



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİDE NÖROPATİK AĞRI
DUYARLILIĞI VE GELİŞİM
MEKANİZMASININ
ABSANS EPİLEPTİK WAG/RİJ SIÇANLARDA
PERİFERAL SİNİR HASARIYLA
TETİKLENEN MODELDE İNCELENMESİ**

Asiye MALKOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİDE NÖROPATİK AĞRI
DUYARLILIĞI VE GELİŞİM
MEKANİZMASININ
ABSANS EPİLEPTİK WAG/RİJ SIÇANLARDA
PERİFERAL SİNİR HASARIYLA
TETİKLENEN MODELDE İNCELENMESİ**

Asiye MALKOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2020

ONAY

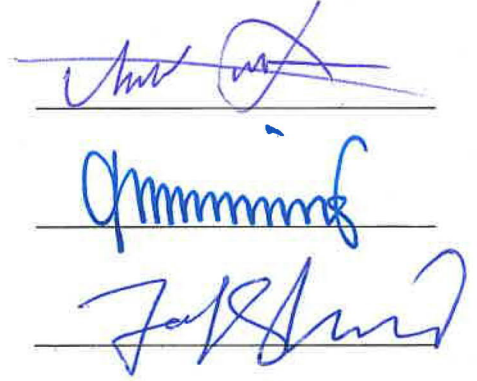
Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Asiye MALKOÇ'un hazırladığı "Epilepside Nöropatik Ağrı Duyarlılığı ve Gelişim Mekanizmasının Absans Epileptik WAG/Rij Sıçanlarda Periferik Sinir Hasarıyla Tetiklenen Modelde İncelenmesi" başlıklı çalışma Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/03/2020

Prof. Dr. Ahmet AYAR
(Danışman)

Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE

Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŞAHİN



Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne 24/01/2020 tarihinde teslim edilen bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2020 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY
Enstitü Müdürü

BEYAN

Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağılı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

13.01.2020

Asiye MALKOÇ

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve akademik yönden tez çalışmamı gerçekleymesinde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yolumu aydınlatan danışman hocam sayın Prof. Dr. Ahmet AYAR’a, eğitim sürecim boyunca gelişimimde büyük katkı ve emekleri olan hocalarım Doç. Dr. Mukadder OKUYAN, Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KALKAN’a, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bölüm arkadaşlarıma, beni sonsuz destekleyen ve her zaman yanımda olan babam Arslan MALKOÇ, annem Müşkan MALKOÇ, kardeşlerim Zeynep Betül MALKOÇ ve Zülal Zehra MALKOÇ’a en içten teşekkürlerimi ve minnet duygularımı sunmaktan mutluluk duyarım.

Asiye MALKOÇ

Bu yüksek lisans tezi çalışması 1001- TÜBİTAK-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programınca 214S206 numaralı ve “Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak in Vivo ve in Vitro incelenmesi” başlıklı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xii
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	xiii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Geçmişten Günümüze Ağrı Kavramı	3
2.2. Ağrı Teorileri	5
2.2.1. Yoğunluk Teorisi	5
2.2.2. Spesifite (Özgüllük) Teorisi	5
2.2.3. Patern Teorisi	6
2.2.4. Kapı Kontrol Teorisi	6
2.3. Ağrının Rolü	8
2.4. Ağrının Sınıflandırılması	8
2.4.1. Ağrının Süresine Göre	8
2.4.1.1. Akut Ağrı	8
2.4.1.2. Kronik Ağrı	8
2.4.2. Ağrının Kaynaklandığı Bölgeye Göre	10
2.4.2.1. Somatik Ağrı	10
2.4.2.2. Visseral Ağrı	10
2.4.2.3. Sempatik Ağrı	10
2.4.3. Ağrının Mekanizmasına Göre	11

2.4.3.1. Nosisseptif Ağrı	11
2.4.3.2. Deafferantasyon Ağrısı	11
2.4.3.3. Psikosomatik Ağrı	11
2.4.3.4. Nöropatik Ağrı	11
2.5. Ağrının Algılanma Aşamaları	12
2.5.1. Nosisepsiyon	12
2.5.2. Nosisseptörler	13
2.5.3. Periferik Afferent Sinirler	13
2.5.4. Spinal Korddaki Ağrıyla İlişkili Nöronlar	15
2.5.5. Ağrının Taşınmasıyla İlişkili Yolaklar	17
2.6. Nöropatik Ağrının Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	18
2.7. Nöropatik Ağrının Patofizyolojisi	20
2.7.1. Anormal Ektopik Uyarılma	21
2.7.2. Nosisseptörlerde Sensitizasyon ve İlişkili Reseptörler	22
2.7.2.1. TRPV1 Kanalları	23
2.7.2.2. İnterlökin-1 Beta	24
2.7.2.3. NMDA Reseptör	24
2.7.2.4. Nörokinin 1	25
2.7.3. Santral Sensitizasyon	26
2.7.4. Disinhibisyon	27
2.8. Ağrının Taşınması ve Modülasyonu ile İlişkili Supraspinal Yapılar	27
2.8.1. Talamus	27
2.8.2. Rostral Ventromedial Medulla- Periaquaduktal Gri Cevher Sistemi	28
2.8.3. Anterior Singulat Korteks	30
2.9. Siyatik Sinir	31
2.10. Epilepsi	32
2.10.1 Absans Epilepsi	32
2.10.2. T tipi Ca^{+2} Kanalları	34
2.10.3. Değişmiş GABA Fonksiyonları	35
2.10.4. Kolinerjik Sistemdeki Bozulmalar	35
2.10.5. Absans Epilepsi İçin Hayvan Modelleri	35
2.11. Deney Hayvanlarında Nöropatik Ağrı Tetikleme Modelleri	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39

3.1. Deney Hayvanları	39
3.1.1. Hayvanların Seçimi ve Deneye Adaptasyonu	39
3.2. Davranışsal Ağrı Testleri	40
3.2.1. Termal Plantar Test	41
3.2.2. von Frey Testi	42
3.3. Cerrahi Protokoller	42
3.3.1. Nöropatik Ağrı Tetikleme Protokolü	42
3.3.2. Sham Protokolü	44
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Metodu ile Gen Miktarlarının Belirlenmesi	44
3.5. İstatistiksel Yöntem	45
4. BULGULAR	46
4.1. Davranışsal Ağrı Testleri	46
4.1.1. Kontrol Wistar ve Epileptik WAG/Rij Sıçanlarda Siyatik Sinire Kronik Konstriksiyon Hasarı Yoluyla Oluşturulan Nöropatik Ağrının Karşılaştırmalı İncelenmesi	46
4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi	48
4.2.1. Deney Gruplarının Anterior Singulat Korteks Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	48
4.2.2. Deney Gruplarının Retiküler Talamik Nükleus Dokularının Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	49
4.2.3. Deney Gruplarının Periaquaduktal Gri Cevher Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	51
4.2.4. Deney Gruplarının Rostral Ventromedüller Medulla Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	52
4.2.5. Deney Gruplarının Dorsal Kök Gangliyon Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	53
4.2.6. Deney Gruplarının Trigeminal Gangliyon Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri	55
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR	62
EKLER	76
Ek 1. Etik Kurulu Onayı	77
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Jenaralize nöbetlerin Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (ILAE) önerisine göre sınıflandırılması	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Ağrı ile ilgili teorilerde uyaranlar ile primer afferent sinyalleşme arasındaki ilişkilerin tipik varsayımlarını gösteren diyagramlar	7
Şekil 2. Spinal dorsal boynuzun laminar organizasyonu	15
Şekil 3. İlk 3 laminadaki bazı dorsal boynuz nöronlarının sinaptik bağlantıları	17
Şekil 4. Nosisseptörlerin sensitizasyonu	23
Şekil 5. Ağrının inen kontrolünde görevli bazı yapılar	30
Şekil 6. WAG/Rij sıçanlardaki diken dalga deşarjlarının farklı yaşlardaki (5, 7 ve 9 aylık) gösterimi	37
Şekil 7. Deney hayvanlarında nöropatik ağrı tetikleme modelleri	38
Şekil 8. Deney grupları	39
Şekil 9. Erişkin WAG/Rij ve kontrol Wistar sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının termal uyarı ile tetiklenen ağrı latansı üzerine zaman bağımlı etkisi	46
Şekil 10. Sağlıklı kontrol Wistar ve epileptik nöbet geçiren ile geçirmeyen WAG/Rij sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının termal uyarıyla tetiklenen ağrı latansı üzerine postoperatif 15. gündeki etkisinin karşılaştırılması	47
Şekil 11. Sağlıklı kontrol Wistar ve epileptik nöbet geçiren erişkin WAG/Rij sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının mekanik uyarı ile tetiklenen ağrı latansı üzerine postoperatif 7. gündeki etkisinin karşılaştırması	48
Şekil 12. Anterior singulat korteks dokusunda TRPV1, NMDAR, NK1R ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri	49
Şekil 13. Retiküler talamik nükleus dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL1 beta mRNA ifade düzeyleri	51
Şekil 14. Periaquaduktal gri cevher dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri	52
Şekil 15. Rostral ventromedüller medulla dokusunda TRPV1, NMDAR, NK1R ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri	53

