için bireyin genel yaşam kalitesi üzerinde uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları (depresyon, anksiyete vb.), sosyal izolasyon, bilişsel bozukluklar gibi günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan etkileri olabilmektedir.

Ağrı üzerine yapılan en genel sınıflandırmalardan bir diğeri de; fizyolojik ağrı ve patolojik ağrı olarak yapılabilmektedir. Fizyolojik ağrılar adaptif ve koruyucu özelliklere sahipken, patolojik ağrılar koruyucu özelliği olmayan, sinir sisteminin anormal işleyişinden kaynaklanan, uyumsuz ağrılardır (Woolf, 2010). Bununla birlikte doku hasarı, metabolik bozukluklar, kanser gibi durumlar nosiseptif yollarda değişiklik yaparak fizyolojik ağrıyı patolojik ağrıya dönüştürebilmektedir (Senturk, 2018).

Nosiseptif ve inflamatuvar ağrılar fizyolojik ağrı grubunda değerlendirilirken, nöropatik ağrı ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonel ağrısı ise patolojik ağrı grubuna örnek verilmektedir (Fong ve Schug, 2014). Patolojik ağrı doku travmasının sinirsel sinyallere dönüşümündeki anormalliklerden, bu sinyallerin periferik ya da merkezi iletim veya modülasyonundaki bozukluklardan ya da merkezi sinir sisteminin (MSS) daha üst düzeylerinde oluşan patolojik değişimlerden kaynaklanabilmektedir (Chapman, ve Stillman, 1996). Fizyolojik ağrı (örneğin kas krampı, karın ağrısı gibi) ise doku veya sinir hasarı olmaksızın meydana gelerek yaklaşan bir yaralanma için uyarı işareti görevi görmektedir (Liu ve Kelliher, 2022).

Nosiseptif ağrı en sık görülen ağrı türüdür. Zararlı kimyasal, termal veya mekanik strese yanıt olarak vücudu (daha fazla) yaralanmalardan korumak için uyarı sinyalleri göndermede önemli bir rolü bulunmaktadır (Bonezzi vd., 2020). IASP'ye göre nosiseptif ağrı "Nöral olmayan dokularda oluşan gerçek veya tehdit edici hasardan kaynaklanan ve nosiseptörlerin aktivasyonuna bağlı olan ağrı." olarak tanımlanmıştır (IASP, 2011). İnflamatuvar ağrıda ise, doku hasarı ve buna bağlı gelişen inflamasyon sebebiyle bağışıklık sisteminin aktive olması sonucu prostaglandin, histamin, nitrik oksit, potasyum, bradikinin gibi inflamatuvar araçlar salınmaktadır (Dharmshaktu vd., 2012). Salınan bu inflamatuvar araçların periferik nosiseptif duyuşal liflerin uyarılabilirliğini artırmasına bağlı olarak da ağrı gelişmektedir (Linley vd., 2010). İnflamatuvar ağrılardaki bu duyuşal duyarlılığın artması, fiziksel temas ya da hareketin kısıtlanması gibi durumlar muhtemel hasarın en aza indirilmesine ve vücudun iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Woolf, 2010). Bu proinflamatuvar araçların güçlü bir şekilde aktive olması ayrıca voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasını da sağlamaktadır ki bu kanalların, merkezi ve periferik sinir sistemindeki nöronların eksitabilitesinde temel işlevi bulunmaktadır ve bunların aşırı ekspresyonu, merkezi ve periferik duyarlılaşmadan sorumludur (Dharmshaktu vd., 2012).

Ağrı periferik veya merkezi sinir sisteminde oluşan hasardan kaynaklanabilmektedir. Eğer ağrı periferik sinirlerden kaynaklı anormal bir ağrı ise "nöropatik" olarak adlandırılırken, merkezi sinirdeki hasardan kaynaklanıyorsa "merkezi ağrı" olarak tanımlanmaktadır (Steeds, 2009). Nöropatik ağrı, IASP tarafından "Somatosensoriyel sinir sistemini etkileyen bir lezyon veya hastalığın direkt sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmıştır (IASP, 2011). Travma, iskemi, enfeksiyonlar, metabolik

bozukluklar gibi durumlar nöropatik ağrı gelişimine sebep olabilmekle birlikte, diyabetik periferik nöropati, ağrılı postherpetik nevralji ve kanser nöropatik ağrı ile ilişkilendirilen en yaygın üç durum olarak görülmektedir (Nicholson, 2006). Nöropatik ağrıdan muzdarip çoğu hasta sürekli ya da aralıklı olarak spontan gelişen ve genellikle yanma, batma, karıncalanma, uyuşma tarzında ağrı semptomları yaşamaktadır (Finnerup vd., 2021). Ayrıca nöropatik ağrı allodini (normalde zararsız bir uyarının ağrı ortaya çıkarması), hiperaljezi (zararlı bir uyarana karşı verilen anormal şiddette reaksiyon), hiperpati (tekrarlayan uyarana karşı abartılı ve uzun süreli yanıt), hiperestezi (uyarana karşı artan reaksiyon) gibi uyarılmış ağrılarla da karakterize edilebilmektedir (Steeds, 2009).

Merkezi sistem disfonksiyonel ağrısı ise merkezi sinir sistemindeki bir lezyon ya da fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrılardır ve gelişen bu lezyonlar hastada ataksi, motor güçsüzlük ve işitme/görme kaybı gibi semptomlarla kendilerini gösterebilirler (Shug vd., 2011). Patolojik ağrıdan farklı olarak sinir sisteminde bir hasar veya hastalık kaynaklı olmayan, merkezi sinir sistemindeki işlev bozukluğuna bağlı ağrılardır ancak her iki duruma da sinir sisteminde artmış uyarın ve azalmış inhibitör aktivite eşlik etmektedir (Fong ve Schug, 2014). İşlevsel olmayan ağrıyı tetikleyen durumlar olarak fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibular eklem hastalığı, interstisyel sistit ve ciddi ağrının olduğu ancak zararlı uyarının olmadığı sendromlar örnek verilebilmektedir (Woolf, 2010).

2.2.3 Ağrı patofizyolojisi

Ağrı oluşumunun genellikle bedensel bir yaralanma ya da inflamasyon sonucunda ortaya çıkan sinir sistemindeki nosiseptif aktivite ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Walters ve Williams, 2019). Zararlı uyarınların tespit edilme ve algılanma süreci ise nosisepsiyon olarak adlandırılmaktadır.

Şekil 2.4 de şematize edildiği gibi nosisepsiyonda, çevresel uyarınlarla ilgili bilgiler primer afferent nosiseptörler aracılığıyla omurilik, beyin sapı, talamus, subkortikal yapılara iletilirken, ağrı deneyimi, sadece nosisepsiyon yollarında iletilen bilgiyi işleyen talamokortikal ağların aktivitesi ile açığa çıkmaktadır (National Research Council, 2009). Yani nosisepsiyon ağrı olmasa da meydana gelebilirken, ağrı oluşumu daha yüksek beyin merkezi işlemlerinin sonucunda açığa çıkan bir durumdur. Nosisepsiyon ve ağrı farklı iki deneyim olmakla beraber artan nosiseptif aktivitenin ağrıyı artırdığı yani ağrı üzerinde tetikleyici etkisi olduğu bilinmektedir (Walters ve Williams, 2019). Ağrının şiddeti büyük

liflerinde iletilen yavaş ve yaygın ağrının aksine, iyi lokalize ve keskin ağrıları ileten reseptörlerdir (Shug vd., 2011).

Başka bir ifadeyle; anatomik, nörokimyasal ve fonksiyonel niteliklerine göre nosiseptörler; miyelinsiz C lifleri içeren küçük çaplı, ince miyelinli Aδ lifleri içeren orta çaplı ve yoğun miyelinli Aβ liflerini içeren büyük çaplı şeklinde sınıflandırılmakla birlikte zararlı mekanik, termal veya kimyasal uyarıları kodlama yetenekleri nedeniyle, C- ve Aδ-liflerinin, ağrı üzerindeki 2 ana lif olduğu kabul edilmektedir (Tsantoulas ve McMahon, 2014). İki ana lif türünü oluşturan Aδ ve C liflerinin oluşturduğu birincil afferent sinir lifleri ya dorsal kök gangliyonlarında (DRG) ya da trigeminal ganglionlarda bulunan hücre gövdelerine sahiptirler ve omurilikteki dorsal boynuzda sonlanırlar ancak son noktaları aynı olmakla birlikte gidiş yolları farklılık göstermektedir (Steeds, 2009). Omurilik dorsal boynuzu rexed laminaları denilen yapılara ayrılmıştır. Aδ lifleri miyelinli, hızlı iletkenliğe sahip, ilk keskin ağrıları ileten, dorsal boynuzda lamina I'de sonlanan ve nörotransmitter olarak L-glutamatı bulunduran bir lif iken, C lifleri miyelinsiz ve yavaş iletken liflerdir, daha az lokalize olabilen kalıcı ağrıları iletilirler dorsal boynuzun lamina II'sinde sonlanmaktadır (Fong ve Shug, 2014).

Aβ lifleri ise dokunma tarzı düşük yoğunluklu mekanik uyarıları iletilirerek ve sırt boynuzunda lamina III-VI'sında sonlanırlar ve kronik ağrının iletilmesinde görevleri bulunmaktadır (Shug vd., 2011).

Bunlara ek olarak bir başka özellikli bir nosiseptör kategorisi daha bulunmaktadır. Sessiz ya da uyuyan nosiseptör olarak adlandırılan bu nosiseptörler normal düzeyde zararlı uyaran yoğunluğuna maruziyette nadiren aktive olurken, doku hasarı nedeniyle açığa çıkan endojen kimyasalların varlığı ile uyanırlar ve uyanan sessiz nosiseptörler, merkezi sinir sisteminde yeni, ek nosiseptif girdi oluşturmaktadır (National Research Council, 2009).

2.2.3.1 Ağrı süreçleri

Ağrının algılama süreci 4 bölüme ayrılmıştır;

1. Transdüksiyon
2. Transmisyon (iletim)
3. Modülasyon
4. Algılama

1. Transdüksiyon; Mekanik, kimyasal ya da ısı gibi fiziksel bir uyarana yanıt olarak, somatosensoriyel süreçlerin iyon kanallarının açılmasını sağlamasıyla gerçekleşir ve bu süreç, fiziksel bir uyarının, daha üst düzey sinir merkezlerine iletilebilen ve buralarda algılanabilen elektrokimyasal bir sinyale dönüştürülmesini sağlamaktadır (McEntire vd., 2016). Ağrı transdüksiyonuna asit algılayan iyon kanalları (ASIC) ve çeşitli geçici reseptör potansiyeli (TRP) katyon kanalları (TRPV1, TRPA1, TRPV3 ve TRPM8) ve voltaj kapılı sodyum kanalları gibi özel iyon kanalları aracılık etmektedir (McEntire vd., 2016). Voltaj kapılı sodyum kanalları, uyarılabilir hücrelerde membran depolarizasyonuna yanıt olarak aktive olur ve bu hücrelerde aksiyon potansiyellerinin üretilmesinde ve yayılmasında sorumluluk almaktadır. (Dib-Hajj vd.; 2009)

2. Transmisyon (iletim); Mesajın hasarlı doku bölgesinden alınarak algılanma sağlanması amacıyla beyindeki gerekli bölgeye transfer edilmesi sürecidir (Institute of Medicine, 1987). Primer afferent nosiseptörler bilgiyi omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan periferik sinirlerin aksonları boyunca iletilir, oradan mesajlar omurilik boyunca ve spinotalamik yol boyunca iletilerek talamusa gönderilmektedir (Garland, 2012). Burada talamus duyuşal bilgilerin serebral kortekse iletilmesinde ana "aktarma istasyonu" olarak görevlidir (Garland, 2012). Nosiseptif bilgi talamustan sonra kortikal bölgelere iletilir. Korteks içinde tek bir ağrı merkezi yerine belirli bir ağırlı deneyim esnasında etkinleşebilecek veya etkinleşmeyebilecek çeşitli kortikal bölgeler bulunmaktadır, bu bölgeler 'ağrı matrisi' olarak adlandırılan yapıyı oluşturur ve birincil ve ikincil somatosensoriyel korteks, insular korteks, anterior singulat korteks ve prefrontal korteks gibi bölgeleri içermektedirler (D'Mello ve Dickenson, 2008).

Primer afferent nosiseptörlerin gövdeleri dorsal kök ganglionlarında ve trigeminal ganglionlarda bulunur ve omurilikte gri madde arka boynuzunda ikinci derece ağrı iletim nöronları yakınında sonlanırlar ve burada bu sinirleri aktive ederek iletimi onlara devrederler (Institute of Medicine, 1987). Arka boynuzda 1. Nosiseptif spesifik (NS) ağrı nöronları (lamina II ve III' de bulunan, zararlı uyarılara spesifik olarak yanıt veren, yüksek eşikli nöronlardır ve yalnızca A δ - ve C-lifleriyle sinaps yaparlar), 2. Geniş dinamik aralıklı (WDR) ağrı nöronları (Lamina V ve VI da bulunurlar, bazı duyuşal uyarılara cevap verirler) 3. Düşük eşikli (LR) ağrı nöronları (Yalnızca zararsız uyarıları yanıtlarlar) olmak üzere üç adet ikinci derece ağrı iletim nöronu bulunmaktadır (Steeds,2009). İkinci derece ağrı nöronları talamustaki bütünleştirici merkeze çıkmadan

önce omurilikte çapraz yaparlar ve nosiseptif bilgi omurilikten yükselen yollar yoluyla arka boynuzdan beyne iletilir (Fong ve Schug, 2014) Bu iletimde görevli en önemli iki yükselen yol, spinotalamik ve spinoretiküler yoldur. Lateral spinotalamik yol ağrı algısında duyuşsal ayırt edici kısma yardımcı olurken, medial spinotalamik yol ağrının otonomik ve duygusal bileşenine yardımcı olmaktadır, spinoretiküler yol ise ağrının caydırıcı bileşenini oluşturduğu düşünülmektedir (Fong ve Schug, 2014). Ayrıca ağrı iletiminde görev alan Tablo 2.1 de gösterilen bir dizi nörokimyasal madde bulunmaktadır.

Tablo 2.1

Ağrı İletiminde Görevli Kimyasallar

Aminler	Noradrenalin Serotonin	Ağrının azalan modülasyonu ile ilgili rolleri vardır.
Endojen opioid peptidler	Enkefalinler β-Endorfin	Hücre gövdesinde üretilerek sinir terminaline taşınırlar. MSS'de özellikle ağrıya ilişkili bölgelerde yaygındır. Opioid reseptörlerine inhibitör olarak bağlanırlar.
Opioid olmayan peptidler	Madde P	İnflamasyonla ilişkililerdir. Özellikle C liflerinin DRG'sinde yaygındırlar.
	Galanin	Antinosisepsiyonla ilgililerdir.
	Kolesistokinin ve diğerleri	DRG, dorsal boynuz ve omurilik yollarında görülür. Visseral ağrıya ilgili olabilir.
	Kalsitonin genine bağlı peptit (CGRP)	Sinir sisteminde merkezi ve periferik olarak bulunmaktadır. Migren esnasında açığa çıkarak serebral arterlerin genişlemesine ve mast hücresi degranülasyonu yaparak nosisepsiyona neden olur.
Uyarıcı amino asitler	Glutamat	NMDA ve NMDA olmayan reseptörler üzerinde etkililer. Gelişim, hafıza ve nöronal esneklikte rol oynarlar.
İnhibitör amino asitler	GABA	Zararlı olmayan uyarımlarla ilişkili davranışları düzenler.
	Glisin	
Diğerleri	Kanabinoidler	Cannabinoid 1(CB-1) reseptörleri, omurilikte ve birincil duyu (afferent) nöronlar üzerinde antinosisepsiyonda rol oynar.
	Nitrik oksit	Periferik ve merkezi duyarlılaşmaya katılır.
	Kapsaisin (Vanilloidler)	Nosiseptörlerdeki TRPV1 kanallarını aktive eder. Yüksek doz topikal kapsaisin preparatları nosiseptörlerin işlevini bozabilir.
	Sinir Büyüme Faktörü (NGF)	Nosiseptör duyarlılığında rolü olan, inflamasyonda eksprese edilen bir nörotrofindir.