- Şekil 16.** Dorsal kök gangliyonu dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri 54
- Şekil 17.** Trigeminal gangliyon dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri 55



RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Sıçanların von Frey cihazına (mekanik ağrı ölçümü) adaptasyonu	40
Resim 2.	Termal plantar testin uygulanışı ve sıçanın uyarana karşı gösterdiği ağrı davranışı	41
Resim 3.	Sıçanların von Frey cihazında mekanik ağrı ölçümlerinin yapılması	42
Resim 4.	Siyatik sinirin cerrahi olarak açığa çıkarılması ve ligasyonun yapılması	43

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ACC	Anterior singulat korteks
AMPA	Alfa amino 3 hidroksi 5 metil 4 isoksazolpropionik asit
CGRP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
DADS	Doğuştan ağrıya duyarsızlık sendromu
DDD	Diken dalga deşarjı
DKG	Dorsal kök gangliyonu
EEG	Elektroensefalogram
GABA	Gama amino butirik asit
GAERS	Genetik Absans Epileptik Rat from Strasbourg
GAPDH	Gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz
IASP	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
IL-1 Beta	İnterlökin 1 beta
ILAE	Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik
KBAS	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
LTP	Uzun süreli potansiyasyon
MSS	Merkezi sinir sistemi
NGF	Sinir büyüme faktörü
NK1R	Nörokinin 1 reseptörü
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
PAG	Periaquaduktal gri cevher
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	Ribonükleik asit
RTN	Retiküler talamik nükleus
RVM	Rostral ventromedüller medulla
TG	Trigeminal gangliyon
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo/Rijswijk
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

Simgeler

A	Alfa
B	Beta

Dk	Dakika
Δ	Delta
$^{\circ}\text{C}$	Derece santigrat
Hz	Hertz
S	Saniye
Formüller	
Ca^{+2}	Kalsiyum
Mg^{+2}	Magnezyum
NO	Nitrik oksit



ÖZET

Epilepside Nöropatik Ağrı Duyarlılığı ve Gelişim Mekanizmasının Absans Epileptik WAG/Rij Sıçanlarda Periferik Sinir Hasarıyla Tetiklenen Modelde İncelenmesi

Ağrı sendromlarının epilepsi ile birlikteliği oldukça sık görülmektedir. Bu sendromlar arasında periferik ya da merkezi sinir sisteminde oluşan bir lezyon ya da hastalık sonucu açığa çıkan nöropatik ağrı da bulunmaktadır. Ayrıca sinir sistemindeki inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengenin hem epileptik hem de nöropatik ağrılı kişilerde bozulması; bu iki durumun altında bazı ortak mekanizmaların yatıyor olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Bu sorudan yola çıkarak gerçekleştirilen tezde, epilepsinin kronik bir ağrı durumu olan nöropatik ağrı modelinde ağrı duyarlılığını nasıl değiştirdiği ve bazı muhtemel gelişim mekanizmaları incelendi. Bu çalışma iki bölümden oluşmaktadır. İlk olarak, yaşa bağımlı başlangıçlı bir absans epilepsi modeli olan WAG/Rij ve onların ataları olan Wistar cinsi sıçanlarda nöropatik ağrı tetiklendi. Bunun için siyatik sinire kronik konstriksiyon zedelenme modeli kullanıldı. Ardından davranışsal ağrı testlerinden olan termal plantar test ve elektronik von Frey kullanılarak, nöropatik ağrının karakteristik fenomenlerinden olan hiperaljezi ve allodini değerlendirildi. İkinci kısımda ağrının üretildiği, taşındığı ve modüle edildiği duraklardan bazıları olan dorsal kök gangliyonu, trigeminal gangliyon, rostral ventromeduller medulla, retiküler talamik nükleus, periakvaduktal gri cevher ve anterior singulat korteksteki; transient reseptör potansiyeli vaniloid 1, N-metil D-aspartat, interlökin 1 beta ve nörokinin 1 reseptörlerine ait mRNA ifade seviyeleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon yöntemiyle incelendi.

Davranışsal ağrı deneylerinde siyatik sinir ligasyonunu takiben hem ısı hem de mekanik ağrı eşiği değerlerinde anlamlı düşüş tespit edildi. Bu ağrı duyarlılığı artışı sağlıklı Wistar ve WAG/Rij epileptik sıçanlarda uyumluydu. Moleküler analiz verileri, artmış ağrı duyarlılığı ile ideal bir uyum göstermedi.

Bu tez çalışmasının bulguları epilepside nöropatik ağrı geliştiğini göstermektedir. Ancak bulgular nöropatiye santral ya da periferik mekanizmaların hangisinin daha belirgin katkısı olduğunu açıklayamamakta olup, bu modelde her iki mekanizmanın da bu fenomene katkısı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, nöropatik ağrı, siyatik sinir hasarı, TRPV1

ABSTRACT

Investigation of Neuropathic Pain Sensitivity and Development Mechanism in Peripheral Nerve Damage-Induced Model in Absence Epileptic WAG/Rij Rats

The comorbidity of pain syndromes with epilepsy is very common. Neuropathic pain, caused by the disease or a lesion in the peripheral or central nervous system, is among these syndromes. Furthermore, the balance between inhibition and excitation in the nervous system is impaired in both, individuals with epilepsy and neuropathic pain. These raises the question that there may be some common mechanisms underlying these two conditions.

In this thesis, how epilepsy changes the pain sensitivity in a model of neuropathic pain, a chronic pain condition, and some possible developmental mechanisms are examined. This study consists of two parts. Firstly, neuropathic pain was triggered in WAG/Rij, an age-dependent onset absence epilepsy model, and Wistar rats, their healthy ancestors. Chronic constriction injury of the sciatic nerve for triggering model was used. Afterwards, hyperalgesia and allodynia were evaluated using thermal plantar test and electronic von Frey which are behavioral pain tests. Secondly, the expression levels of transient receptor potential vanilloid receptor 1, N-methyl D-aspartate, interleukin-1 beta and neurokinin 1 receptors were investigated by real-time polymerase chain reaction in dorsal root ganglion, trigeminal ganglion, rostral ventromedullar medulla, reticular thalamic nucleus, periaqueductal gray matter and anterior cingulate cortex where points are pain is produced, transported and modulated.

In behavioral pain protocol it was determined that, both in heat and mechanical stimulation, following sciatic nerve ligation the pain threshold was decreased. This increased pain sensitivity was evident in both healthy Wistar and epileptic WAG/Rij rats. The findings of molecular analysis was not ideally correlated with the behavioral increased pain sensitivity findings.

Results from this thesis study indicated that neuropathic pain develops in epilepsy. But, these findings fail to clarify whether central or peripheral mechanism contribute to this and it was concluded that both mechanisms could be contributing to this phenomenon in this model.

Key words: Epilepsy, neuropathic pain, sciatic nerve injury, TRPV1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın semptomu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (1). Genellikle arkasında tek bir sebep ve mekanizmadan ziyade birçok mekanizma bir arada bulunur. Nöropatik ağrıyı tetikleyen durum, periferik veya merkezi sinir sistemini ayrı ayrı etkileyebildiği gibi birlikte de etkileyebilir (2).

Altta yatan mekanizmanın oldukça karmaşık olması sebebiyle genellikle geleneksel analjeziklere ve standart dozlara iyi yanıt vermemektedir. Ancak epilepsi tedavisinde de yaygın olarak kullanılan karbamazepin, gabapentin ve pregabalin gibi antikonvülzanlar nöropatik ağrıya iyi yanıt vermektedirler (3, 4). Bunun sebebinin epilepsi ve nöropatik ağrının altında yatan bazı patofizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların benzer olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (4–6). Bilinen en eski nörolojik bozukluklardan birisi olan epilepside, çeşitli nöronal ve moleküler değişiklikler sonucunda eksitasyon ve inhibisyon arasındaki normal denge bozulur; dolayısıyla nöronların olağan dışı elektro-kimyasal deşarj yapması sonucu ortaya çıkan, tekrarlayıcı nöbetler gelişir. Bu şekilde normal bir nöronal ağ; anormal, spontan ve tekrarlayıcı nöbetlerin geliştiği hipereksitabl bir ağa dönüşür. Ayrıca nöropatik ağrı vakalarında spinal kordda gelişen wind up fenomeni ve uzun süreli potansiyasyon (long term potentiation: LTP) ile epilepsili kişilerin nöronlardaki kindling fenomeni, her ikisinde nöronal hipereksitabilite olması açısından benzerdirler (7, 8). Bununla birlikte epilepsiliyle komorbid olarak sıklıkla migren, fibromiyalji, nöropatik ağrı gibi ağrı sendromları görülür (9–11).

Nöropatik ağrının deney hayvanlarında tetiklenmesinde kullanılan siyatik sinirin kronik konstriksiyonu ile zedelenmesi modeli, geliştirilen/kullanılan ilk parsiyel siyatik sinir zedelenmesi modelidir (12). Siyatik sinire yerleştirilen ligatürlerin irritasyon ve enflamasyona yol açması; hasarını takiben sinir sisteminin yapısal ve uyarılabilirlik açısından plastisitesine sebep olur. Nöropatik ağrıya eşlik eden karakteristik fenomenlerden allodini ve hiperaljezi, sıçanların siyatik sinirlerinde uygulanan kronik konstriksiyon zedelenmesi işlemini takip eden 2-5. günde başlar ve takip eden 2-4 ay kadar sürer (13). Epilepsinin ağrı duyarlılığına nasıl etki ettiğini incelen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar da epilepsinin ağrı duyarlılığını artırabileceğine işaret etmektedir (14, 15).

Bu tez çalışmasında nöropatik ağrı modeli, genetik başlangıçlı absans epilepsi modeli olan WAG/Rij sıçanlar ve onların ataları olan Wistar sıçan gruplarına uygulanmıştır.

WAG/Rij sıçanlar yaşa bağımlı nöbet başlangıcı olan genetik bir modeldir. Nöbetler esnasındaki sıçan ve insanlardaki ortak davranışsal ve elektroensefalografik fenomenlerin eş zamanlı varlığı bu sıçanların geçerli bir model olmasını göstermektedir (16).

Fakat epilepsinin önemli bir kronik ağrı bozukluğu olan nöropatik ağrıyla beraber görülmesi durumunda ağrı duyarlılığını nasıl degistirdiğine ve bu değişimin altında hangi mekanizmaların yatabileceğine dair çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki bu eksiklikten yola çıkarak, epilepsinin kronik bir ağrı durumu olan nöropatik ağrı modelinde ağrı duyarlılığını nasıl değiştirdiğini ve arkasında olması muhtemel mekanizmalardan bazılarını bu tez çalışmasında incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geçmişten Günümüze Ağrı Kavramı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından akut veya potansiyel doku hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, duyuşsal ve duygusal hoşla gitmeyen deneyim olarak tanımlanan ağrı, çağlardan beri insanoğlunun hayatını zorlaştıran ve üzerinde en çok kafa yorulan kavramlardan biri olmuştur. Öyle ki hiçbir teknolojik ve bilimsel gelişmenin mevcut olmadığı dönemlerde bile ağrı hakkında pek çok farklı düşünceler ve uygulamalar vardı. Prehistorik dönemde ağrı bir çeşit ilahi cezalandırılma olarak görülmüş ve bu azaptan kurtulmak için çeşitli ayinler, ağrıları korkutup kaçırmak için çeşitli dövmeler, ejderha şeklinde heykelcikler, büyüler kullanılmış hatta gerektiğinde insan bile kurban edilmiştir.

Milattan önce 2000'li yıllarda Antik Mısır'da bulunan papiruslara göre ağrının yaralanmalara ve hastalıklara bağlı olabileceği biliniyor fakat altında yatan mekanizma mistik olaylarla açıklanıyordu. Kötü enerjinin burnun sol deliğinden ruha girip, damarlar aracılığıyla yayıldığı ve kalbe tutunup ağrıya yol açtığı düşünülüyordu. Bunun dışında Eski Hint Uygarlığı, Mezopotamya, Çin gibi diğer medeniyetlerde de benzer fikirler ve çok çeşitli ağrıyı dindirmeye yönelik uygulamalar vardı. M.Ö. 460-362'de Demokritus geliştirdiği atom teorisiyle ağrıyı açıklamaya çalışmış ve vücuttaki keskin parçacıkların, normal olanlarla çarpışması sonucu açığa çıktığını ileri sürmüştür. Hipokrat ise ağrıyı vücuttaki dengenin bozulmasına bağlamış ve ilk kez ağrı (algos) kelimesini kullanan kişi olmuştur.

Aristoteles tüm duyguların merkezinin kalp olduğunu savunup, ağrının da bir çeşit duygu olduğunu öne sürmüştür (M.Ö. 384–322). Aristo'dan yüzyıllar sonra İskenderiyeli hekimlerden Galen, hayvanlar üzerindeki deneyleri ve cerrah olarak gladyatörler üzerindeki deneyimlerine dayanarak; beyni duyguların yerleştiği organ olarak tanımlamış ve ağrıyı da burayla ilişkilendirmiştir (M.S 130–201).