Kaynak: Steeds, 2009

3. Modülasyon Ağrının omuriliğe kadar iletimi pasif bir süreçten ziyade internöronlar, astroglia hücreleri ve inen yollar gibi kolaylaştırıcı veya engelleyici modülasyon mekanizmaları sayesinde çıktıyı güçlü bir şekilde artırıp azaltabilen bir süreçtir (Tsantoulas ve McMahon, 2014). Bu süreci açıklayan çeşitli teoriler ortaya atılmıştır, bunlardan en ilgi çekici olan, 1965 yılında R. Melzack ve P. Wall tarafından ortaya atılan ‘Kapı Kontrol Teorisi’ dir. Bu teoride omurilikte nosiseptif sinyallerin iletimini düzenleyen bir mekanizma olduğu ve bu mekanizmanın gelen nosiseptif sinyalleri düzenleyerek daha yüksek beyin merkezlerinde deneyimlenen ağrının yoğunluğunu kontrol edebileceği öne sürülmüştür (Dehghan vd., 2024). Bu mekanizmaya “kapı” adı verilmiştir. Bu kapı substantia gelatinosa'da rexed lamina II de yer almaktadır. Bu bölge, uyarıcı ve inhibitör internöronlar arasında karmaşık etkileşimlerin gerçekleştiği ve daha yüksek merkezlerden inen inhibitör yolların etkilerini gösterdiği yerdir (Steeds, 2009) Teoride kapı yükselen küçük çaplı C liflerince açılırken, aşağı inen yollar ve büyük çaplı Aβ lifleri tarafından kapatıldığı öne sürülmektedir (Fong ve Schug, 2014). "Kapı" kapandığında çevreden omuriliğe gelen bilgi beyine ulaşmaz ancak omuriliğe giden sinyal belirli bir yoğunluk seviyesine ulaştığında, "kapı" açılır ve sinyal beyne ulaşır, burada işlenir ve kişi ağrıyı hissetmeye başlamaktadır (Trachsel vd., 2023). Bu teoride ağrı algısının sadece zararlı uyaran yoğunluğundan değil aynı zamanda dikkat, duygusal durum, bilişsel süreçler gibi faktörlerden de etkilendiği ve bunların ağrı sinyallerini yükselen yol boyunca artırabildiği ya da engelleyebildiği öne sürülmektedir (Dehghan vd., 2024).

Ağrı modülasyonunu düzenleyen bir diğer mekanizma inen ağrı modülatör sistemidir. Yükselen merkezden inen ağrı sinyali somatosensoriyel kortekse geldiğinde, inen ağrı modülatör sistemi tetiklenmektedir. Bu yolun amacı, nöronal inhibisyon yaparak ağrı iletim sürecindeki aktiviteyi azaltmaktır. Böylece organizmanın ağrı kaynağına yanıt verebilecek kadar işlev görmesi amaçlanır (Physiopedia contributors, 2022). Yükselen merkezden inen inhibitör yollar etkisini dorsal boynuzda göstermektedir ve dorsal boynuzdaki lamina II ve V ağrı modülasyonu ve lokalizasyonunda önemli bölgelerdir (Steeds, 2009). Orta beyindeki periaquaduktal gri madde (PAG) ve nükleus rafe magnus (NRM) inen yollar yoluyla ağrı modülasyonunda rol oynarlarken, noradrenalin ve serotonin azalan inhibisyonunda görev alan iki önemli nörotransmitterdir (Steeds, 2009). Ayrıca endorfinler, dinorfinler ve enkefalinler gibi endojen opioidler de spinal ve supraspinal düzeyde inen inhibisyonunda rol oynamaktadır (Fong ve Schug, 2014).

Nörotransmitter GABA ise spinal nosiseptif nöronların inen inhibisyonunu artırarak ağrı işleminin merkezi modülasyonunda görevlidir (Garland, 2012).

4. Algı; Duyusal mesajların anlamlı ve tutarlı bir bütün haline getirilme sürecidir (Institute of Medicine, 1987). Bu süreçte talamusta bulunan üçüncü derece ağrı nöronları tarafından impulslar birincil duyu korteksine iletilerek ağrının daha ileri düzeyde işlenmesi ve algılanması sağlanmaktadır (Karcz vd., 2024). Ancak ağrının algılanma süreci duyusal uyarıların doğrudan işlenmesinden ibaret değildir. Ağrı algısı karmaşık davranışsal, psikolojik, duyusal faktörlerin oluşturduğu ve sosyal, çevresel, kültürel faktörlerden etkilenen yani kişiye özel farklılıkları bulunan bir süreçtir (Carrasquillo ve Gereau, 2008).

Ağrı algısında görevli sinirsel mekanizmalar ise yükselen nosiseptif yolların singulat korteks, insular korteks, prefrontal korteks ve amigdala gibi çeşitli kortikal ve limbik yapılara projeksiyon yapmaları ve bu limbik ve kortikal yapıların bilişsel, duygusal ve motivasyonel süreçlerde uzun süre rol almış olması nedeniyle bu yapıların zararlı uyarılara karşı aktivasyonlarının ağrıya karşı gelişen olumsuz tepkilere aracılık ettiği düşünülmektedir (Carrasquillo ve Gereau, 2008).

2.2.4 Ağrının nörokimyası

Ağrı, birçok nöroanatomik ve nörokimyasal sistemin bir dizi bilişsel ve duygusal süreçlerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks biyopsikososyal bir olgudur (Garland, 2012). Ağrı oluşumunda ilk basamak yaralanma kaynağından omuriliğin arka boynuzuna (dorsal horn) sinyal iletimini sağlayan ve çevresindeki doku kılcalları ve mast hücreleri ile işlevsel bir ağrı birimi oluşturan nosiseptörlerde başlamaktadır (Dehghan vd., 2024; McHugh & McHugh, 2000). Nosiseptörler tarafından zararlı bir uyarı algılandığında bu bilgi uyarıcı nörotransmitter glutamat yoluyla iletilmektedir (Petrenko vd., 2003). Ayrıca hasarın meydana geldiği bölgede bradikinin, serotonin, prostaglandin, nörotofinler gibi inflamatuvar mediatörler salınarak nosiseptörlerin doğrudan uyarılması veya daha kolay uyarılabilir hale gelmeleri sağlanır. Bu durum, sinyallerin dorsal boynuza iletilmesinde ve nörojenik inflamasyonun başlamasında etkili olmaktadır (Garland, 2012). Nörojenik inflamasyon periferik ve merkezi sinir sistemindeki inflamasyon yollarının aktivasyonudur (Karcz vd., 2024). Nörojenik inflamasyonda primer afferent liflerde bulunan P maddesinin salınımı, mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olarak histamin salınımına, vazodilatasyona ve plazma

ekstravazasyonuna yol açar (Besson, 1999). Devamında bradikinin, serotonin gibi diğer algenlerin salınımı ve makrofajlar, monositler ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu gerçekleşmektedir (Besson, 1999). Nositörlerde meydana gelen bu nörokimyasal değişimler ise Aδ ve C liflerinin aktivasyonunu artırarak, periferik duyarlılaşmaya ortam oluşturmaktadır (Garland, 2012). Periferik duyarlılaşma, genellikle periferik sinir hasarı, doku yaralanması ya da inflamasyonu takiben salınan endojen kimyasalların, duysal nöronlardaki nitörler üzerindeki etkisi sonucu hücre içi sinyal yollarının aktifleşerek, membranlardaki iyon kanalları ve nitörlerin fosforilasyonun tetiklenmesiyle periferik duyu sinir liflerinin dış uyarana karşı eşik değerin düşmesi ve yanıtının artması durumudur (Wei vd., 2020; Fong ve Schug, 2014). MSS’de benzer şekilde meydana gelen duyarlılaşma olgusuna ise merkezi duyarlılaşma denmektedir.

Nositif sinyal iletimi spinotalamik yol boyunca devam ederek, talamusa projeksiyon yapan locus coeruleus nöronlarından norepinefrin salınımını artırır bu da nitif bilgiyi somatosensoriyel korteks, hipotalamusa ve hipokampüse iletimini sağlamaktadır (Garland, 2012).

Bu nitif sinyal iletimi modölatör bir sistemce düzenlenmektedir. Bu sistemin ana nöroanatomik devreleri hipotalamus, amigdala ve anterior singulat korteks tarafından oluşturulmaktadır ve noradrenalin, dopamin, serotonin, endojen opioidler (met- ve leu-enkefalinler ile dinorfinler) ve kannabinoidler (anandamid) gibi çeşitli monoaminerjik nörotransmitterler aracılığıyla da bu modülasyon sağlanmaktadır (Dehghan vd., 2024).

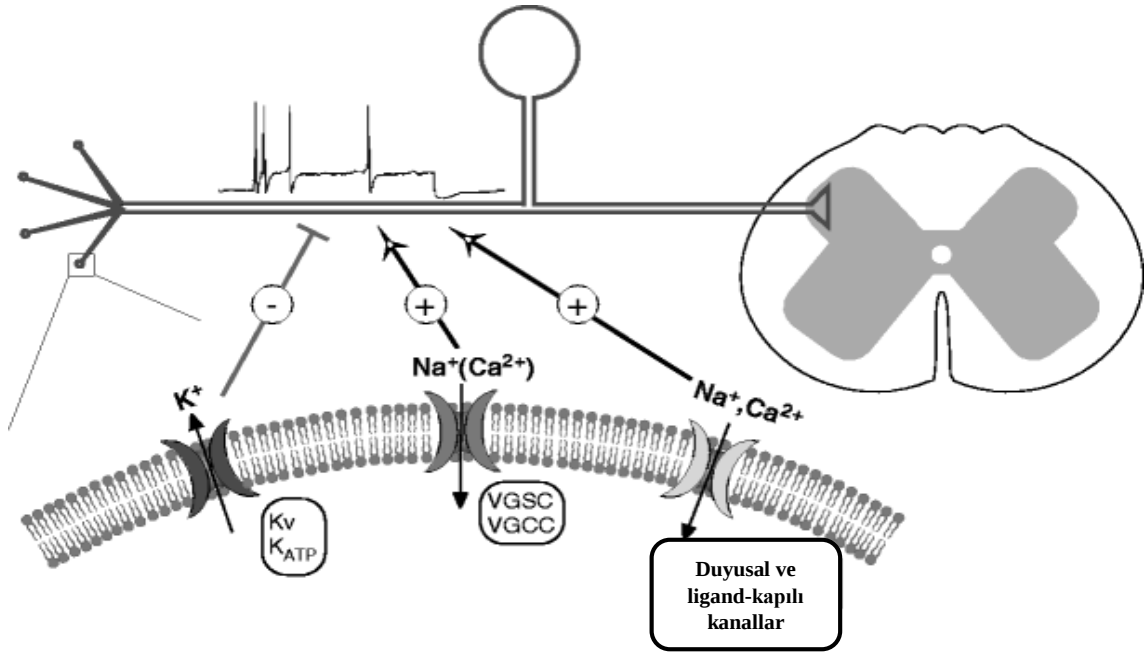
2.2.5 Ağrı üzerinde potasyum kanallarının rolü

Somatosensoriyel sinirlerdeki elektriksel uyarılma, ağrı sinyallerinin üretilmesinde ilk basamak olarak bilinmekte ve bu uyarı karmaşık bir dizi iyon kanalı tarafından kontrol edilmektedir. Bu nöronal uyarılabilirlik üzerinde kontrol görevi gören ana iyon kanallarından biri ise potasyum (K⁺) kanallarıdır (Du ve Gamper, 2013). K⁺ kanallarının açılmasıyla hücre zarı hiperpolarize olarak hücre uyarılabilirliğinde azalmaya neden olmaktadır. Ağrının temel bir özelliği olan nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde oynadığı bu kritik bir rol nedeniyle de ağrının tedavisi üzerinde potansiyel bir hedef olarak görölmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar, G-protein bağımlı reseptör agonistlerinin (μ- ve δ-opioid reseptörleri, α₂-adrenoseptörler, GABA-B reseptörleri vb.) nöronlardaki spesifik K⁺ kanallarını açarak anti-nositasyon ürettiklerini göstermiştir

(Ocaña vd., 2004). Bununla birlikte, bazı hastalık durumlarında koordinasyon bozularak periferik uyarılabilirlik düzensizleşmekte ve nöropatik ağrı, inflamatuvar ağrı, migren, nevralji gibi bazı patolojik ağrı durumlarının oluşumuna neden olmaktadır (Du ve Gamper, 2013)

Şekil 2.5

Akut ve Kronik Nosisepsiyona Katkıda Bulunan İyon Kanalları



Nosiseptif duyuşal nöronun şematik gösterimi

Terminal uyarılabilirliğinde kritik olarak önemli üç iyon kanalı gösterilmiştir: 1. Voltaj kapılı K^+ kanalları (koyu gri) istirahat membran potansiyelini kontrol etmektedir 2. Voltaj kapılı Na^+ ve Ca^{2+} kanalları (gri), bu kanallar aksiyon potansiyelinin başlatılmasından sorumludur 3. Duyusal ve ligand kapılı kanallar, bu kanallar doğrudan nosiseptif uyarılar veya proinflamatuvar ligandlar tarafından açılan katyonik kanallardır, aktivasyonları depolarizasyona neden olarak uyarıcı nitelik taşımaktadır (Linley vd., 2010).

K^+ kanalları yaklaşık 78 gen tarafından yönetilen, nöronlarda en yaygın dağılım gösteren iyon kanalı grubudur (Tsantoulas ve McMahon, 2014). Neredeyse tüm organizmalardaki tüm hücre tiplerinde bulunurlar ve aksiyon potansiyelinin şekli, süresi ve sıklığının düzenlenmesinde ve hücredeki uyarıcı girdilerin azaltılmasında önemli rol üstlenirler (Lin, 2023).

Nöronlarda yapılarına, fonksiyonel özelliklerine ve farmakolojik duyarlılıklarındaki farklılıklara göre sınıflandırılmış dört K^+ kanalı sınıfı bulunmaktadır. Bunlar; voltaj kapılı

(K_v), kalsiyumla aktifleştirilen (K_{Ca}), içe doğrultucu (K_{ir}) ve iki gözenekli (K_{2p}) K⁺ kanallarıdır (Ocaña vd., 2004).

Voltaj kapılı K⁺ kanalları (K_v): Membran potansiyeli ayarlama, aksiyon süresi ya da sıklığını belirleme gibi fizyolojik işlevleri bulunan, insanlarda 40 genden oluşan, K⁺ kanalları arasında en fazla sayıya sahip olan, insan genomunun en büyük iyon kanalı ailesidir ve çoğu birden fazla kanala sahip 12 farklı aileden oluşan (K_{v1} ila K_{v12} olarak) kanallardır (Tsantoulas ve McMahon, 2014). Memelilerde K⁺ kanallarının K_{v7} (KCNQ) ailesine ait 5 farklı K⁺ kanalı (K_{v7.1}–K_{v7.5}) bulunmaktadır. Bu kanallar depolarizasyonla yavaşça aktive olarak dinlenme membran potansiyelinin korunmasında rol oynamaktadırlar (King ve Scherer, 2012). K_{v7.2} – K_{v7.5} kanalları pek çok nöronal dokuda bulunurken, K_{v7.1}, çeşitli düz kas ve epitel dokuların yanı sıra kalpte bulunmaktadır, ayrıca K_{v7.2} ve K_{v7.3} çoğunlukla nosiseptif dorsal kök ve trigeminal ganglion nöronlarında eksprese edilmektedir (Robbins, 2001). K_{v7} kanallarının fosfolipaz C aracılı inhibisyonuyla periferik inflamatuvar ağrıya katkıda bulunduğu, ayrıca bu sinyal yollarının nosiseptörlerin periferik aşırı duyarlılığına katkıda bulunan K_{v7} kanallarının işlevsel olarak up-regülasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Abd-Elseyed vd., 2019; Linley vd., 2008). M kanalları adı verilen spesifik membran proteinleri, nöronal uyarılabilirliği düzenleyen düşük eşikli, voltaj kapılı K⁺ kanallarındandır ve periferik ağrının algılanmasından sorumlu sinirlerin uyarılabilirliğini kontrol etmektedir (Linley vd., 2012). Örneğin inflamasyon gibi bazı hastalık durumlarında M kanalları inhibe olarak bu sinirlerin uyarılabilirliği artmakta ve böylece ağrı duyusuna katkıda bulunmaktadır (Linley vd., 2012). Sonuç olarak M kanal aktivitesini artıran bileşikler olası analjezik ajanlar olarak düşünülmektedir.

Kalsiyumla aktifleşen K⁺ kanalları: Kanal iletkenliğine göre büyük iletkenlikli (BK_{Ca}), orta iletkenlikli (IK_{Ca}) ve küçük iletkenlikli (SK_{Ca}) olarak üçe ayrılmıştır (Tsantoulas ve McMahon, 2014). K_{Ca} kanallarının her üç sınıfı da hücre içindeki kalsiyum düzenlemeleriyle ilgiliyken, aynı zamanda farklı doku dağılımı ve farklı işlevlere de sahiptirler. Örneğin BK_{Ca} kan damarlarında vasküler tonus üzerinde düzenleyici etkileri bulunurken, SK_{Ca} nosiseptif nöronlar dahil olmak üzere pek çok nöronun ateşlenme sıklığı üzerinde düzenleyici rolleri vardır, IK_{Ca} kanallarının ise büyüme kontrolünde etkilerinin olduğu düşünülmektedir (Weaver vd., 2006). Tüm K_{Ca} kanalları, kalsiyumun sitoplazmadaki konsantrasyonunda meydana gelen artışla aktif hale gelirler ve nöronal

ateşleme sırasında K_{Ca} açılması, membranı hiperpolarize ederek kalsiyum girişini ve uyarılabilirliği sınırlandıran geri besleme inhibisyonu sağlamaktadır (Ocaña vd., 2004). Bu da onları sinir uçlarındaki sinaptik iletimin güçlü düzenleyicileri hâline getirmektedir (Ocaña vd., 2004).

İçeride doğru K⁺ kanalları: Klasik K_{ir} kanalları ($K_{ir2.x}$), G proteini kapılı K_{ir} kanalları ($K_{ir3.x}$), ATP'ye duyarlı K⁺ kanalları ($K_{ir6.x}$) ve K⁺ taşıma kanalları ($K_{ir1.x}$, $K_{ir4.x}$, $K_{ir5.x}$ ve $K_{ir7.x}$) olmak üzere dört fonksiyonel grupta sınıflanabilen, yedi K_{ir} kanalı alt ailesinden oluşmaktadır (Hibino vd., 2010). Bu kanallar esas olarak destek hücrelerinde ekspres edilir ve depolarize membran potansiyellerinde atipik içeride doğru K⁺ akımlarını iletirler. Bu tamponlama aktiviteleriyle, nöronal ateşleme esnasında hücre dışına K⁺ birikimini dengeleyebilmek için elektrojenik Na^+/K^+ pompaları yardımıyla, glial K⁺ alımına katkı sağlayarak aksiyon potansiyeli kısa devresini ve kontrolsüz uyarılmayı önlerler (Tsantoulas ve McMahon, 2014). K_{ir} kanallarından, G proteini kapılı K_{ir} kanalları ve ATP'ye duyarlı K⁺ kanalları aileleri özellikle nozisepsiyon için önemlidir (Ocaña vd., 2004).

İki gözenekli (K_{2p}) K⁺ kanalları: Fare, sıçan ve insan genomlarında 15 memeli K_{2p} kanalı ailesi ve sekans homolojisi ve temel özelliklere göre altı tane de alt K_{2p} kanalı ailesi bulunmaktadır (Sabbadini ve Yost, 2009). K_{2p} kanalları insanların farklı hücre tipleri ve organlarında yaygın olarak ekspres olarak önemli fizyolojik süreçleri düzenlerler ayrıca dışarı doğru K⁺ akımlarını iletirken dinlenme membran potansiyelinin korunmasında ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyonunun modülasyonunda görev alırlar (Wiedmann vd., 2021). Ayrıca bu kanallar, mekanik kuvvet, sıcaklık, lipid etkileşimi, voltaj, pH, post-translasyonel modifikasyon ve yardımcı protein etkileşimi dahil olmak üzere çok çeşitli iyon kanal düzenleyicilerine sahip olan bir gruptur (Brohawn vd., 2012). Ve bu kanallar antidepresanların, inhalasyon anesteziğlerinin, nöroprotektif ajanların ve solunum uyarıcılarının farmakolojik olarak hedefi konumundadır (Brohawn vd., 2012).

Sonuç olarak, periferik ve merkezi sinir sisteminde K⁺ kanallarında meydana gelen açılmanın pek çok ilaç ve doğal ürün tarafından oluşturulan anti-nozisepsiyonda önemli bir mekanizma olması nedeniyle K⁺ kanalları yeni antinosiseptif ilaçların geliştirilmesinde ciddi bir hedef olarak ilgi çekmektedir (Ocaña vd., 2004).

2.2.6 Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Ağrı yönetiminde kullanılan farmakolojik yöntemler, ağrıdan muzdarip kişilerin yaşam kalitesini artırmayı, ağrının kişi üzerindeki olumsuz etkilerini en optimal şartlarda gidermeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla kullanılacak tedavi ajanı ve ilacın dozunun seçilmesinde hastaya özgü kişisel faktörler, kişinin yaşadığı ağrının yoğunluğu, ağrının tipi gibi faktörlere dikkat edilmektedir. Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, non-opioid analjezikler, opioid analjezikler, adjuvan analjezikler ve kortikosteroidler olarak sınıflandırılmıştır (Alorfi, 2023). Non-opioid analjezikler hafif ve orta şiddetli ağrılarda, opioid analjezikler orta ve şiddetli ağrılarının tedavisinde tercih edilmekle birlikte opioid analjeziklerin güçlü bağımlılık yapma potansiyelleri ve solunum depresyonu, sedasyon gibi yan etkileri nedeniyle kullanımlarında bazı kısıtlamalar söz konusudur (Alorfi, 2023).

2.2.6.1 Non-opioid analjezikler

NSAİİ'ler ve Asetaminofen bu grupta yer alan analjeziklerdendir.

NSAİİ'ler, araşidonik asidin tromboksanlara, prostaglandinlere ve prostasiklinlere dönüştürülmesi için gerekli siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ağrı ve inflamasyondan sorumlu prostaglandinin sentezinin engellenmesi yoluyla etki etmektedirler (Queremel-Milani ve Davis, 2023; Ghlichloo ve Gerriets, 2023). Antipiretik, anti-inflamatuvar ve analjezik ajanlar olarak kullanımları FDA tarafından onaylı bir ilaç grubudur (Phillips ve Currier, 2004). Hafif ila orta şiddette ağrı, orta ila şiddetli ağrılarda, inflamasyonda ve ateşin geçici düşürülmesi amacıyla kullanılmaktadırlar (Queremel-Milani ve Davis, 2023). Trombosit agregasyonunu inhibe etmektedirler ve gastrointestinal sistem üzerinde aşırı duyarlılık ve kanama eğilimini artırmaları önemli yan etkileridir (Finnerup, 2019). Asetaminofen ise; bilinen diğer bir ismiyle parasetamol, güçlü antipiretik ve analjezik etkilere sahip olmakla birlikte NSAİİ'lerden farklı olarak anti-inflamatuvar etkisi zayıftır (Botting, 2000). Asetaminofen hala en güvenli analjezik olarak kabul edilmekle birlikte 1998'den beri Amerika Birleşik Devletleri'nde akut karaciğer yetmezliğinde birincil neden sayılmaktadır (Finnerup, 2019).

2.2.6.2 Opioid analjezikler

Afyon haşhaşının (*Papaver somniferum*) reçinesindeki afyonda bulunan doğal bitki alkaloidlerine yapısal olarak benzerliği ile bilinen geniş bir ilaç grubudur (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020). Farmakolojik etkilerini üç opioid reseptör tipi (μ , δ ve κ) üzerindeki karmaşık etkileşimleriyle gösterirler, bu reseptörler G protein bağlı reseptörlerdendir ve ikincil haberci (CAMP) veya bir iyon kanalı (K^+) vasıtasıyla sinyal vermektedirler (Inturrisi, 2002). Opioidlerin akut ve kronik ağrı tedavisinde endikasyonları bulunmasına rağmen, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi kılavuzunca hem ağrı hem de işlev bakımından olası faydalarının risklerine göre daha ağır basması durumunda en düşük etkili, en uygun dozda reçetelenmelerinin gerekliliği savunulmaktadır çünkü bu grup ilaçların ciddi bağımlılık yapma ve yan etki potansiyelleri vardır (Queremel-Milani ve Davis, 2023).

2.2.6.3 Adjuvan Analjezikler

Antidepresanlar ve antikonvülsanlar gibi ajanlar bu grupta yer alarak ağrının giderilmesine yardımcı olurlar (Dharmshaktu, 2012).

2.2.6.3.1 Ağrı tedavisinde antidepresanlar

Bazı çalışmalar ağrı ve depresyon arasında ilişki olduğunu göstermiş yani ağrıdan muzdarip kişilerde depresyon riski genel popülasyona göre 2 ila 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Sansone ve Sansone, 2008). Fibromiyalji, nöropatik ağrı, romatoid ağrılar, bel ve baş ağrısı gibi inatçı ağrıların tedavisinde adjuvan tedavi edici ajan olarak antidepresanlardan özellikle trisiklik antidepresanlar (TCA) (amitriptilin, nortriptilin, desipramin) uygulanmaktadır, ayrıca nöropatik ağrıda selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) (özellikle duloksetin) etkili tedavi sağlamaktadır (Dharmshaktu, 2012; Attal, 2019). TCA'lar ağrı tedavisinde etkin ve güvenilir bulunmasına rağmen, kilo alımı, antikolinergik etkiler, ortostatik hipotansiyon, kardiyovasküler etkiler, yüksek dozda mortalite gibi yan etkileri de mevcuttur (Sansone ve Sansone, 2008).

2.2.6.3.2 Ağrı tedavisinde antikonvülsanlar

Ağrı tedavisinde en yaygın kullanımı bulunan antikonvülsanlar gabapentin ve pregabalindir. Gabapentin postherpetik nevralji ve nöropatik ağrı da kullanılırken,

pregabalin, diyabetik periferik nöropati, postherpetik nevralji ve fibromiyalji ile ilişkili nöropatik ağrıda kullanılan antikonvülsanlardır (Queremel-Milani ve Davis, 2023).

2.2.6.3.3 Ağrı tedavisinde lokal anestezikler

Akut ağrının önlenmesi veya tersine çevrilmesinde ve kronik ağrı semptomlarını tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Lidokain, ağrı tedavisinde en sık kullanılan lokal anesteziktir, postherpetik nevralji tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır ve periferik nöropatik ağrı için önerilmektedir (Queremel-Milani ve Davis, 2023).

2.2.6.4 Kortikosteroidler

Yüksek oranda anti-inflamatuvar ve analjezik etkileri bulunmaktadır, bu nedenle özellikle inflamasyonla ilişkili ağrılarda, romatoid artrit, osteoartrit, akut ve kronik ağrı gibi çeşitli ağrı semptomlarında kullanımları mevcuttur (Alorfi, 2023). Glukokortikoidlerin inflamasyondan sorumlu prostaglandin sentezini engellediği ve dokuda ödeme yol açan damar geçirgenliğini azaltarak ağrı üzerinde hafifletici etkisi olduğu bulunmuştur (Vyvey, 2010). Ağrı kontrolünde en sık tercih edilen kortikosteroid deksametazondur, prednizon ve prednizolon da tercih edilen diğer ajanlardır. Ancak uzun dönem kullanımlarında görülen osteoporoz, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci/tip 2 diyabet gibi metabolik etkileri nedeniyle kullanımları tehlikeye girmektedir (Coutinho ve Chapman, 2011).

2.2.7 Ağrının bitkisel tedavisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1996 kılavuzuna göre bitkisel ilaç, bitkilerin yer altı veya toprak üstü kısımlarını ya da bitkisel materyalleri veya her ikisinin bir kombinasyonunu bulunduran aktif son ürünlerdir (Jahromi vd., 2021). Ağrı tedavisinde de binlerce yıldır bitkisel ve hayvansal kökenli doğal nutrasötik preparatlardan yararlanılmıştır. Günümüzde ise mevcut analjezik ilaçlardaki bağımlılık yapma, böbrek yetmezliği ve gastrointestinal kanama gibi yan etkileri ve komplikasyonlarının kullanımlarını kısıtlaması sebebiyle bitkisel kökenli ilaçlar, nispeten daha az yan etki potansiyelleri olmasından dolayı giderek daha popüler hale gelmektedir.

Örneğin Ak söğüt (*Salix Alba*) ağacı kabuğu, analjezik ve antipiretik bir ajan olarak, Antik Mısır, Roma, Yunan ve Hint uygarlıklarına kadar kullanım öyküsü bulunan, ağrı ve inflamasyon tedavisi için bilinen en eski bitkisel ilaçlardan biridir (Maroon vd., 2010). Bir diğer örnek olarak Zerdeçal (*Curcuma longa*) verilebilir. İçeriğinde kurkumin adlı

aktif bir polifenolik bileşik bulunmuştur ve antiseptik, anti-inflamatuvar, antioksidan ve analjezik ajan olarak kullanımı olduğu bilinmektedir (Jahromi vd.,2021) Kurkuminin de yüzyıllardır kullanıldığı ve NF-κB baskılayarak ve COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Maroon vd., 2010).



3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Kimyasallar

Sarf madde	Firma adı
Avenantramid-C	BLDpharm, Shanghai, Çin
XE-991	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD
Dipiron	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD
Diklofenak	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD
λ - Karragenan	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD
Asetik Asit	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD
DMSO (Dimetilsülfoksit)	VWR Prolabo, ABD
%0,9 NaCl	Biofleks

3.2 Kullanılan Cihazlar

Makine-Teçhizat	Firma-Model
Sıcak plaka cihazı	Ugo Basil, No. 7280, Varese, İtalya
Ultrasonik su banyosu	Heto, Allerod, Danimarka
Hassas terazi	Ohaus E12140, İsviçre
Aktivite kafesi	Ugo Basile 47420, Varese, İtalya
Vorteks	Velp Scienticia, Çin
Dijital Klipper (Kumpas)	Insize, 1108, Çin

3.3 Deney Hayvanları

Deneylerde Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi tarafından üretilen, ortalama 30-35g ağırlığında, erkek balb/c fareler kullanıldı. Fareler 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, $22\pm1^{\circ}\text{C}$ de özel havalandırmalı odalarda barındırıldı. Su ya da yem kısıtlaması uygulanmadan standart hayvan yemi ve temiz çeşme suyu ile beslendi. DeneySEL süreç Helsinki Deklerasyonunun etik prensiplerine uygun olarak hazırlandı ve Anadolu Üniversitesi Yerel Etik Komitesi tarafından Etik Kurul Onayı alındı (Karar No: 2022-05)

4 MATERİYAL VE METOT

4.1 Metot

4.1.1 Deney gruplarının oluşturulması

Akut ağrı deneyleri, anti-inflamatuvar etki deneyleri ve lokomotor aktivite testleri için ayrı ayrı deney setleri oluşturuldu. Her bir deney setinde bir gruba Avenantramid-C çözücüsü (% 5 DMSO) uygulanarak kontrol grubu olarak değerlendirildi. Ağrı ve inflamasyonla ilgili deney setlerinde Avenantramid-C' nin 10, 20 ve 40 mg/kg, *i.p.* dozları uygulanarak tedavi grupları oluşturuldu. Dozlar daha önceki biyoaktivite çalışmalarındaki dozlara benzer şekilde seçildi (El Amir ve ark., 2019). Ayrıca akut ağrı çalışmaları için kullanılacak yöntemlerden sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinden elde edilen verilerin karşılaştırılması için referans ilaç olarak 300 mg/kg dipiron, *i.p.*, kıvrınma ve pençe ödemi (inflamasyon) testlerinde ise referans ilaç olarak 10 mg/kg, *i.p.* diklofenak kullanıldı (Gunji ve ark., 2020; Tabarelli ve ark., 2003). Etki mekanizması çalışmalarında K⁺ kanal katılımının değerlendirilmesinde K_{v7} tipi K⁺ kanalına spesifik blokör olan XE-991 ön-uygulaması 5 mg/kg, *i.p.*, dozunda ve test maddesi uygulamasından 30 dakika önce gerçekleştirildi (Wu ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2013). XE-991 ön-uygulamasının kontrolü olarak bir deney grubuna XE-991 sonrası çözücü uygulaması yapıldı.