İbn-i Sina ise ağrının diğer duylardan bağımsız ve farklı bir duyuyu olduğunu belirtip günümüzdeki sınıflandırmaya çok benzer bir şekilde ağrıyı sınıflandırmıştır (yanıcı, batıcı, kesici vb.) (MS. 980–1037) (17–19).

Ağrı ile ilgili Descartes tarafından ortaya atılan fikirler çığır açıcıdır. Ampüte ekstremiteye sahip olan kişiler üzerindeki gözlemler bu fikirlerin şekillenmesinde etkili olmuştur. Bu kişilerdeki günümüzde fantom ağrısı olarak tanımlanan ağrının, ampüte ekstremiteden değil, beyinden kaynaklı gerçek bir ağrı olduğunu, beyinde de ağrıyla ilişkili

bu yerin pineal bez olduğunu ileri sürmüştür. Hatta pineal bez için ‘ruhun yerleştiği yer’ demiştir. L’homme isimli eserinde de ağrının beyne bağlanan küçük liflerle iletildiğini yazmıştır. Descartes’ın fikirleri dönemin teknik imkânları ve yoğun kilise zihniyeti düşünüldüğünde oldukça farklı ve devrimcidir.

Ağrının nasıl oluştuğu fikri, Newton (1642–1727) ve Hartley’in (1705–1757) nöral iletilerin sinirler içinde titreşimler olduğu yönündeki önerileriyle değişmeye başlamıştır. Özellikle orta çağ sonrasında sinir sistemi anatomisine önem verilmesi ve gerekli teknik ekipmanların gelişmeye başlamasıyla birlikte yeniden tanımlanmaya başlanmıştır (20).

19. yüzyılda ise vücuttan omurilik ve beyine nasıl ve ne kadar farklı bilgi aktarıldığı ciddi olarak ele alınmıştır. 1811’de, İskoç bir doktor ve anatomist olan Bell, dorsal ve ventral spinal köklerin fonksiyonda farklılık gösterdiğini ayrıca ventral köklerin kas kasılmasının kontrolünden sorumlu olduğunu öne sürmüştür (21). Bell ayrıca duysal sinir liflerinin belli bir tipte bilgiyi alıp onu iletme konusunda özelleştğini belirtmiştir. Bu fikir daha sonra Müller (1840) tarafından geliştirilmiştir. Müller’in fikirleri öğrencisi DuBois-Reymond’un sinir impulslarının elektrokimyasal doğasının güncel tanımında etkili olmuştur.

Magendie’nin öğrencisi Schiff (1858), spinal kord lezyonlarının taktil ve ağrı bağımlı reaksiyonlarında kısmi ya da bağımsız kayıplara yol açabileceğini göstermiştir böylelikle İbn-i Sina’nın fikirleriyle paralel olarak ağrının bağımsız bir duyu olabileceğini öne sürmüştür. Sonrasında bu fikirler Brown Squard tarafından doğrulanmış ve geliştirilmiştir.

Fakat tüm araştırmacılar ağrının bağımsız bir duyu olduğunu kabul etmemişlerdir. Örneğin Erb ağrının anlaşılamaz ve yoğun uyarılar içerdiğinin altını çizmiş ve normal olarak diğer duysal deneyimlerle ilgili sinir yollarının kuvvetli aktivasyonu sonucu olarak oluşan ağrı fikrini ortaya koymuştur. Daha önceden farklı şekillerde de ortaya atılmış olmasına rağmen Erb in fikirleri bir ağrı teorisinin doğmasına sebep olmuştur. *Yoğunluk teorisi* olarak adlandırılan bu teori (1874), vücutta ağrı üreten spesifik bir organ yerine, normalde zayıf olduğunda ağrı yapmayan bir uyarının, sinirleri güçlü şekilde uyarmasıyla ağrı oluşturabileceği üzerinedir (17).

1884’te, Blix ve Goldscheider, kutanöz duyunun homojen olarak dağılmadığını yaptıkları deneylerle göstermişlerdir. Ciltteki ayrı ayrı noktalar küçük problemlerle mekanik olarak uyarıldığında soğuk, sıcak, basınç, ağrı gibi farklı duysal cevaplar oluşturmuştur. Maximillian von Frey 1890’lı yıllarda yaptığı deneylerle Blix ve Goldscheider’in çalışmalarını geliştirmiştir. Elin arkasındaki bölgeye deri hassasiyetini haritalamak amacıyla

bir sopa yerleştirilmiş çeşitli özelliklerde monofilamanlardan oluşan ve dokunma ile ağrı hissini oluşturmak için gerekli eşik değerini ölçen bir estetiometre türü geliştirmiştir (22).

Ağrı tarihindeki bir diğer önemli gelişme Edinger ve Bechterew tarafından hayvan ve insanlardaki lezyonlar aracılığıyla keşfedilen spinal çıkan yollara dair kanıtlar elde edilmesiyle gerçekleşmiştir.

Dejerine ve Roussy 1906'da, Head ve Holmes 1911'de talamusun ağrı algılanmasındaki rolünü göstermişlerdir.

20. yy'ın başında elektriksel sinyallerin kaydedilebilmesi, afferent lif aktivitesi ve duysal deneyimler arasında ilişkiyi açıklamak için olanak yaratmıştır. Bishop ve Gasser'in yaptığı araştırmalar zayıf miyelinli Aδ ve miyelinsiz C liflerin ağrı ve kaçınma tepkilerinde rol oynadığını, ayrıca periferik sinirlerin bileşik aksiyon potansiyelini tanımlamıştır (23).

2.2. Ağrı Teorileri

2.2.1. Yoğunluk Teorisi

İlk olarak Plato tarafından Timaeus'da M.Ö. 4. yüzyılda ağrı kavramı, başlıbaşına ayrı bir duysal deneyim olarak değil de normal bir duyunun alışlagelmiş yoğunlukta olmasıyla açığa çıkan bir his olarak tanımlanmıştır. Hem uyarının yoğunluğu hem de sumasyon ağrının en önemli belirteçlerindendir. Ardından Arthur Goldscheider teoriyi geliştirmiştir. Dorsal kolonlarıdaki yolakları dejenere olmuş sfilizli hastalarda, tekrarlayan taktıl uyaranların ağrıya sebep vermesinden yola çıkmıştır. Ağrının oluşması için eşik altı uyaranların dorsal kökte birleşip birikerek ağrı oluşturduğu sonucuna ulaşmıştır (24).

2.2.2. Spesifite (Özgüllük) Teorisi

Özgüllük teorisi ağrı için ortaya atılan ilk modern teorilerden olsada temelleri Descartes ve İbn-i Sina tarafından atılmıştır. Descartes'a göre ağrı beyinde algılanan dokunma ve diğer duyulardan ayrı özel bir duyudur. Beyinle deri arasında ağrıyı taşıyan yollar ya da tüpler vardır. Charles Bell 1811'de her biri ayrı çeşit bir duyuya cevap veren reseptörleri keşfetmiştir. Sonrasında Johannes Müller (1840), farklı tip uyaranları beyinin nasıl algılayabileceği ile ilgili bir kitap yayınlamıştır. Özgün reseptörlerin belirli bir uyarım enerjisine sahip olması gerektiğini ve sonsuz sayıda, spesifik liflerin her birinin ayrı bir duyu için bulunduğunu söylemiştir. Kiraz kokusu için ayrı, sıcaklık için ayrı, papatya için ayrı duyu bulunması gibi örnekler verilebilir (25). Ancak modern spesifite teorisini şekillendiren isim von Frey'dir. Frey 1895 yılında, ciltte sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularını

algılayan özel reseptörler olduğunu belirtmiş. İnsan deneklerin derilerinde ağrı noktaları bulunduğunu ve bu noktaların yüksek eşikli serbest sinir uçlarıyla ilişkili noktalar olduğunu öne sürmüştür (22).