4.1.2 Ağrı eşiklerinin değerlendirilmesi

4.1.2.1 Sıcak plaka testi

Sıcak plaka testi en sık kullanılan termal analjezi ölçüm yöntemlerinden biridir ve ağrı eşiğinin belirlenmesinde hayvanların termal uyarana verdiği tepkinin süresinin ölçüldüğü bir yöntemdir (Eddy ve Leimback, 1953). Bu test kapsamında etrafı pleksiglas bir silindir ile sınırlandırılmış olan ısı tablası şeklindeki sıcak plaka test cihazı 55 °C'ye ayarlanarak kullanıldı. Hayvanın ısı tablasına bırakıldığı an ile ayaklarını çekme, yalama, bacakları üzerinde yükselme veya sıçrama hareketlerinden birinin gözlemlendiği ana kadar geçen zaman cihaz yardımı ile ölçüldü. Test prosedürü önce test maddesi uygulanmadan uygulanarak elde edilen değerler “ilaç öncesi eşik” olarak kaydedildi. Son ilaç uygulamasından 30 dk sonra test prosedürü tekrar uygulandı ve değerler “ilaç sonrası eşik” olarak kaydedildi. Hayvanların ayaklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için deneyin bitirilme süresi (cut-off) 20 sn olarak belirlendi. Aşağıda belirtilen formülden

hareketle % maksimum olası etki (% MPE) hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi ve değerin yükselmesi analjezik etki olarak yorumlandı (Vrinten vd., 2003).

$$\%MPE = [(ilaç \text{ sonrası ölçülen eşik} - ila\text{ç öncesi ölçülen eşik}) / (\text{cut off değeri} - ila\text{ç öncesi ölçülen eşik})] \times 100$$

4.1.2.2 Kuyruk daldırma testi

Sıcak plaka testi gibi analjezi çalışmalarında sıklıkla kullanılan, termal uyarana karşı ağrı eşiğinin değerlendirildiği bir metottur (Schmauss ve Yaksh, 1984). Hayvanın kuyruk ucundan yaklaşık 3 cm.' lik kısmı 52.5°C'ye ayarlanmış su banyosundan temin edilen 52.5±0.2°C' deki suya daldırılarak kronometre ile hayvanın kuyruğunun suyun içine daldırıldığı andan suyun dışına doğru çekmesine kadar geçen süre ölçüldü. Test prosedürü önce test maddesi uygulanmadan uygulanarak elde edilen değerler “ilaç öncesi eşik” olarak kaydedildi. Son ilaç uygulamasından 30 dk sonra test prosedürü tekrar uygulandı ve değerler “ilaç sonrası eşik” olarak kaydedildi. Hayvanların kuyruklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için deneyin bitirilme süresi (cut-off) 15 sn. olarak belirlendi. % MPE değeri hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi ve değerin yükselmesi analjezik etki olarak yorumlandı.

4.1.2.3 Asetik asit ile oluşturulan kıvrınma testi

Kıvrınma testi, farelerde, asetik asit gibi tahriş edici maddelerin enjeksiyonuyla periferik kökenli ağrı uyandırmak için kullanılan kimyasal bir yöntemdir (Gawade, 2012). Son madde uygulamasından 40 dk sonra, % 0.6'lık asetik asit solüsyonu *i.p.* yolla uygulandı ve 5 dk'lık bekleme süresinin sonunda, her hayvanın karın kaslarının kasılması, arka ekstremitelerin geriye doğru uzatılması ve karnın yere sürtünmesi hareketleri 10 dk süresince gözlenerek sayıldı. Kıvrınma hareketlerinin ilaç etkisi ile azalması analjezik etki olarak yorumlandı.

4.1.2.4 Pençe ödem testi

Karragenan ile indüklenen pençe ödem testi anti-inflamatuvar aktivite tayini için sıklıkla kullanılan kimyasal bir yöntemdir (Kasahara ve ark., 1985; Yeşilada ve Küpeli, 2002). Çalışmada λ- karragenan kullanıldı. Madde uygulamalarına geçilmeden önce farelerin sağ ve sol pençe kalınlıkları (mm) dijital kumpas ile üçer kez ölçüldü. Son madde uygulamasından 30 dk sonra sağ pençeye serum fizyolojik sol pençeye % 1' lik karragenan 40 µl olacak şekilde intraplantar (*i.pl.*) yolla uygulandı. 60 dk sonra her bir

saatte olacak şekilde 360 dk süresince pençe kalınlıkları ölçüldü. İki pençe arasındaki kalınlık farkının düşük olması anti-inflamatuvar aktivite olarak değerlendirildi.

4.1.2.5 Aktivite kafesi

Spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için, pleksiglas kafes şeklinde olan “aktivite kafesi” isimli cihaz sıklıkla kullanılmaktadır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmekte ve hayvan yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri bu ışınları kesintiye uğratmakta ve bu şekilde fotosel yardımıyla kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği ölçülen veriyi önceden belirlenmiş olan aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır (Marazioti vd., 2009). Çözücü ve etkili dozda Avenantramid-C uygulanan her bir deney hayvanı madde uygulandıktan 30 dk. sonra aktivite kafesine alınarak 15 dk. süreyle yatay ve dikey hareket sayılarının kaydı cihaz tarafından otomatik alındı.

4.1.3 İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı ile yapıldı. Ağrı çalışmaları için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından *Tukey* HSD çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Anti-inflamatuvar aktivite çalışmaları ve etki mekanizması aydınlatma çalışmaları için çift yönlü ANOVA ardından *Bonferroni* testi uygulandı. Aktivite kafesi testi sonuçları unpaired student-*t* testi uygulandı. Analiz sonuçları ortalama±S.H. olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $P<0.05$ kabul edildi.

5. BULGULAR VE YORUM

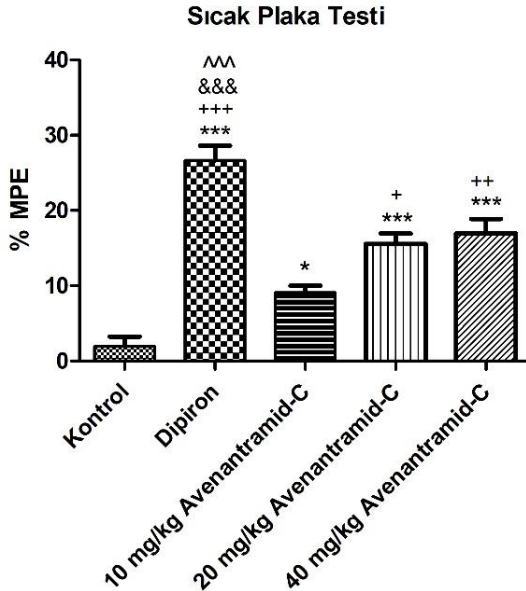
5.1 Farmakolojik Etki Çalışmaları

5.1.1 Sıcak plaka testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi

Şekil 5.1' de 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda Avenantramid-C uygulamasının sıcak plaka testinde değiştirdiği ağrı eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri 300 mg/kg dipiron uygulaması ile hesaplanan % MPE değeri ile karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. 10 mg/kg dozda Avenantramid-C uygulanan grup kontrol grubuna göre $^*P<0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık sağlarken 20 ve 40 mg/kg dozda uygulanan gruplar $^{***}P<0.001$ düzeyinde anlamlı yükselme sağladı. 10 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruba göre 20 mg/kg Avenantramid-C $^+P<0.05$ düzeyinde, 40 mg/kg Avenantramid-C $^{++}P<0.01$ düzeyinde anlamlı yükseliş sağladı. 300 mg/kg dipiron uygulaması ile elde edilen % MPE değeri ise hem kontrol hem 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek belirlendi (sırasıyla $^{***}P<0.001$, $^{+++}P<0.001$, $^{&&&}P<0.001$, $^{^^}P<0.001$).

Şekil 5.1

Sıcak-Plaka Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 300 mg/kg Dipiron Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların % MPE Değerleri



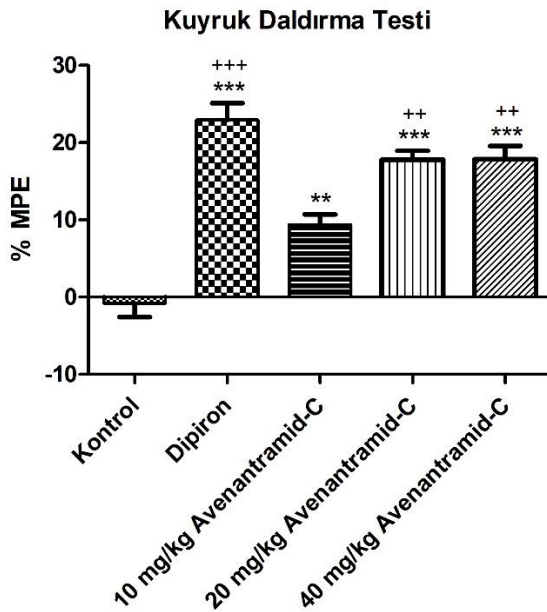
Not*:MPE: Olası maksimum etki. $^*P<0.05$, $^{***}P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık. $^+P<0.05$, $^{++}P<0.01$, $^{+++}P<0.001$; 10 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlı farklılık. $^{&&&}P<0.001$; 20 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlı farklılık. $^{^^}P<0.001$; 40 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlı farklılık. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.1.2 Kuyruk daldırma testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi

Şekil 5.2' de 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda Avenantramid-C uygulamasının kuyruk daldırma testinde değiştirdiği ağrı eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri 300 mg/kg dipiron uygulaması ile hesaplanan % MPE değeri ile karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. 10 mg/kg dozda Avenantramid-C uygulanan grup kontrol grubuna göre $^{**}P<0.01$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık sağlarken 20 ve 40 mg/kg dozda uygulanan gruplar $^{***}P<0.001$ düzeyinde anlamlı yükseliş sağladı. 10 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruba göre 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruplar $^{++}P<0.01$ düzeyinde anlamlı yükseliş sağladı. 300 mg/kg dipiron uygulaması ile elde edilen % MPE değeri ise hem kontrol hem 10 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek belirlendi (sırasıyla $^{***}P<0.001$, $^{+++}P<0.001$).

Şekil 5.2

Kuyruk-Daldırma Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 300 mg/kg Dipiron Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların % MPE Değerleri



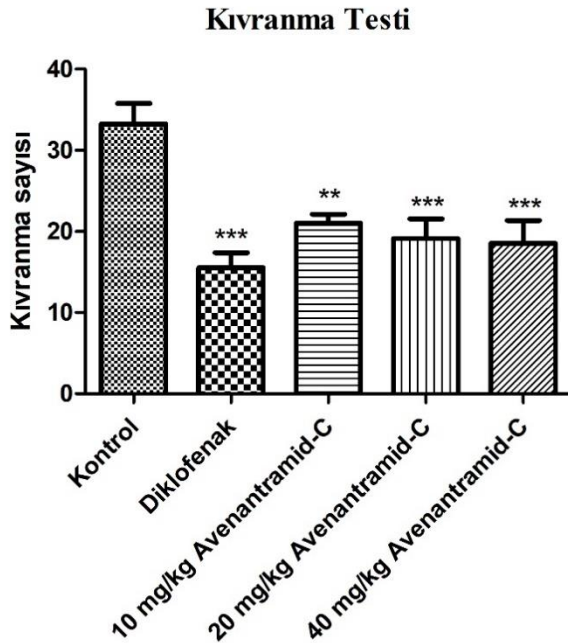
Not*:MPE: Olası maksimum etki. $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık. $^{++}P<0.01$, $^{+++}P<0.001$; 10 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlı farklılık. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.1.3 Kıvrınma testinde Avenantramid-C'nin analjezik etkisi

Şekil 5.3' de kıvrınma testinde 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda Avenantramid-C uygulamasının değiştirdiği kıvrınma sayıları 10 mg/kg diklofenak uygulaması ile değişen kıvrınma sayıları ile karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. 10 mg/kg dozda Avenantramid-C kontrol grubuna göre $**P<0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlarken, 20 ve 40 mg/kg dozda uygulama $***P<0.001$ düzeyinde anlamlı düşüş sağladı. 10 mg/kg diklofenak uygulaması ile elde edilen kıvrınma sayısı özellikle 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C uygulanan gruplarla benzer değerde olacak şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük belirlendi ($***P<0.001$). 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda Avenantramid-C ve 10 mg/kg diklofenak uygulamasının asetik asit kaynaklı kıvrınma hareketi sayısını sırasıyla %36.84, %42.48, %44.36 ve %53.38 oranında azalttığı hesaplandı (Tablo 5.1).

Şekil 5.3

Kıvrınma Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 10 mg/kg Diklofenak Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların Asetik Asitle Oluşturulan Kıvrınma Sayıları



Not*: $**P<0.01$, $***P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

Tablo 5.1

10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C ve 10 mg/kg Diklofenak'ın Asetik Asitle İndüklenen Kıvrınma Sayısı Üzerine % İnhibisyonu

Test maddeleri	% inhibisyon
10 mg/kg Avenantramid-C	%36.84
20 mg/kg Avenantramid-C	%42.48
40 mg/kg Avenantramid-C	%44.36
10 mg/kg Diklofenak	%53.38

Not*: % inhibisyon = [(kontrol grubunun kıvrınma sayısı- test grubunun kıvrınma sayısı) / kontrol grubunun kıvrınma sayısı] x 100 (Jaiswal ve Sontakke, 2012).

5.1.4 Pençe ödem testinde Avenantramid-C'nin anti-inflamatuvar etkisi

Şekil 5.4' de pençe ödem testinde 60-360 dk aralığında 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda Avenantramid-C uygulamasının değiştirdiği pençe ödem kalınlıkları 10 mg/kg diklofenak uygulaması ile değişen pençe ödem kalınlıkları ile karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. 10 mg/kg Avenantramid-C pençe ödem kalınlıklarında kontrol grubuna göre 60. dk' da $P<0.01$, 120. dk' da $P<0.001$, 180. dk da $P<0.01$ ve 240. dk' da $P<0.05$ düzeyinde anlamlı düşüş sağladı. 20 mg/kg Avenantramid-C 60-360 dk aralığında $P<0.001$ düzeyinde anlamlı düşüş sağladı. 40 mg/kg Avenantramid-C ise 60-240 dk aralığında $P<0.001$ düzeyinde, 240. dk' da $P<0.01$ düzeyinde anlamlı düşüş sağladı. 10 mg/kg diklofenak 60-240 dk aralığında $P<0.001$, 240. dk' da $P<0.05$ düzeyinde anlamlı düşüş sağladı. **Tablo 5.2'** de 360 dk süresince test maddelerinin ödem üzerindeki % inhibisyon değerleri görülmektedir. 360 dk süresince en yüksek % inhibisyon değerinin 20 mg/kg Avenantramid-C'nin oluşturduğu % inhibisyon değeri olduğu gözlemlendi.

Tablo 5.2

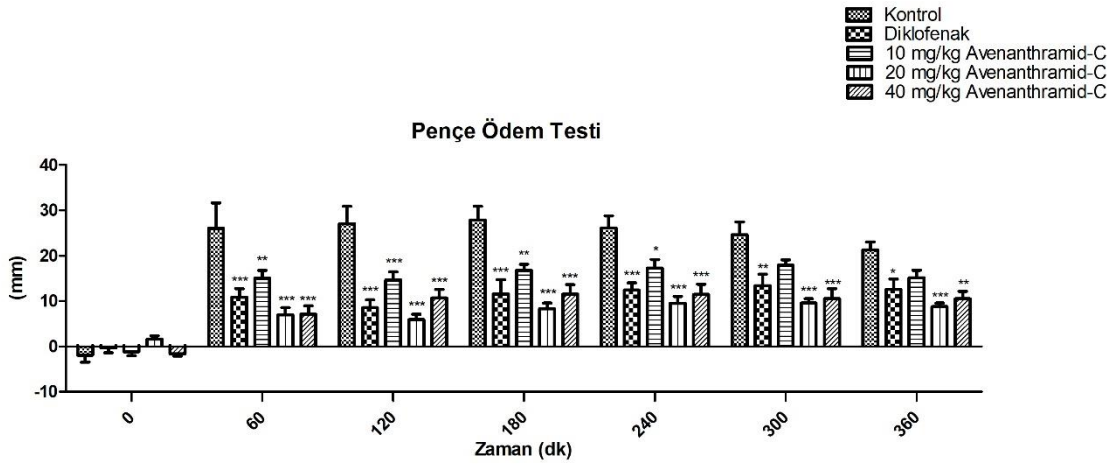
10 mg/kg Diklofenak 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C'nin 60-360 dk Aralığında Pençe Ödem Testinde Oluşturdukları % İnhibisyon Değerleri

Test maddeleri	% inhibisyon					
	60dk	120dk	180dk	240dk	300dk	360
10 mg/kg						
Diklofenak	%58.43	%68.59	%58.52	%52.47	%45.77	%40.99
10 mg/kg						
Avenantramid-C	%42.20	%45.80	%39.91	%33.97	%27.53	%28.86
20 mg/kg						
Avenantramid-C	%73.38	%78.13	%70.32	%63.63	%61.23	%58.80
40 mg/kg						
Avenantramid-C	%72.78	%60.58	%58.66	%56.22	%57.26	%50.68

Not*: % inhibisyon = [(kontrol grubunun pençe kalınlıkları arası fark- test grubunun pençe kalınlıkları arası fark) / kontrol grubunun pençe kalınlıkları arası fark] x 100 (Sarkhel, 2016).