2.2.3 Patern Teorisi

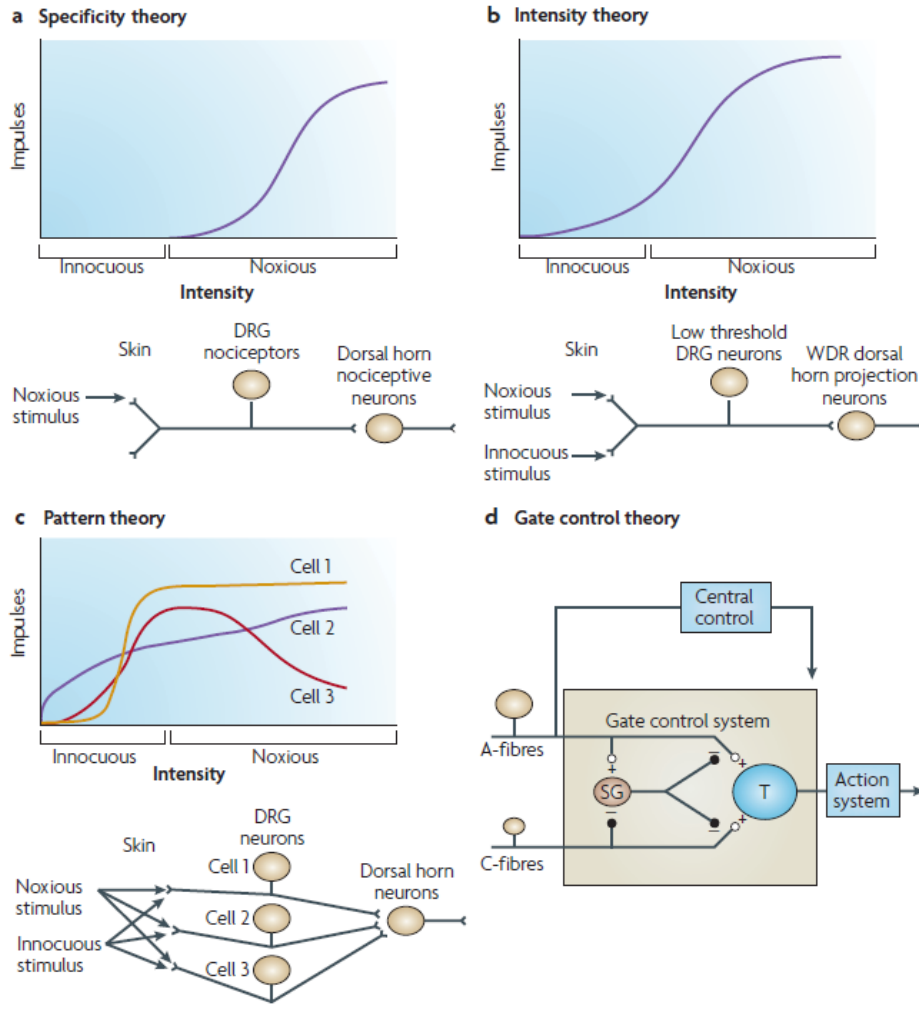
Bu teori özelleşmiş sinir sonlanmaları ve yoğunluk teorisini destekleyen gözlemlerin birçoğunu göz ardı etmiştir. Herhangi bir somestetik duyunun, ayrı ve belirli bir nöral ateşleme modeli ile oluşup; mekânsal ve zamansal profilinin olduğunu iddia eder. Sonuç olarak ağrı duyusunun son ve kritik belirleyicisinin uyarının süresi ve stimülusların toplamı olduğunu savunur (26).

2.2.4. Kapı Kontrol Teorisi

1965 yılında Ronald Melzack ve Charles Patrick' in ortaya attığı, spesifikite ve patern teorilerine karşı atılmış devrimci bir teoridir. Bu teoriye göre ağrı duyusunu taşıyan lifler spinal kordun *substansia gelatinosa* bölgesinde ve transmisyon bölgesinde sinapslar yaparlar (27). Deriye gelen bir uyarı medulla spinaliste ve beyinde modülasyona uğratılıp ağrının durdurulması için çaba gösterilir. Medulla spinaliste kapı olarak adlandırılan yapı olan *substantia gelatinosa* olup impulsun transmisyon hücrelerine iletilip ileilmeyeceğine karar verir. Bu bölgenin kontrolünde özellikle kalın çaplı lifler etkindir. Buradaki kapı fiziki bir yapı değildir. Bölge, beyne ulaşmaya çalışan ağrıya ilgili akımlar ve ağrıya ilgili olmayan akımları ayırt eden bir karar bölgesi olarak tanımlanabilir.

Ağrı duyusu dorsal kökten girip *substansia gelatinosa*daki (lamina 2) hücreleri inhibe ederken, T hücrelerini (lamina 5) uyarır; böylelikle ağrı duyusu üst merkezlere iletilmiş olur. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem *substantia gelatinosa*yı hem de transmisyon hücrelerini uyarır. Fakat uyarılan bölge, T hücrelerini kısa sürede inhibe etmiş olur. Kalın ve ince duyu nöronlarının aktivitesi arasındaki denge uyarının üst merkezlere iletilip ileilmeyeceğini belirler. Kalın liflerin uyarılmasıyla sinyal, spinal dorsal kolon ve dorsolateral yollardan (eş zamanlı olarak) yukarı çıkar. Medial lemniskal traktustan geçerek posterior talamusun ventrobazal nükleusuna oradan da merkezi kontrol bölgesine ulaşır uyarının cinsi, yeri, şiddeti hakkında bilgiler verir. Dolayısıyla bu sistem, merkezi alıcı bölgeleri harekete geçirerek daha önceki deneyimler, emosyonlar, algılama ve cevap gibi bilgilerle entegre olmasına aracılık eder. Bundan sonra, kortikal bilgiyi taşıyan efferent lifler spinal kapıyı ve daha tam aktive olmadan önce T hücrelerini etkileyebilir.

Kısacası kalın ve ince çaplı duyu nöronlarının aktivitesi arasındaki denge uyarının üst merkezlere iletilip ileilmeyeceğini belirler. Ayrıca kişinin psikolojik durumu, kültürel seviyesi, anksiyete ve heyecan gibi emosyonel durumlar da kapı kontrol mekanizmasını etkiler (28, 29) (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrı ile ilgili teorilerde uyarılar ile primer afferent sinyalleşme arasındaki ilişkilerin tipik varsayımlarını gösteren diyagramlar (Perl'den aynen alınmıştır, 17)

2.3. Ağrının Rolü

Ağrı, her ne kadar hoşla gitmeyen, acı verici bir deneyim de olsa çok önemli bir uyarıcı ve harekete geçiricidir. Bir çeşit öğretmen gibi kişinin zarar veren ya da verme potansiyeli olan durumlardan uzak durmasını sağlar. Vücutta bir şeyler ters gittiğinde uyarır; böylelikle kişi yardım almak için harekete geçebilir.