Şekil 5.4

Pençe Ödem Testinde 10, 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C, 10 mg/kg Diklofenak Uygulaması (i.p.) Yapılan Grupların Karragenan İle Oluşturulan Ödem Üzerine Etkileri



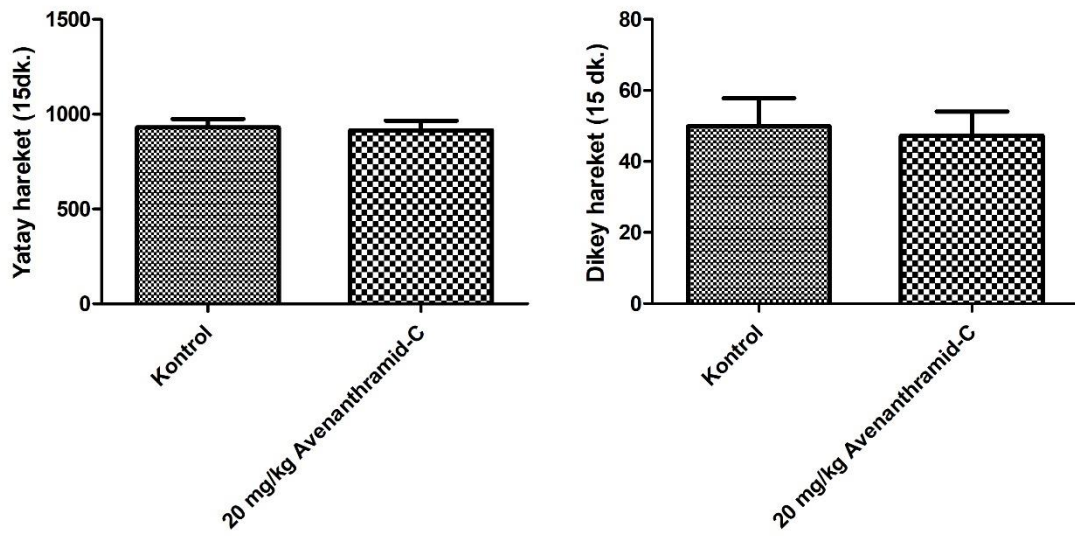
Not*: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; kontrol grubuna göre anlamlılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.1.5 Aktivite kafesi testi sonuçları

Şekil 5.5’de 20 mg/kg Avenantramid-C uygulamasının aktivite kafesi deneyinde lokomotor aktiviteyi işaret eden yatay (A) ve dikey (B) hareketler üzerine etkisi görülmektedir. 20 mg/kg Avenantramid-C yatay ve dikey hareket sayılarında istatistiksel fark oluşturmamıştır.

Şekil 5. 5

20 mg/kg Avenantramid-C Uygulamasının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay (A) Ve Dikey (B) Hareket Sayıları



Not*: Unpaired Student-t testi uygulandı. Ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) değerleri kullanıldı. (n=8).

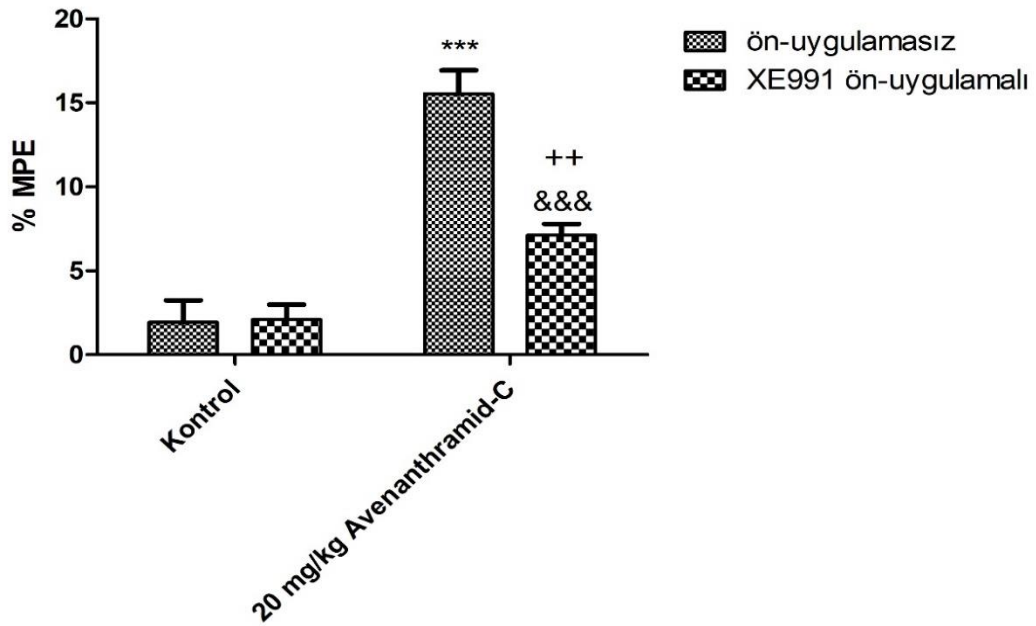
5.2 Etki Mekanizması Çalışmaları

5.2.1 Sıcak plaka testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı

Şekil 5. 6’ da sıcak plaka testinde 20 mg/kg Avenantramid-C uygulaması ile elde edilen % MPE değerinin potasyum K_{v7} kanal blokörü 5 mg/kg XE 991 ön-uygulaması ile ne şekilde değiştiği görülmektedir. XE-991 ön uygulaması anlamlı olan ($***P<0.001$) 20 mg/kg Avenantramid C’ nin etkisini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($***P<0.001$) geri çevirerek düşürdü. Geri dönüşe rağmen ön-uygulamalı kontrol grubuna göre ön uygulamalı Avenantramid-C tedavisinin % MPE değeri $^{++}P<0.01$ düzeyinde yüksek bulundu.

Şekil 5.6

Sıcak Plaka Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE-991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile % MPE Değeri Üzerine Etkisi



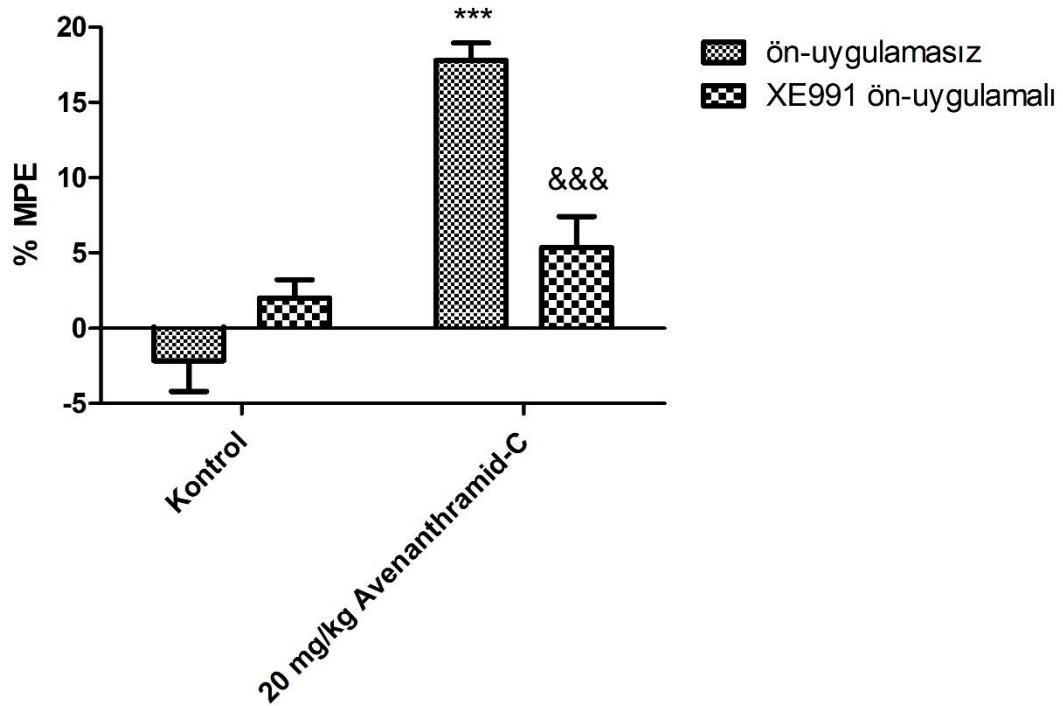
Not*: MPE: Olası maksimum etki $***P<0.001$; ön-uygulamasız kontrol grubuna göre anlamlılık. $^{++}P<0.01$; ön-uygulamasız 20 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlılık. $^{++}P<0.01$; XE-991 ön-uygulamalı kontrol grubuna göre anlamlılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.2.2 Kuyruk daldırma testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı

Şekil 5.7’ de kuyruk daldırma testinde 20 mg/kg Avenantramid-C uygulaması ile elde edilen % MPE değerinin potasyum K_{v7} kanal blokörü 5 mg/kg XE-991 ön-uygulaması ile ne şekilde değiştiği görülmektedir. XE-991 ön uygulaması anlamlı olan ($***P<0.001$) 20 mg/kg Avenantramid C’ nin etkisini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($***P<0.001$) geri çevirerek düşürdü.

Şekil 5.7

Kuyruk Daldırma Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE-991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile % MPE Değeri Üzerine Etkisi



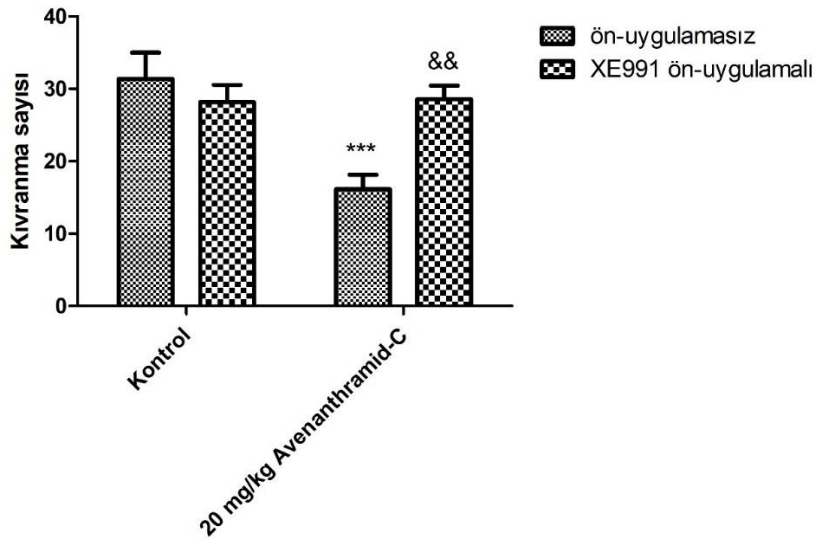
Not*: MPE: Olası maksimum etki $***P<0.001$; ön-uygulamasız kontrol grubuna göre anlamlılık. $***P<0.001$; ön-uygulamasız 20 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.2.3 Kıvranma testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı

Şekil 5.8’ de kıvranma testinde 20 mg/kg Avenantramid-C uygulaması ile düşen kıvranma sayılarının potasyum K_{v7} kanal blokörü 5 mg/kg XE-991 ön-uygulaması ile ne şekilde değiştiği görülmektedir. XE-991 ön uygulaması anlamlı olan ($***P<0.001$) 20 mg/kg Avenantramid-C’ nin etkisini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($\&\&P<0.01$) geri çevirerek yükseltti.

Şekil 5.8.

Kıvranma Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE-991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile Değişen Kıvranma Sayısı Üzerine Etkisi



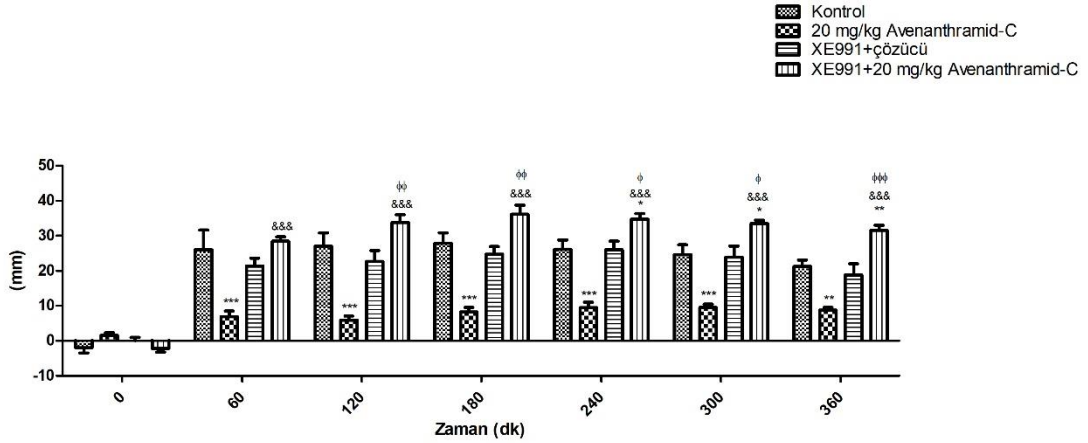
Not*. $***P<0.001$; ön-uygulamasız kontrol grubuna göre anlamlılık. $\&\&P<0.01$; ön-uygulamasız 20 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

5.2.4 Pençe ödem testinde gözlenen etkiye potasyum kanallarının katkısı

Şekil 5.9’ da pençe ödem testinde 60-360 dk aralığında pençe ödem kalınlıklarında 20 mg/kg Avenantramid-C uygulaması ile oluşan etkinin potasyum K_{v7} kanal blokörü 5 mg/kg XE-991 ön-uygulaması ile ne şekilde değiştiği görülmektedir. Pençe kalınlıklarında 20 mg/kg Avenantramid-C 60-300 dk. aralığında $***P<0.001$ düzeyinde 360. dk’ da $**P<0.01$ düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüş sağladı. XE-991’ nin çözücü öncesi uygulanması ile beklenildiği üzere kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık oluşmadı. 20 mg/kg Avenantramid-C öncesi XE-991 uygulanması ile ölçülen pençe kalınlığı 20 mg/kg Avenantramid-C uygulaması ile ölçülen pençe kalınlığına göre $***P<0.001$ düzeyinde anlamlı derecede yüksek belirlenirken, XE-991’ nin çözücü öncesi uygulanması yapılan grubuna göre ise 120 ve 180. dk’ da $\phi\phi P<0.01$, 240 ve 300. dk’ da $\phi P<0.05$, 360. dk’ da $\phi\phi\phi P<0.001$ düzeyinde yüksek belirlendi. Ayrıca 20 mg/kg Avenantramid-C öncesi XE-991 uygulanması ile ölçülen pençe kalınlığı kontrol grubuna göre 240 ve 300 dk.’ da $*P<0.05$ düzeyinde 360 dk.’ da $**P<0.01$ düzeyinde yüksek belirlendi.

Şekil 5.9.

Pençe Ödem Testinde 20 mg/kg Avenantramid-C Öncesi 5 mg/kg XE 991 Uygulamasının (i.p.) Avenantramid-C ile Değişen Pençe Ödem Kalınlığı Üzerine Etkisi.



Not*. $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık. $***P<0.001$; 20 mg/kg Avenantramid-C grubuna göre anlamlılık. $\phi P<0.05$, $\phi\phi P<0.01$, $\phi\phi\phi P<0.001$; XE 991 öncesi çözücü uygulanan grubuna göre anlamlılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. ortalama±standart hata (S.H.). (n=8).

6. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1 Tartışma

Bu tez kapsamında bitkisel kökenli bir bileşik olan Avenantramid-C' nin akut ağrı davranışları ve inflamasyon üzerinde farmakolojik etkinliği ve saptanan etkinliğin potasyum (K_{v7} tip K^+) kanalları ile ilişkisi deneysel modeller ile değerlendirilmiş ve Avenantramid-C' nin K_{v7} tip K^+ kanallarının aktivasyonu üzerinden santral ve periferik seviyede analjezik ve anti-inflamatuvar etkili olduğu ile ilişkili preklinik veriler elde edilmiştir.

Deneysel ağrı modelleri ile kontrollü ağrı sistemleri oluşturulabilmekte ve ideal ortamda yeni bileşiklerin ağrı üzerine etkinliği test edilerek farmakolojik etki mekanizmaları ve ağrı ile ilişkili yeni mekanizmalar araştırılabilmektedir. Elde edilen preklinik veriler yeni tedavi stratejileri oluşturulmasına olanak sağlamaktadır (Reddy vd., 2012). Akut ağrıya yönelik deneysel modeller; termal (sıcak plaka testi, kuyruk daldırma testi, Hargreaves testi), mekanik (kuyruk klipsi testi, von Frey filament testi) ve kimyasal (formalin testi, kıvrınma testi) analizler olmak üzere çeşitli kategorilere ayrılmakta olup, bu modeller aracılığıyla ağrının farklı bileşenleri değerlendirilebilmektedir (Langford ve Mogil, 2008). Bu tez çalışmasında termal uyarının uygulandığı testler arasında yer alan ve akut ağrı çalışmalarında sıklıkla kullanılan sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri Avenantramid-C'nin analjezik etkinliğini saptamaya yönelik seçilen testlerdendir. Sıcak plaka testi, akut ağrı duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir ve bu test ile yapılan değerlendirme supraspinal düzeydedir (Langford ve Mogil, 2008). Bu test hayvanların, açık uçlu silindirik bir alan ve içerisinde 50-56°C'de sıcaklıkta tutulan metal bir plakaya sahip zemin üzerine bırakılması ile yapılmaktadır. Ön pençeyi yalama, pençeleri çekme veya zıplama şeklinde tepkilerin süresi kaydedilerek hayvanın hemen sıcak plakadan çıkarılması esasına dayanır (Ali vd., 2015). Kuyruk batırma testi ise, sıçan ve farelerdeki analjezik aktivite değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan, termal uyarana karşı ağrı eşiğinin değerlendirildiği bir metottur (Patel vd., 2017). Hayvan kuyruğunun ucundan itibaren yaklaşık 3 cm' lik kısmı yaklaşık olarak 52.5±0.2°C arasında tutulan bir beher içerisine daldırılması ve daldırma ile hayvanın kuyruğunu banyodan kasıtlı olarak çekmesine kadar geçen sürenin kronometre ile kaydedilmesi esasına dayanır (Schmauss ve Yaksh, 1984). Bu davranış supraspinal yapıların kontrolü altında gerçekleşen spinal bir reflekstir (Langford ve Mogil, 2008). Her iki yöntemde de ilaç uygulaması ile deney

hayvanlarında uyaranlara verilen tepki sürelerinin uzaması uygulanan ilaçların ağrı eşiklerini artırarak analjezik etki gösterdiğine işarettir. Çalışmada ilaç uygulamaları ile elde edilen tepki sürelerinden hareketle olası maksimum etki yüzdesi (% MPE) hesaplanmış ve sonuçlar % MPE değerleri üzerinden tartışılmıştır. % MPE etkinin tahmin başarısını göreceli, yorumlanabilir ve kıyaslanabilir bir şekilde değerlendirme imkanı sunmaktadır. 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda sistemik uygulanan (*i.p.*) Avenantramid-C sıcak plaka testinde deney hayvanlarının ağrı eşiklerini yükseltmiş ve analjezik etkinlik yönünden farmakolojik olarak aktif olduğu sonucuna varılmıştır. 10 mg/kg dozda en düşük etkinlik gözlenirken, 20 ve 40 mg/kg dozlardaki etkinlik benzer düzeylerde gözlenmiş fakat 10 mg/kg ile oluşan etkiye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oluşmuştur. Avenantramid-C nin gözlenen bu etkisini karşılaştırmak için klinikte yaygın olarak kullanılan hem santral hem de periferik etki mekanizmasına sahip olduğu bilinen (Lampl ve Likar, 2014) dipiron isimli NSAİİ tercih edilmiştir. Dipiron diğer adıyla metamizol, pirazolon grubuna ait analjezik, antipiretik ve spazmolitik etkileri olan bir ilaçtır (Tomidis-Chatzimanouil vd., 2023). Kesin analjezik etkinliğinin mekanizması net olmamakla birlikte COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ettiği ve omurilikteki prostaglandin biyosentezinin inhibisyonunun analjezik aktiviteye katkı sağladığı düşünülmektedir (Tomidis-Chatzimanouil vd., 2023). Ayrıca dipironun özellikle periferik antinosiseptif etkinliğinin K⁺ kanallarının aktivasyonu üzerine etkili olabileceği ve bunun da primer afferentlerin periferik terminallerinde hiperpolarizasyona yol açarak aksiyon potansiyeli oluşumunda düşüşe sebep olabileceği yönündedir (Alves ve Duarte, 2002). Çalışmada 300 mg/kg dipironun sistemik uygulaması (*i.p.*) ile oluşan analjezik etkinlik tüm Avenantramid-C dozlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Avenantramid-C'nin farmakolojik olarak dipiron kadar etkili bulunmamasına rağmen kontrol hayvanlarına göre anlamlı düzeyde biyoaktif çıkmış olması, Avenantramid-C'nin supraspinal organizasyon aracılığıyla akut ağrı davranışını hafiflettiği ve analjezik etki ortaya koyduğunu göstermiştir. Avenantramid-C kuyruk batırma testinde de sıcak plaka testi bulgularına benzer şekilde etkili bulunmuş ve 10 mg/kg dozda en düşük etkinlik gözlenirken, 20 ve 40 mg/kg dozlarda birbirine yakın etki göstermiştir. Bununla birlikte 20 ve 40 mg/kg dozda Avenantramid-C sıcak plaka testi sonuçlarından farklı olarak kuyruk batırma testinde pozitif kontrol olan dipirona yakın derece etki göstermiş anlamlı bir etki farkı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlardan hareketle Avenantramid-C'nin

ağrının spinal organizasyonuna da karışarak analjezik etki göstermiş olduğu kanısına varılmıştır.

Diğer taraftan tez çalışmasında farmakolojik etkinliğin araştırılmasında kullanılan diğer bir yöntem kimyasal ile indüklenen ağrı davranışı üzerinden yorumlamaya olanak sağlayan ve çalışmalarda sıklıkla kullanılan kıvranma test modelidir. Kıvranma testi analjezik ve/veya anti-inflamatuvar ajanları değerlendirmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Hayvanlara *i.p.* olarak asetik asit enjekte edilerek periton bölgesinde ağrılı bir reaksiyon ve akut inflamasyon ortaya çıkarılmakta ve buna karşı hayvanlarda gelişen kıvranma davranışı olarak esneme, bir tarafa doğru gerginlik, arka bacakların uzatılması veya farelerin karnının yere değecek şekilde kasılması, gövdenin dönmesi gibi davranışların gözlenmesi esasına dayalı bir testtir (Dzoyem vd., 2017). Test bileşiğinin analjezik aktivitesi kıvranma sıklığındaki azalmayla ölçülmektedir. Bu test özellikle periferik analjezik etkinliğin incelenmesinde kullanılmakla birlikte, merkezi sinir sisteminin periferik ağrıyı modüle etmesi nedeniyle santral etkili ilaçlar (morfin gibi) da bu testte aktif çıkabilmektedir. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde de Avenantramid-C 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarda kullanılmış ve kullanılan 3 dozda da kıvranma sayılarında düşüşe neden olarak anlamlı derecede etki ortaya koymuştur. Bu test modelinde Avenantramid-C etkinliği pozitif kontrol olarak kullanılan diklofenak etkisi ile karşılaştırılmıştır. Diklofenak, analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik etkinlik gösteren, çeşitli akut ağrı, kronik ağrı ve inflamatuvar durumların tedavisinde etkili olduğu bilinen, fenilasetik asit sınıfına ait NSAİİ'dir (Gan, 2010). İnflamatuvar ve nosiseptif yanıtın temel bileşiklerinden olan prostaglandin E₂, prostasklinler ve tromboksanlar gibi prostanoidlerin sentezini inhibe ederek COX-1 ve özellikle COX-2 aktivitesini engelleyerek periferik etki göstermektedir (Altman vd., 2015; Alfaro ve Davis, 2023). 10 mg/kg dozda en düşük aktivite gözlenmiş olsa da 20 ve 40 mg/kg Avenantramid-C'nin kıvranma sayılarındaki etkisi 10 mg/kg diklofenak ile oluşan etkiye yakın oranda gözlenmiştir. Ayrıca çalışmada Avenantramid-C ve 10 mg/kg diklofenak uygulamasının asetik asit kaynaklı kıvranma hareketi sayısını sırasıyla %36.84, %42.48, %44.36 ve %53.38 oranında azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgulardan hareketle Avenantramid-C'nin periferik mekanizmalar üzerinden de etki ederek analjezik etki oluşturduğu düşünülmüştür.

Avenantramid-C'nin kıvranma testinde aktif olması anti-inflamatuvar etkinliği olabileceğini akla getirmiştir. Nitekim daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar da anti-inflamatuvar etkisi olacağı yönünde kaynak teşkil etmektedir. Yapılan *in vitro* bir çalışmada Avenantramid-C'nin mast hücresi aracılı alerjik inflamasyon üzerindeki etkinliğine bakılmıştır. Bu çalışmada Avenantramid-C'nin, fosfoinozotid 3-kinaz ve fosfolipaz C γ 1'in fosforilasyonunu baskılayarak ve hücre içi kalsiyum seviyelerini azaltarak Ig E ile uyarılan mast hücrelerinin degranülasyonunu engellediği bulunmuş, böylece mast hücrelerinin özellikle histamin ve proinflatuvar sitokinler gibi inflamatuvar medyatörlerin salınımı yoluyla alerjik hastalık oluşumunu engelleme potansiyeli ile mast hücresi aracılı alerjik inflamasyon için olası bir terapötik aday olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Dhakal vd., 2019). Yine yapılan diğer *in vitro* çalışmalarla, Avenantramid-C'nin NF- κ B aktivasyonunun bastırılması yoluyla proinflatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Guo vd., 2008; Kang vd., 2018). Tüm bu veriler ışığında ve henüz *in vivo* farmakolojik bir çalışmanın olmaması nedeniyle çalışmanın sonraki sürecinde karragenan ile indüklenen pençe ödem testi ile anti-inflamatuvar etki değerlendirilmiştir. Karragenan ile oluşturulan pençe ödemi modeli, çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerdeki anti-inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmede yaygın olarak kullanılan, akut inflamasyonda daha fazla tekrarlanabilirliğe sahip ayırt edici bir testtir (Patil vd., 2019). Karragenan enjeksiyonu sonucu ödem ile karakterize akut ve lokal bir inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (Dzoyem vd., 2017). Ödem oluşturmak için uygulanan karragenanın, görünür bir sistemik etkisi bulunmazken tipik olarak siklooksijenaz yolunu aktive ederek inflamasyon oluşturduğu düşünülmektedir (Amdekar vd., 2012). Test maddesinin ödem gelişimini engelleme yeteneği anti-inflamatuvar etkinlik olarak değerlendirilir. Tez çalışmasında karragenan ile 360 dakika süresinde anlamlı düzeyde inflamasyona bağlı pençe ödemi oluşumu sağlanmıştır. Pençe ödem testinde de kontrol grubu olarak diklofenak kullanılmıştır. Diklofenak beklendiği üzere 360 dakika süresince ödem gelişimini önleyebilmiş olmakla birlikte 300 dakikadan sonra etkisinin zayıfladığı belirlenmiştir. Akut ağrı testlerindeki bulgulara benzer şekilde Avenantramid-C'nin 10 mg/kg dozunda en düşük anti-inflamatuvar etkinlik gözlenmiş ve bu etki 300 dakikadan sonra kaybolmuştur. 20 ve 40 mg/kg dozunda uygulanan Avenantramid-C ise 360 dakika süresince ödem gelişimini azaltarak anti-inflamatuvar etki sergilemiştir. 40 mg/kg Avenantramid-C'nin etkisi diklofenak gibi 360 dakikada zayıflarken, 20 mg/kg

Avenantramid-C etkinliği 360 dakika süresince hem diklofenak hem de 40 mg/kg Avenantramid-C'ye göre daha belirgin olacak şekilde devam etmiş ve test grupları arasında en yüksek inhibisyonu sağlamıştır. Bu bulgular daha önce bildirilen *in vitro* çalışma sonuçlarını ve tez kapsamındaki kıvranma testi sonuçlarını desteklemiş ve Avenantramid-C'nin siklooksijenaz yolunun aktivasyonuna engel olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini düşündürmüştür.

Çalışmanın bir sonraki aşamasında, Avenantramid-C'nin lokomotor aktivite üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla aktivite kafesi testi uygulanmıştır. Aktivite kafesi testi ile farelerin yatay ve dikey düzlemde gerçekleştirdikleri hareketler otomatik olarak kaydedilmiş ve bu hareketlerin sayısındaki değişimler değerlendirilmiştir. Locomotor aktivite, hayvan davranışları üzerinde belirleyici bir rol oynamakta olup, merkezi sinir sistemine geçen bazı farmakolojik ajanların bu düzeyde yan etkiler oluşturabileceği bilinmektedir (Lynch vd., 2011; Porsolt vd., 2002). Yatay ve dikey hareketlilikte gözlenen azalma sedatif etkiyi, artış ise psikostimülan etkiyi göstermektedir (Dunne vd., 2007; Palenicek vd., 2005). Çalışmada en etkili doz olan 20 mg/kg Avenantramid-C'nin yatay ve dikey hareketlilikte istatistiksel bir azalma veya artmaya neden olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, Avenantramid-C'nin en etkili dozda farmakolojik etkisini lokomotor aktivite üzerinde belirgin bir değişiklik oluşturmadan gerçekleştirdiğini ve bu yönüyle sedatif ya da stimülan yan etkiler göstermemesinin, tedavi sürecinde farmakolojik güvenlik profili açısından önemli bir avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Vücutta akut ağrı ve inflamasyona verilen yanıt çok kompleks ve çok yönlü bir süreci içermektedir. Tez çalışması kapsamında Avenantramid-C'nin gösterilen analjezik ve anti-inflamatuvar etkinliğine aracı olan mekanizmalara; hem ağrıda hem de inflamasyonda yoğun olarak yer alan K^+ kanallarının katkısının değerlendirilmesi planlanmıştır. Somatosensoriyel sinirlerdeki elektriksel uyarılma ağrı sinyallerinin üretilmesinde ilk basamak olarak bilinmekte ve bu uyarı karmaşık bir dizi iyon kanalı tarafından kontrol edilmektedir. Bu kanallardan K^+ kanalları nöronal uyarılabilirlik üzerinde kontrol görevi gören ana iyon kanallarından biridir (Du ve Gamper, 2013). K^+ kanallarının açılmasıyla hücre zarı hiperpolarize olmakta bu da hücre uyarılabilirliğinde azalmaya neden olmaktadır. K^+ kanallarının nöronların uyarılabilirliğini değiştirebilmeleri ise K^+ kanallarını ağrının tedavisi üzerinde potansiyel olarak ilgi çekici