Ağrı duyusunun doğuştan yokluğu oldukça tehlikeli bir durumdur. İlk kez Dearborn tarafından Doğuştan Ağrıya Duyarsızlık Sendromu (DADS) ya da CIPA 1932 yılında tanımlanmıştır ve oldukça tehlikeli bir hastalıktır. Ağrı, soğuk ve sıcak hissini ileten liflerin orijin aldığı nöronlarda genetik mutasyon sonucu oluşur. Konjenital bir hastalık olduğu için hasta kendisine zarar verecek unsurları öğrenemez; dolayısıyla onlardan uzak durması gerektiğinin farkında bile olmaz. 5 farklı tipi olan bu hastalıkta hayat kalitesi oldukça düşüktür, erken yaşta ölüm oranları yüksektir. Bu sendrom ağrı duyusunun insan için hayati önem taşıdığına örnek olarak verilebilir.

2.4. Ağrının Sınıflandırılması

2.4.1. Ağrının Süresine Göre

2.4.1.1 Akut Ağrı

Akut bir hastalık ya da travmaya eşlik eden, kimyasal termal veya mekanik uyarılara verilen fizyolojik cevaba akut ağrı denir. Ani başlangıçlı, nosiseptif niteliktedir. Neden olan lezyonla ağrı arasında yer bakımından yakın bir ilişki vardır. Öte yandan, bazı koşullar altında, ağrı tehdidi, genel bir davranışsal uyarılmaya, bazı endokrin yanıtlara (kortikosteron salınımı vb) ve sempatik aktivasyona (kan basıncında ve kalp hızında artış vb) neden olabilir. Böylelikle daha büyük bir hasara sebep olabilecek durumlardan uzaklaşmak ve bu şekilde ağrıyı sonlandırmak için kişiyi harekete geçirir. Ağrılı uyarılarla temas sonucu kişinin elini çekme refleksini harekete geçirmesi, akut ağrının koruyucu fonksiyonuna örnektir (30). Genellikle akut ağrı batıcı, yanıcı, keskin olarak nitelendirilir, iyi lokalize edilebilir. A delta tipi sinir lifleriyle MSS'ne taşınır. Postoperatif, post travmatik ağrılar akut ağrıya örnek verilebilir

2.4.1.2 Kronik Ağrı

Kronik ağrı, normal bir iyileşmesi süresi geçmesine rağmen hala devam eden ve akut ağrının aksine uyarıcı işlevi olmayan nosiseptif nitelikte bir ağrıdır. Kişinin hayat kalitesini olumsuz etkiler ve tabloya depresyon, anksiyete, sosyal ve ekonomik problemler eklenebilir.

3-6 aydan uzun süren ağrılar genellikle kronik ağrı olarak tanımlanır. Akut ağrıda olduğu gibi iyi lokalize olamayan, hastalar tarafında sızlayıcı, yanıcı, zonklayıcı, mide bulandırıcı ağrı olarak tanımlanabilir. Kronik ağrı MSS' ne C lifleriyle taşınır. Dolayısıyla yavaş iletilen bir doğası vardır (31, 32).

Kronik ağrı, içinde birçok bileşeni içeren oldukça karmaşık bir sendromdur. İncelemeyi kolaylaştırmak ve daha sistematik hale getirmek için IASP kronik ağrı sınıflandırması geliştirmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ağrının önce etiyolojisi (kanser ağrısı gibi), ardından altta yatan patofizyolojik mekanizma (nöropatik ağrı gibi) ve en son algılanan vücut bölgesi (baş, karın ağrısı...) teşhis edilmesinde önceliklidir (33).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise 2018 yılında yayınladığı ICD-11'de (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-11) kronik ağrı sınıflandırması için 7 farklı kategori önermiştir.

1. Kronik primer ağrı: Bir ya da daha fazla anatomik bölgede, 3 aydan uzun bir süredir devam eden, sosyal hayata katılımı kısıtlayan ve emosyonel anlamda rahatsızlık yaratan ağrı çeşididir.
2. Kronik kanser ağrısı: Kanser kendisiyle ya da kanser tedavisi için kullanılan ajanlarla ilişkili ağrıdır. Viseral, kas iskelet sistemi ağrısı olarak tanımlanır.
3. Kronik post-travmatik ağrı: Cerrahi bir işlem ya da yanık da dahil herhangi bir travma sonrası oluşan ve en az 3 aydır devam eden ağrıdır. Enfeksiyon kaynaklı ya da daha önceden var olan ağrılar bu kategoriye dâhil değildir.
4. Kronik nöropatik ağrı: Deri, kas-iskelet sistemi ve viseral organların da dahil olduğu somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanır. Bu kategoride disfonksiyonun olduğu bölgeye göre periferik veya merkezi nöropatik ağrı olarak alt sınıflarına ayrılır.
5. Kronik baş ağrısı ve orofasiyal ağrı: Baş veya yüz kaynaklı olan ve 3 aylık bir süre boyunca % 50 veya daha fazla gün oluşan ağrıdır. Bu sınıflama primer (idiyopatik), sekonder (semptomatik) baş ağrısı ve kraniyal nevraljiler dahil olmak üzere orofasiyal ağrı şeklinde ayrılır.
6. Kronik viseral ağrı: Bir iç organdan kaynaklanan kronik ağrı tipidir.
7. Kronik kas-iskelet sistemi ağrısı: Kemikler, kaslar, eklemler veya bağ dokularından kaynaklanan ağrı çeşididir (33).

2.4.2. Ağrının Kaynaklandığı Bölgeye Göre

2.4.2.1 Somatik Ağrı

Somatik sinir sistemi ile ilişkili, iyi lokalize edilebilen aralıklı veya sürekli devam eden bir ağrı çeşididir. Acılı, zonklayıcı, keskin, batıcı, yanıcı veya kramp şeklinde tanımlanır. Yüzeysel ve derin olarak kaynaklandığı bölgeye göre ikiye ayrılır. Yüzeysel ağrı daha çok cilt, cilt altı dokular gibi yüzeysel dokulardan gelen sinyallerden, derin ağrı ise tendon kas kemik gibi derin dokulardan gelen sinyallerden kaynaklıdır. Kanser vakalarında, özellikle de kemik metastazlarında çok sık görülür. Neden olarak prostoglandinlerin ve osteoklastik aktiviteyi uyaran maddelerin aynı zamanda nosiseptörleri de uyarması gösterilebilir. Dolayısıyla sürekli devam eden osteoliz ve osteoklast aktivitesi ortaya çıktıkça ağrı üretilir. Bunun dışında travma, kırık, çıkık durumlarında da deneyimlenen ağrı çeşididir (34).

2.4.2.2 Visseral Ağrı

Bazı iç organlardan ya da bazı iç organların zarlarından (genellikle solid olan iç organların zarları; plevra, periton vb.) kaynaklanan, otonom sinirlerle ve C tipi lifleriyle taşınan ağrı çeşididir. İlgili organda enfeksiyon, kimyasal irritantlar, kan akımının azalması, ani gerilmeler veya kasılmalarından kaynaklı olabilir. Bulantı, kusma, kan basıncı ve nabız sayısında değişme gibi otonom reflekslerle birlikte seyredebilir. Organlardan gelen otonom afferentler medulla spinalise arka boynuzdan girdikten sonra üst merkezlere taşınırlar. Dolayısıyla bölgedeki somatik siniri de inerve edip yansıyan ağrı oluşturabilirler. Ağrı iyi lokalize edilemeyen yavaş başlangıçlı sızlayıcı ve künt karakterdedir (32).