periferik hedefler haline getirmektedir. K^+ kanalları üzerinde yapılan başka bir çalışmada da G-protein bağımlı reseptör agonistlerinin (μ - ve δ -opioid reseptörleri, α_2 -adrenoseptörler, GABA-B reseptörleri vb.) nöronlardaki spesifik K^+ kanallarını açarak antinosisepsiyon ürettiklerini göstermiştir (Ocaña vd., 2004). Özellikle voltaj kapılı K^+ kanallarından K_{v7} (KCNQ) tipi K^+ kanalları ağrı tedavisi için dikkat çekicidir. Hayvan modellerinde yapılmış çalışmalarda K_{v7} tipi K^+ kanal aktivatörlerinin hem akut hem de kronik ağrı üzerinde analjezik etkili olduğu gösterilmiştir (Blackburn-Munro ve Jensen, 2003; Linley vd., 2012). Ayrıca K_{v7} tipi K^+ kanallarının fosfolipaz C aracılı inhibisyonunun periferik inflamatuvar ağrıya katkıda bulunduğu ve bu sinyal yollarının nosiseptörlerin periferik aşırı duyarlılığına neden olan K_{v7} tipi K^+ kanallarının işlevsel olarak up-regülasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Abd-Elseyed vd., 2019; Linley vd., 2008). Tez çalışmasında Avenantramid-C'nin gösterilen etkinliklerine voltaj kapılı K_{v7} tipi K^+ kanallarının katkısının araştırılması için deneysel çalışmalardan sıklıkla kullanılan seçici inhibitör olan XE-991 kullanılmıştır (Schwarz vd., 2006). Kanal rolünün araştırılması için en yüksek ve uzun süreli etkinin gözlemlendiği 20 mg/kg Avenantramid-C'nin öncesinde XE-991 uygulanmış ve tüm test prosedürleri tekrarlanmıştır. Avenantramid-C öncesi XE-991 kullanımının Avenantramid-C'nin hem akut ağrı hem de inflamasyon üzerine farmakolojik etkisine K_{v7} tipi K^+ kanallarının katkı sağladığı belirlenmiştir. Supraspinal düzeyde mekanizmaların kullanıldığı etkiyi araştıran sıcak plaka testinde farmakolojik etkinlik anlamlı düzeyde geri dönmeye rağmen Avenantramid-C'nin etkisi tam olarak kaybolmamış ve anlamlı düzeyde devam etmiştir. Spinal refleks kökenli ağrı tedavisinin değerlendirildiği kuyruk daldırma ve periferik mekanizmaların yer aldığı ağrı davranışını değerlendiren kıvrınma testinde ise farmakolojik etkinin tama yakın kaybolduğu belirlenmiştir. Voltaja duyarlı K^+ kanallarının supraspinal seviyeden ziyade spinal ve özellikle periferik düzeyde ağrı kontrolüne katılım payının daha yoğun olduğu bildirilmektedir (Tsantoulas ve McMahon, 2014). Bu doğrultuda, K_{v7} tipi K^+ kanallarının mekanizmaya katkısının daha çok spinal ve periferik etkinliğe işaret eden testlerde belirginleşmesi mevcut literatür bilgileri ile ilişkilendirilebilir. Anti-inflamatuvar etkinin değerlendirildiği pençe ödemi testinde de XE-991 ön uygulaması ile ödem oluşumunun engellenemediği ve farmakolojik etkinliğin anlamlı derecede kaybolarak yok olduğu görülmüştür. İnflamasyon oluşumunda proinflamatuvar mediatör salınımını tetikleyen immünolojik, biyokimyasal ve fizyolojik boyutları olan kompleks mekanizmalar yer almaktadır (Soares vd., 2023). Dolayısıyla

akut ağrı ve inflamasyon üzerine olan farmakolojik etkinlikte K_{v7} tipi K^+ kanallarının katılım oranının farklılık göstermesi olağan bir sonuçtur.

6.2 Sonuç

Özetle, bu çalışmada Avenantramid-C 'nin akut ağrı ve inflamasyon üzerine etkileri değerlendirilmiş, bu amaçla 10, 20, 40 mg/kg dozlarında Avenantramid-C kullanılmıştır. Ağrı analizi için yapılan sıcak plaka ve kuyruk batırma testlerinde deney hayvanlarının ağrı eşiklerinin yükseldiği ve analjezik etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Etkinlik 10 mg/kg dozda en düşük iken 20 ve 40 mg/kg dozlarda benzer düzeylerde fakat 10 mg/kg'a göre istatistiksel olarak daha anlamlı çıkmıştır. Ağrı etkinliği ayrıca yapılan kıvrınma testi ile değerlendirilmiş ve kullanılan 3 dozda da kıvrınma sayılarında düşüşe neden olarak analjezik etki gösterdiği düşünülmüştür. Elde edilen sonuçlar Avenantramid-C'nin supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde akut ağrı davranışı üzerinde analjezik etkisi olabileceğini göstermektedir. Çalışmada anti-inflamatuvar etkinlik karragenan ile indüklenen pençe ödem testi ile değerlendirilmiş, 10 mg/kg dozunda en düşük anti-inflamatuvar etkinlik gösterirken 20 ve 40 mg/kg dozunda uygulanan Avenantramid-C 360 dakika süresince ödem gelişimini azaltarak daha etkili bulunmuştur. Hatta 20 mg/kg Avenantramid-C etkinliği 360 dakika süresince hem pozitif kontrol olarak kullanılan diklofenak hem de 40 mg/kg Avenantramid-C'ye göre daha belirgin olacak şekilde devam etmiş ve test grupları arasında en yüksek inhibisyonu sağlamıştır. Çalışmada etkinin lokomotor aktivite ile ilişkisi aktivite kafesi kullanılarak bakılmış ve hem yatay hem de dikey hareketlilikte herhangi bir istatistiksel fark göstermemiştir yani etki lokomotor aktiviteden bağımsız bulunmuştur. Çalışma sonucu gözlemlenen analjezik ve anti-inflamatuvar etkinliğe voltaj kapılı K_{v7} tip K^+ kanallarının katkısı en yüksek ve uzun süreli etkinin gözlemlendiği 20 mg/kg Avenantramid-C öncesinde *i.p.* olarak uygulanan 5 mg/kg spesifik kanal inhibitörü XE-991 kullanılarak bakılmıştır. Sonuçta Avenantramid-C'nin K_{v7} tip K^+ kanallarının aktivasyonu üzerinden santral ve periferik seviyede analjezik ve anti-inflamatuvar etkili olduğu ile ilişkili prelinik veriler elde edilmiştir.

6.3 Öneriler

Elde edilen bu prelinik veriler ışığında Avenantramid-C klinik çalışmalara temel teşkil edebilecek nitelikte bir aday olarak görülmektedir. Farklı ağrı modelleri (nöropatik, visseral, kronik vs.) üzerinde etkilerinin incelenmesi, bu maddenin etki spektrumunu

geniřletmek açısından deęerlendirilebilir. Anti-inflamatuvar potansiyeli ile birlikte dūřūnūldūęūnde, NSAİİ'lerin neden olduęu gastrointestinal ve dięer önemli yan etkilere sahip olmadan, alternatif bir anti-inflamatuvar ve analjezik ajan geliřtirme ihtimali sunmaktadır. Tūm bu veriler birlikte deęerlendirildięinde, Avenantramid C hem aęrı hem inflamasyon tedavisinde, özellikle de NSAİİ'lere alternatif olarak geliřtirilmesi ynūnde umut vaat eden bir adaydır. Ancak ilacın klinik etkinlięinin ve gūvenlięinin tam olarak deęerlendirilebilmesi için daha geniř kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* alıřmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKÇA

- Abd-Elseyed, A., Jackson, M., Gu, S. L., Fiala, K., Gu, J. (2019). Neuropathic pain and K_{v7} voltage-gated potassium channels: The potential role of K_{v7} activators in the treatment of neuropathic pain. *Molecular Pain*, 15. doi:10.1177/1744806919864256
- Alfaro, R. A., Davis, D. D. (2023). Diclofenac. StatPearls. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/>
- Ali, M. S., Nasrin, M., Dash, P. R. (2015). Evaluation of analgesic and CNS depressant activities of *Grewia paniculata* in Swiss albino mice. *American Journal of Food and Nutrition*, 3(1), 21–27. doi: 10.12691/ajfn-3-1-4
- Alorfi, N. M. (2023). Pharmacological methods of pain management: narrative review of medication used. *Int J Gen Med*, 31(16), 3247-3256. doi: 10.2147/IJGM.S419239
- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., Young, C. (2015). Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75(8):859-77. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z
- Alves, D., Duarte, I. (2002). Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyron. *Eur J Pharmacol*, 24;444(1-2):47-52. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01412-7
- Amdekar, S., Roy, P., Singh, V., Kumar, A., Singh, R., Sharma, P. (2012). Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* on carrageenan-induced paw edema in male Wistar rats. *International Journal of Inflammation*, 752015. <https://doi.org/10.1155/2012/752015>
- 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>.
- Aydın, O. N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 3(2): 37 – 48.
- Besson, J. M. (1999). The neurobiology of pain. *Lancet*, 8;353(9164):1610-5. doi: 10.1016/s0140-6736(99)01313-6
- Blackburn-Munro, G., & Jensen, B. S. (2003). The anticonvulsant retigabine attenuates hyperalgesia and allodynia in rat models of neuropathic and inflammatory pain. *European Journal of Pharmacology*, 460(2-3), 109–116. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02924-2

- Bonezzi, C., Fornasari, D., Cricelli, C., Magni, A., Ventriglia, G. (2020). Not all pain is created equal: Basic definitions and diagnostic work-up. *Pain and Therapy*, 9(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00217-w>
- Botting, R. M. (2000). Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3?, *Clinical Infectious Diseases*, 31 (5), 202–210. <https://doi.org/10.1086/317520>
- Brohawn, S. G., del Mármol, J., MacKinnon, R. (2012). Crystal structure of the human K2P TRAAK, a lipid- and mechano-sensitive K⁺ ion channel. *Science*, 27;335(6067):436-41. doi: 10.1126/science.1213808
- Carrasquillo, Y., & Gereau, R. W. (2008). Pain sensitization. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and memory: A comprehensive reference* (Vol. 4, pp. 65–90). Academic Press.
- Chaiamnuay, S., Allison, J. J., Curtis, J. R. (2006). Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 63(19), 1837-1851. doi: 10.2146/ajhp050519
- Chapman, C. R., & Stillman, M. (1996). Pathological pain. In L. Kruger (Ed.), *Pain and touch* (pp. 315–342). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012426910-1/50009-1>
- Coutinho, A. E. ve Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*, 15;335(1), 2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14.
- Dehghan, B., Abolhasanzadeh, N., Shademan, B., & Nourazarian, A. (2024). Deciphering pain: Molecular mechanisms and neurochemical pathways—challenges and future opportunities. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1382555>
- D’Mello, R. ve Dickenson, A.H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Bj anaesthesia*, 101(1), 8-16. doi: 10.1093/bja/aen088
- Dhawal, H., Yang, E. J., Lee, S. et al. (2019). Avenanthramide C from germinated oats exhibits anti-allergic inflammatory effects in mast cells. *Sci Rep.*, 9, 6884. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43412-2>
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., Kalra, B.S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *J. Clin. Pharmacol*, 52(1), 6-17. doi: 10.1177/0091270010394852

- Di Meo, F., Valentino, A., Petillo, O., Peluso, G., Filosa, S., Crispi, S. (2020). Bioactive polyphenols and neuromodulation: molecular mechanisms in neurodegeneration. *Int J Mol Sci.*, 21(7):2564. doi:10.3390/ijms21072564
- Dias, D. A., Urban, S., Roessner, U. A. (2012). Historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2 (2), 303-336. doi:10.3390/metabo2020303
- Dib-Hajj, S. D., Black, J. A., Waxman, S. G. (2009). Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Medicine*, 10(7), 1260–1269. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00719.x>
- Du, X., Gamper, N. (2013). Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Curr Neuroparmacol*, 11(6), 621-40. doi: 10.2174/1570159X113119990042
- Dunne, F., O'Halloran, A., & Kelly, J. P. (2007). Development of a home cage locomotor tracking system capable of detecting the stimulant and sedative properties of drugs in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(7), 1456–1463. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.023
- Dzoyem, J. P., McGaw, L. J., Kuete, V., Bakowsky, U. (2017). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of African medicinal spices and vegetables. In V. Kuete (Ed.), *Medicinal spices and vegetables from Africa* (pp. 239–270). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00009-1>
- Eddy, N.B., Leimback, D. (1953). Synthetic analgesics II. dithienylbutenyl and dithienylbutylamines, *J Pharmacol Exp Ther.*, 107, 385-393.
- El Amir, Y. O., Omar, W., Khabrani, A. Y., Jahfali, A. E., Alhakami, S. M., Dobab, N. M. (2019). Protective effect of avenanthramides against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Advanced Veterinary And Animal Research*, 6(4), 521. doi: 10.5455/javar.2019.f377
- Eti-Aslan, F. ve Cınar, F. (2023). Prevalence of pain in adult population in Türkiye. *Ağrı*, 35(2):83-95. doi: [10.14744/agri.2022.26086](https://doi.org/10.14744/agri.2022.26086)
- Finnerup, N. B. (2019). Nonnarcotic methods of pain management. *New England Journal of Medicine*, 380, 2440 – 2448. doi: 10.1056/NEJMr1807061

- Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019
- Fong, A. ve Schug, S. A. (2014). Pathophysiology of pain: a practical primer. *Plast Reconstr Surg*, 134 (4S-2), 8S-14S. doi: 10.1097/PRS.00000000000000682
- Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, 26(7), 1715–1731. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301>
- Garland, E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*, 39(3), 561-71. doi: 10.1016/j.pop.2012.06.013
- Gawade, S. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(4), 348. doi: 10.4103/0976-500X.103699
- Ghlichloo, I. ve Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- Goldberg, D.S. ve McGee, S.J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11- 770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>
- Gunji, V., & Ganapaty, S. E. R. U. (2020). Anti-inflammatory and analgesic effects of *limnophila repens* (Benth.). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(3), 329.
- Guo, W., Wise, M. L., Collins, F. W., Meydani, M. (2008). Avenanthramides, polyphenols from oats, inhibit IL-1 β -induced NF- κ B activation in endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(3), 415-429. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.036
- Gurnani, N., Mehta, D., Gupta, M., Mehta, B.K. (2014). Natural products: Source of potential drugs. *Afr J Basic Appl Sci.*, 6, 171-186. doi: 10.5829/idosi.ajbas.2014.6.6.21983
- Güneş-Bayır, A., Aksoy, A. N., Koçyiğit, A. (2019). The importance of polyphenols as functional food in health. *Bezmialem Science*, 7 (2), 157-63. doi: [10.14235/bas.galenos.2018.2486](https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2018.2486)
- Hibino, H., Inanobe, A., Furutani, K., Murakami, S., Findlay, I., Kurachi, Y. (2010). Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev.*, 90(1), 291-366. doi: 10.1152/physrev.00021.2009

- Hussein, R. A., & El-Anssary, A. A. (2018). *Plants secondary metabolites: The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants* (Chapter 2). In P. Builders (Ed.), *Herbal medicine* (pp. 1–24). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.76139
- Institute of Medicine (US) Committee on Pain. (1987). *The anatomy and physiology of pain*. In M. Osterweis, A. Kleinman, D. Mechanic (Eds.), *Pain and disability: Clinical, behavioral, and public policy perspectives* (Chapter 7). Washington, DC: National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
- International Association for the Study of Pain. (2011). *Pain terminology*. International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (Erişim tarihi: 19.05.2025)
- International Association for the Study of Pain. (2012). *Unrelieved pain is a major global healthcare problem*. <https://iaspfiles.s3.amazonaws.com/production/public/2021/R2PRfactsheet.pdf> (Erişim tarihi: 28.11.2024)
- Inturrisi, C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain*, 18(4), 3-13. doi: 10.1097/00002508-200207001-00002
- Jahromi, B., Pirvulescu, I., Candido, K. D., Knezevic, N. N. (2021). Herbal medicine for pain management: efficacy and drug interactions. *Pharmaceutics*, 11;13(2):251. doi: 10.3390/pharmaceutics13020251
- Jaiswal, S.R., Sontakke, S.D. (2012). Experimental evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of simvastatin and atorvastatin. *Indian J Pharmacol.*, 44(4):475-9. doi: 10.4103/0253-7613.99311
- Kang, C., Shin, W. S., Yeo, D., Lim, W., Zhang, T., Ji, L. L. (2018). Anti-inflammatory effect of avenanthramides via NF-κB pathways in C2C12 skeletal muscle cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 117, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.020>
- Karcz, M., Abd-Elsayed, A., Chakravarthy, K., Aman, M. M., Strand, N., Malinowski, M. N., Latif, U., Dickerson, D., Suvar, T., Lubenow, T., Peskin, E., D’Souza, R., Cornidez, E., Dudas, A., Lam, C., Farrell, M. II, Sim, G. Y., Sebai, M., Garcia, R., ... Deer, T. (2024). Pathophysiology of pain and mechanisms of neuromodulation: A narrative review (A Neuron Project). *Journal of Pain Research*, 17, 3757–3790.

- Kasahara, Y., Hikino, H., Tsurufiji, S., Wanatabe, M., Ohuchi, K. (1985). Anti inflammatory actions of ephedrine in acute inflammations, *Planta Med.*, 51, 325- 331. doi: 10.1055/s-2007-969503
- King, C. H. ve Scherer, S. S. (2012). Kv7.5 is the primary Kv7 subunit expressed in C-fibers. *J Comp Neurol*, 15;520(9),1940-50. doi: 10.1002/cne.23019
- Koenig, R., Dickman, J. R., Kang, C., Zhang, T., Chu, Y.F., Ji, L.L. (2014). Avenanthramide supplementation attenuates exercise-induced inflammation in postmenopausal women. *Nutr J.*, 13, 21. doi: 10.1186/1475-2891-13-21
- Koparde, A. A., Doijad, R. C., & Magdum, C. S. (2019). Natural products in drug discovery. In S. Perveen & A. Al-Taweel (Eds.), *Pharmacognosy - Medicinal plants* (Chapter 14). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.82860
- Kuru, T., Yeldan, İ., Zengin, A., Kostanoğlu, A., Tekeoğlu, A., Analay-Akbaba, Y., Tarakçı, D. (2011). Erişkinlerde ağrı ve farklı ağrı tedavilerinin prevalansı. *Ağrı*, 23(1), 22-27. doi: [10.5505/agri.2011.40412](https://doi.org/10.5505/agri.2011.40412)
- Lampl, C., Likar, R. (2014). Metamizol: wirkmechanismen, interaktionen und agranulozytoserisiko. *Schmerz*, 28, 584-590 <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1490-7>
- Langford, D. J., & Mogil, J. S. (2008). Pain testing in the laboratory mouse. In R. E. Fish, M. J. Brown, P. J. Danneman, & A. Z. Karas (Eds.), *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (2nd ed., pp. 549–560). Academic Press.
- Lattanzio, V. (2013). Phenolic compounds: Introduction. In K. G. Ramawat & J. M. Mérillon (Eds.), *Natural products: Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes* (pp. 1543–1580). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_57
- Lin, Y.-F. (2023). The endocannabinoids and potassium channels—An updated narrative. In V. B. Patel, V. R. Preedy, & C. R. Martin (Eds.), *Neurobiology and physiology of the endocannabinoid system* (pp. 107–121). Academic Press.
- Linley, J.E., Pettinger, L., Huang, D., Gamper, N. (2012). M channel enhancers and physiological M channel block. *J Physiol*, 590, 793–807. <https://doi.org/10.2174/157015912803217387>
- Linley, J.E., Rose, K., Patil, M., Robertson, B., Akopian, A. N., Gamper, N. (2008). Inhibition of M current in sensory neurons by exogenous proteases: A signaling pathway mediating

- inflammatory nociception. *Journal of Neuroscience*, 28(44), 11240–11249. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2297-08.2008>
- Linley, J.E., Rose, K., Ooi, L. et al. (2010). Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*, 459, 657-669. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0784-6>
- 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). doi: 10.21037/dmr-21-100
- Luca, S. V., Macovei, I., Bujor, A., Miron, A., Skalicka-Woźniak K., Aprotosoiaie A. C., Trifan, A. (2019). Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60:4, 626-659. doi: 10.1080/10408398.2018.1546669
- Lynch, J. J., Castagné, V., Moser, P. C., & Mittelstadt, S. W. (2011). Comparison of methods for the assessment of locomotor activity in rodent safety pharmacology studies. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 64(1), 74–80. doi: 10.1016/j.vascn.2011.03.003
- Marazioti, A., Spyraiki, C., Thermos, K. (2009). GABA antagonists reverse the somatostatin dependent attenuation of rat locomotor activity. *Neuropeptides*, 43(3), 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.04.001>
- Maroon, J. C., Bost, J. W., Maroon, A. (2010). Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surg Neurol Int.*, 13;1:80. doi: 10.4103/2152-7806.73804
- McEntire, D. M., Kirkpatrick, D. R., Dueck, N. P., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Nelson, T. J., Reisbig, M. D., & Agrawal, D. K. (2016). Pain transduction: A pharmacologic perspective. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(8), 1069–1080. doi: 10.1080/17512433.2016.1183481
- McHugh, J.M., McHugh, W.B. (2000). Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. *AACN Clin Issues*, 11(2):168-78. doi: 10.1097/00044067-200005000-00003
- Melzack, R. ve Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 19, 150(3699), 971-9. doi: 10.1126/science.150.3699.971

- Meydani, M. (2009). Potential health benefits of avenanthramides of oats. *Nutrition Reviews*, 67(12), 731-735. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00256.x>
- Minatel, I. O., Borges, C. V., Ferreira, M. I., Gomez, H. A. G., Chen, C.-Y. O., & Lima, G. P. P. (2017). *Phenolic compounds: Functional properties, impact of processing and bioavailability*. InTech. <https://doi.org/10.5772/66368>
- Mushtaq, S., Abbasi, B. H., Uzair, B., Abbasi, R. (2018). Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. *Excli journal*, 17, 420-451. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1174>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2020). *Opioids, opioid antagonists*. In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548171/>
- National Research Council (US) Committee. (2009). *Mechanisms of pain*. In *Recognition and alleviation of pain in laboratory animals* (Chapter 2). Washington, DC: National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32659/>
- Nicholson, B. (2006). Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care*, 12(9), 256-62.
- Ocaña, M., Cendán, C. M., Cobos, E. J., Entrena, J. M., Baeyens, J. M. (2004). Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *European Journal of Pharmacology*, 500 (1-3), 203-219. doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.026
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., & Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of MDMA (“ecstasy”) in female rats. *Physiology & Behavior*, 86(4), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.043>
- Pandey, K.B., Rizvi, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5), 270-278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
- Patel, P.K., Jyoti, S. Chandel, S.S. (2017). A detailed review on nociceptive models for the screening of analgesic activity in experimental animals. *International Journal of Neurologic Physical Therapy*, 2(6), 44–50. <https://doi.org/10.11648/j.ijnpt.20160206.11>
- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, S.N., Belemkar, S., Surana, S.J., Ojha, S., Patil, C.R. (2019). Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *Int J Mol Sci.*, 5;20(18):4367. doi: 10.3390/ijms20184367

- Perrelli, A., Goitre, L., Salzano, A. M., Moglia, A., Scaloni, A., & Retta, S. (2018). Biological activities, health benefits, and therapeutic properties of avenanthramides: From skin protection to prevention and treatment of cerebrovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, Article 6015351.
- Petrenko, A. B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K. (2003). The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*, 97(4), 1108-1116. doi: 10.1213/01.ANE.0000081061
- Phillips, W. J. ve Currier, B. L. (2004). Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12(4), 221-233. doi: 10.5435/00124635-200407000-00003
- Porsolt, R.D., Lemaire, M., Dürmüller, N. & Roux, S. (2002). New perspectives in CNS safety pharmacology. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 16: 197-207. DOI: 10.1046/j.1472-8206.2002.00061.x
- Physiopedia contributors. (2022, April 18). Pain descending pathways. *Physiopedia*. https://www.physio-pedia.com/Pain_Descending_Pathways#cite_note-1 (Erişim tarihi: 19.05.2025)
- Queremel-Milani, D. A., & Davis, D. D. (2024). Pain management medications. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>
- Rasouli, H., Farzaei M. H., Khodarahmi, R. (2017). Polyphenols and their benefits: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(2), 1700-1741. doi: 10.1080/10942912.2017.1354017
- Reddy, K.S., Naidu, M.U., Rani, P.U., Rao, T.R. (2012). Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *J Res Med Sci*.;17(6):587-95.
- Robbins, J. (2001). KCNQ potassium channels: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics*, 90(1), 1-19. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00116-4](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00116-4)
- Sabbadini, M. ve Yost, C. S. (2009). Molecular biology of background K⁺ channels: insights from K2p knockout mice. *Journal of Molecular Biology*, 385(5), 1331-1344. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.11.048>

- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2008). Pain, pain, go away: Antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*, 5(12), 16–19.
- Sarkhel, S. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activities of Quillaja saponaria Mol. saponin extract in mice. *Toxicology reports*, 3, 1-3.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.11.006>
- Schauss, A. G. (2013). Polyphenols and inflammation. In R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Bioactive food as dietary interventions for arthritis and related inflammatory diseases* (pp. 379–392). Academic Press (San Diego).
- Schmauss, C., Yaksh, T.L. (1984). In vivo studies on spinal receptor systems mediating antinociception II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.*, 228, 1-12.
- Schug, S. A., Daly, H. C. S., & Stannard, K. J. D. (2011). Pathophysiology of pain. In R. Fitzridge & M. Thompson (Eds.), *Mechanisms of vascular disease: A reference book for vascular specialists* (Chap. 20). University of Adelaide Press.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534269/>
- Schwarz, J. R., Glassmeier, G., Cooper, E. C., Kao, T. C., Nodera, H., Tabuena, D., Kaji, R., & Bostock, H. (2006). KCNQ channels mediate IKs, a slow K⁺ current regulating excitability in the rat node of Ranvier. *The Journal of Physiology*, 573(1), 17–34.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.106815>
- Sheiner, L.B, and Beal, S.L. (1981). Some Suggestions for Measuring Predictive Performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 9, 503-512.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01060893>
- Sinha, D. (2019). Pharmacological importance of polyphenols: a review. *International Research Journal of Pharmacy*, 10 (9), 13-23. doi:10.7897/2230-8407.1009255
- Soares, C. L. R., Wilairatana, P., Silva, L. R., Moreira, P. S., Barbosa, N. M. M. V., da Silva, P. R., Coutinho, H. D. M., de Menezes, I. R. A., & Felipe, C. F. B. (2023). Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168:115764. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115764

- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery* (Oxford), 27(12), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2009.10.013>
- Sur, R., Nigam, A., Grote, D., Liebel, F., Southall, M.D. (2008). Avenanthramides, polyphenols from oats, exhibit anti-inflammatory and anti-itch activity. *Arch Dermatol Res.*, 300(10), 569-74. doi: 10.1007/s00403-008-0858-x. Epub 2008 May 7.
- Şentürk, İ. A. (2018) Ağrı Değerlendirilmesi: Tipleri Ve Mekanizmaları. *Mrr.* 1(3):78-81.
- Tomidis-Chatzimanouil, M.K., Goppelt, I., Zeissig, Y., Sachs, U.J., Laass, M.W. (2023). Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): a mini review. *Mol Cell Pediatr*, 10(1):6. doi: 10.1186/s40348-023-00160-8
- Trachsel, L. A., Munakomi, S., Cascella, M. (2023). Pain theory. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK545194/>
- 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., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J. W. 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. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
- Tripathi, V., Singh, A., Tashfeen, M. A. (2018). Avenanthramides of oats: Medicinal importance and future perspectives. *Pharmacognosy Reviews*, 12 (23), 66-71. doi:10.4103/phrev.phrev_34_17
- Tsantoulas, C. ve McMahon, S. B. (2014). Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*, 37(3):146-58. doi: 10.1016/j.tins.2013.12.002
- Veeresham, C. (2012). Natural products derived from plants as a source of drugs. *J Adv Pharm Technol Res*, 3 (4), 200-201. doi:10.4103/2231-4040.104709
- Vrinten D.H., Gispen, W.H., Kalkman, C.J., Adan, R.A. (2003) Interaction between the spinal melanocortin and opioid systems in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*, 99(2):449-54. doi: 10.1097/00000542-200308000-00028
- Vyvey, M. (2010). Steroids as pain relief adjuvants. *Canadian Family Physician*, 56(12), 1295-7, e415.

- Walters, E. T., Williams, A. C. C. (2019). Evolution of mechanisms and behaviour important for pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 374 (1785):20190275. doi: 10.1098/rstb.2019.0275
- Wang, C., Eskiw, C.H. (2019). Cytoprotective effects of Avenanthramide C against oxidative and inflammatory stress in normal human dermal fibroblasts. *Sci Rep*, 9, 2932. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39244-9>
- Wang, P., Chen, H., Zhu, Y., McBride, J., Fu, J., Sang, S. (2015). Oat avenanthramide-C (2c) is biotransformed by mice and the human microbiota into bioactive metabolites. *J Nutr*, 145(2), 239-45. doi: 10.3945/jn.114.206508
- Weaver, A. K., Bomben, V. C., Sontheimer, H. (2006). Expression and function of calcium-activated potassium channels in human glioma cells. *Glia*, 15;54(3), 223-33. doi: 10.1002/glia.20364.
- Wei, S.-Q., Tao, Z.-Y., Xue, Y., & Cao, D.-Y. (2019). Peripheral sensitization. In H. Turker, L. G. Benavides, G. R. Gallardo, & M. M. Del Villar (Eds.), *Peripheral nerve disorders and treatment* (Chap. 8). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90319>
- Wiedmann, F., Frey, N., Schmidt, C. (2021). Two-pore-domain potassium (K_{2p}-) channels: cardiac expression patterns and disease-specific remodelling processes. *Cells*, 10(11), 2914. doi: 10.3390/cells10112914
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain?, *J Clin Invest*, 1; 120(11), 3742-3744. Published online doi: 10.1172/JCI45178
- Wu, Z., Li, L., Xie, F., Du, J., Zuo, Y., Frost, J. A., ... & Yang, Q. (2017). Activation of KCNQ channels suppresses spontaneous activity in dorsal root ganglion neurons and reduces chronic pain after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(6), 1260-1270. doi: 10.1089/neu.2016.4789
- Yanagida, F. ve Strichartz, G. R. (2007). Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*, (177), 95-127. doi: 10.1007/978-3-540-33823-9_4
- Yeşilada, E., Küpeli, E. (2002). Berberis crataegina DC. root exhibits potent anti inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats, *J. Ethnopharmacol.*, 79, 237-248. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00387-7

- Yordi, E. G., Pérez, E. M., Matos, M. J., Villares, E. U. (2012). Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence. J. Bouayed (Ed.), *Nutrition, well-being and health*, (chapter 2). doi: 10.5772/29471
- Zheng, Q., Fang, D., Liu, M., Cai, J., Wan, Y., Han, J. S., Xing, G. G. (2013). Suppression of KCNQ/M (KV7) potassium channels in dorsal root ganglion neurons contributes to the development of bone cancer pain in a rat model. *Pain*, 154(3), 434-448. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.005



EKLER

EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi

T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ			
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU			
Toplantı No: 3 Dosya Kayıt No: 22-05 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Avenantramid C uygulamasının olası antinöseptif ve anti-inflamatuar etkinliğinde K+ kanal aktivasyonunun değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Arş.Gör.Dr.Feyza ALYU ALTINOK Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr.İlana ARSLAN, Doç. Dr.Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN, Ecz.Biher ERDOĞMUŞ, Ecz.Ahmed Hasan	
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c/Erkek/248	
DEĞERLENDİRİLEN BELGE		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
KARAR BİLGİLERİ		Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Arş.Gör.Dr.Feyza ALYU ALTINOK'un araştırma yürütücüsü olduğu 22-05 dosya kayıt no'lu ve "Avenantramid C uygulamasının olası antinöseptif ve anti-inflamatuar etkinliğinde K+ kanal aktivasyonunun değerlendirilmesi" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir. KARAR NO: 2022-05 KARAR TARİHİ: 09.03.2022	
ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy.Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
		☐ Katıldı ☐ Katılmadı	

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bihter ERDOĞAN

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri:

- 2017-2025 Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora, Farmakoloji Ana Bilim Dalı
- 2009-2014: Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lisans

Bilimsel Faaliyetleri (Kongre, Sempozyum, Çalıştay vb.):

- Bihter Erdoğan, Feyza Alyu Altınok, Rana Arslan, Nurcan Bektaş. 2024. An Investigation on Possible Analgesic Effects of Avenanthramide-C . MESMAP – 10 Abstracts & Proceedings Book 25-27 April 2024, İstanbul-Türkiye

Görev Aldığı Projeler:

- Anadolu Üniversitesi Genel Araştırma Projesi. Proje No: 2211S207., Avenanthramid-C uygulamasının olası antinösetif ve anti-inflamatuvar etkinliğinde K⁺ kanal aktivasyonunun değerlendirilmesi., Araştırmacı, (1 Haziran 2022-Devam ediyor)

Ödülleri:

- Erciyes Üniversitesi dönem üçüncülüğü ödülü, 2014, Türkiye

Katılan Kurslar ve Eğitim Programları:

- ERASMUS- University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences- Brno, Czech Republic, 2012
- Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) Deney Hayvanı Kullanımı Sertifika Eğitim programı, Bursa, Kasım 2020