2.4.2.3 Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sisteminin anormal aktivasyonu sonucu oluşan ağrıdır. Damarsal kökenli ağrılardır. Genellikle primer hastalık geçirildikten bir süre sonra başlar. Sonrasında şiddeti artar. İlerleyen dönemlerde distrofik deri değişiklikler de gelişebilir. Genellikle ağrı yanma şeklide tanımlanır. Refleks sempatik distrofi ve kozaljiler sempatik tipte ağrı içerir. Sempatik ağrı asıl neden ortadan kalksa bile devam edebilir (32).

2.4.3 Ağrının Mekanizmasına Göre

2.4.3.1 Nosisseptif Ağrı

Ağrının algılanmasından sorumlu olan nosisseptörlerin, bir takım fizyopatolojik olaylar sonucu uyarılması sonucu açığa çıkan ağrı tipidir. Bu olaylar termal, kimyasal, mekanik kaynaklı olabilir ve ağrı olarak algılanması için belli bir eşik noktasını geçmesi gerekir. Ardından periferik ve santral sinir sistemiyle üst merkezlere iletilip ağrı olarak algılanır. Nosisseptif ağrı genellikle yaralanmanın şiddetiyle doğru orantılıdır. Yüzeysel somatik, derin somatik, viseral ağrı gibi farklı alt tipleri vardır. Küçük bir deri kesiği, burkulma, kırık, yanık gibi sebepleri olabilir.

2.4.3.2. Deafferantasyon Ağrısı

Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlar sebebiyle sinir iletilisinin merkezi sinir sistemine taşınmasının kesilmesi sonucu görülen bir ağrı çeşididir. İletim bozulduğu için sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelir. Bu kısa devreler ağrıya yol açan odaklar oluşturur. Fantom ağrısı, travmatik parapleji, brakial pleksus avülsiyonu örnek olarak verilebilir. Ayrıca ağrılı bölgede sempatik innervasyon bozukluğuna bağlı değişiklikler görülebilir. Yanıcı ağrı olarak tanımlanırlar. İnatçı bir ağrıya dönüşmemeleri için ilk 1-2 ayda tedavi edilmelidirler (35).

2.4.3.3. Psikosomatik Ağrı

Hastanın psikososyal durumlarını ağrı biçiminde ifade etmesi, bir diğer deyişle ağrıyı kullanarak çeşitli ekonomik, sosyal kişisel sorunları ifade etmesidir. Bu tip hastalarda psikiyatrik tedavi gerekmektedir.

2.4.3.4. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği'nin (IASP) yaptığı tanımlamaya göre somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (1). Altında yatan sebepler ve mekanizmalar çok çeşitli ve çoğunlukla heterojendir. Lezyon ya da hastalık merkezi sinir sistemini, periferik sinir sistemini veya her ikisini birlikte etkileyebilir (36).

Nöropatik ağrıya sebebiyet veren travma sonrasında zarar gören hücrelerden salınan intraselüler maddeler, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositlerin de olaya dahil olmasıyla salınan bradikinin, serotonin, prostoglandin, lökotrienler, miktarı artan P maddesi komşu

bölgelerdeki nosiseptörleri de aktive eder ve periferik sensitizasyon denilen bu mekanizma sonucunda hiperaljezi meydana gelir. Tüm bunlara ek olarak santral merkezlerin de uyarılma eşikleri de düşer (santral sensitizasyon) (37).

2.5. Ağrının Algılanma Aşamaları

2.5.1. Nosisepsiyon

Fizyolojik bir terim olan nosisepsiyon iç ve dış kaynaklı zararlı uyarana maruz kalındığında, o uyarının kodlanması ve işlenmesiyle ilişkili süreçlere verilen isimdir. Ancak ağrı ve nosisepsiyon kavramları birbirleriyle ilişkili olmakla birlikte birbirlerinin tam olarak karşılığı değildir; örneğin lokal anestezi altındaki bir cerrahi işlem sırasında kişi ağrı hissetmezken nosisepsiyon süreci işlemektedir. Öte yandan talamik sendromlu kişilerde de nosisepsiyon süreci olmamasına rağmen ağrı vardır (38). Nosiseptif sürecin ağrı ile sonuçlanması için 4 aşamadan geçmesi gerekir.

1. Transdüksiyon: Ağrı oluşturma potansiyeli olan uyarının, nosiseptörlerde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon: Nosiseptörlerce alınan ağrı bilgisinin, sinir sistemi boyunca iletilmesidir. İlk olarak elektriksel aktivite primer afferent sinirlerce medulla spinalise iletilir. Sonrasında medulla spinalisten çıkan yollarla beyin sapı ve talamusa iletilir. En son olarak da talamokortikal projeksiyon gerçekleşir.
3. Modülasyon: Medulla spinalis seviyesinde uyarının, çeşitli nöral etkenlerle transmisyonun değiştirilmesi, düzenlenmesidir.
4. Persepsiyon: Supraspinal düzeye ulaşan uyarının, kişinin psikolojik durumu, geçmişteki subjektif deneyimleriyle birlikte değerlendirilip ağrı duyusunun algılandığı aşamadır (32, 39).

Geçmişte ağrı hissinin algılanması için gerekli olan nöroanatomik yapıların (periferik sinirlerin miyelinizasyonu, korteksin gelişimi vb) doğum sırasında bebeği korumak amacıyla yeterince gelişmediği düşünülmekteydi. Oysaki bebekler de ağrıyı algılamak için gerekli bir nosiseptif sisteme ve ağrıya ilişkin fizyolojik cevaplara sahiptirler. Gestasyonun 7. haftasında deride duysal reseptörler bulunur ve sayıları giderek artıp bir yetişkindeki sayılara ulaşır. 30. haftada miyelinizasyon tamamlanır. Ağrının algılanması için gerekli olan neonatal korteks ve talamokortikal lifler de 37. haftada tamamlanır. Ağrı, yetişkinlerde hoş gitmeyen bir deneyim olarak hatırlanır ve geçmiş deneyimleri gerektirir. Ancak yeni doğanlarda ağrı

hafızası, ilk acı verici deneyime benzer durumlarda fizyolojik ve davranış tepkilerinin (ağlama, terleme, yüz ifadeleri vb.) devam etmesi ile tanımlanabilir (40, 41).

2.5.2. Nöreseptörler

Ağrının işlenmesi için gerekli ilk adım zararlı uyarının algılanmasıdır. Eğer uyarı eylem potansiyeline ulaşması için yeterli eşik değerine sahipse bir sinir impulsu oluşturur. Zararlı uyarının algılanmasında özelleşmiş nöreseptör adı verilen reseptörler görevlidir. Deri, deri altı dokular, eklemler, kaslar gibi birçok periferel organ nöreseptörleri içermektedir. Nöreseptörler, özelleşmiş tat, koku, ışık vb. algılayan reseptörlerden farklı olarak, primer afferent duyu nöronlardan köken alan A delta ve C liflerinin sonlanmalarıdır. Bir nöreseptör zararlı uyarı ile, zararsız uyarıyı birbirinden ayırt edebilecek özelliktedir. Uyarının yoğunluğunun nöreseptörü aktive etme özelliği dokudan dokuya oldukça farklılık gösterir. Örneğin korneadaki mekanik nöreseptörlerin eşikleri, deridekilere göre oldukça düşüktür (42). Ayrıca nöreseptörlerin farklı tipte uyarılarla aktive olan alt tipleri vardır. Farklı tipte uyarılarla aktive olmalarına rağmen birlikte çalışırlar. Bu nöreseptörler:

Termal nöreseptörler: Tipik olarak uç sıcaklıklarda aktive edilir (45 ° C'den ya da 115 ° F üzeri veya 5 ° C ya da 41 ° F'dan az). Bunlar küçük çaplı, ince miyelinli yapıda olan ve 5-30 m/s'lik hızlarda iletiyi taşıyan A delta liflerinin sonlanmalarıdır.

Mekanik nöreseptörler: A delta liflerinin sonlanmaları olan mekanik reseptörler, yoğun basınçla uyarılırlar.

Polimodal nöreseptörler: Yüksek yoğunluklu mekanik, kimyasal veya termal uyarılarla aktif hale getirilebilirler. Bu nöreseptör sınıfı, 1.0 m/s'den daha düşük hızlarda, hareket eden küçük çaplı, miyelinsiz C aksonlarının uçlarında bulunurlar.

Silent (sessiz) nöreseptörler: Normalde zararlı uyarılarla aktive olmayan bu nöreseptör tipi viserada bulunur. Ancak enflamasyon ve çeşitli kimyasal ajanlar bu reseptörlerin ateşlenme eşiklerini giderek düşürür. Sekonder hiperaljezi ve santral sensitizasyon olaylarına katkıda bulundukları düşünülmektedir (43).

2.5.3. Periferik Afferent Sinirler

Nöreseptörlerin hücre gövdeleri, vücut bölgeleri için dorsal kök gangliyonlarında (DKG); yüz, baş ve boyun bölgesi için trigeminal gangliyonlarda (TG) bulunmaktadır. Hücre gövdelerinden dallanan aksonlar hem periferel hem de santral bölgeleri ayrı ayrı innerve etmektedirler. Osiloskop kayıtlarının kullanılmasıyla birlikte sinir sisteminin fonksiyonlarının anlaşılması için çok önemli olan sinir liflerinin zamana bağlı

sınıflandırılmasının yapılabilmesinin de önü açılmıştır. Afferent lifler genel olarak yapısına, kalınlığına, iletim hızına göre sınıflandırılmıştır. Fakat kitaplara baktığımızda Roman ve Yunan harflerinin veya rakamlarının kullanıldığı 2 ayrı tip sınıflandırma görürüz. Bunlar Erlanger-Gasser ve Lloyd sınıflandırmalarıdır. Erlanger-Gasser'ın çalışmalarına göre A, B ve C olarak üç büyük gruba ve A grubu da A α , A β , A γ , A δ gibi alt sınıflara ayrılmışlardır. Gasser A α ve A β liflerini kalın miyelinli ve en hızlı iletim hızına sahip fiberler olarak, A δ 'yı ince miyelinli ve orta hızda iletime, C liflerini ise miyelinsiz ve en yavaş iletim hızına sahip olarak tanımlamıştır (23, 44).

1943 yılında ise Lloyd, , hayvanlarda refleks aktivitelerini incelemiş ve sinir liflerinin biraz farklı bir sınıflandırma ile 4 ana gruba ayırmıştır. Tip I, 12 ila 20 μ m çaplı lifler sadece afferent kas sinirlerinde (A α fiberlerine eşdeğer) bulunur; 6 ila 12 μ m çaplı tip II lifler, belirgin olarak kutanöz sinirlerde bulunurlar ve kas sinirlerinde zayıf bir temsiliyet gösterir (A β fiberlerine eşdeğerdir); Erlanger ve Gasser sınıflamasından A δ temsil eden 3 ila 4 μ m arasında çaplara sahip tip III lifler; ve miyelinsizler tarafından temsil edilen (C fiberlerine eşdeğer) tip IV lifleri. Tip I lifleri, aynı çapa sahip olmalarına rağmen, kas içcikleri ve Golgi tendon organlarını innerve etmelerine göre tip Ia ve Ib'ye ayrılır (23).

Ağrı iletiminde çalışan 2 büyük periferik afferent lif tipi vardır: A delta ve C lifleri. A delta lifleri, akson çapları 2-5 μ m olan miyelinli liflerin en incesidirler. Akut ya da ilk ağrı hissini hızlıca ve iyi lokalize bir biçimde santral sinir sistemine taşırlar; yapısına, kalınlığına, iletim hızına göre 2 alt gruba daha ayrılmaktadır: tip I grubu hem mekanik hem de çok yüksek sıcaklıklarla (>50°C) aktive olurlar. Fakat doku yaralanması durumunda sensitize olurlar ve sonrasında ısı veya mekanik eşikleri değerleri düşer. Tip II ise daha düşük ısı eşiğine sahiptir, ancak çok yüksek mekanik eşik değerlere sahiptir.

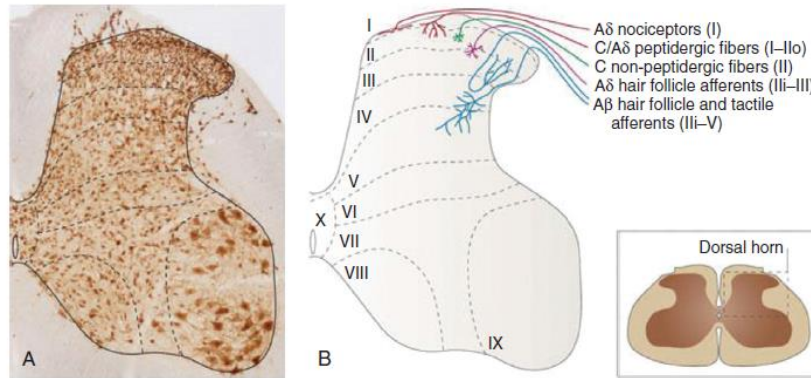
C tipi lifler miyelinsiz ve küçük çaplı olduklarından iletim hızları çok yavaştır. Sonlanmalarındaki reseptörler polimodal olup termal, mekanik ve kimyasal uyarılara cevap vermekle birlikte, bazıları kaşıntı hissine ya da derideki hafif bir gıdıklanma hissine yanıt verebilir (44). Genellikle bu liflerle taşınan tipte ağrı yanıcı, sızlayıcı ağrı olarak tanımlanmaktadır.

Bir kişi ağrılı uyarı ile ilk kez karşılaştığında örneğin eline iğne battığında bu ikili sistem birlikte çalışır. İlk olarak A delta lifleri aracılığıyla beyne keskin ağrı iletilir, ardından C lifleri ile yavaş ve yanıcı ağrı iletilir. Visceral organlarda ise hem zararlı hem de zararsız uyarı A delta ve C lifleri ile MSS'ne taşınır (45).

2.5.4. Spinal Korddaki Ağrıyla İlişkili Nöronlar

Zararlı uyaran nosiseptörlerce alınıp hücre gövdeleri dorsal kök ganglionlarında bulunan psödonipolar yapılı periferik sinirlerce medulla spinalise taşınır (46). Medulla spinalisin transvers kesisine bakıldığında iki farklı renkte bölge görülür. Daha koyu renkli içte kalan ve nöron gövdelerini ile glial hücreleri içeren bölge gri cevher ya da *substantia grisea*, burayı çevreleyen daha açık renkli, çoğu miyelinli ve inen/çıkan yolları oluşturan aksonlardan oluşan bölge beyaz cevher ya da *substantia alba* adını alır. Kediler üzerinde çalışmalar yapan bilim insanı Rexed tarafından 1952 yılında *substantia grisea*da birbirinden çok keskin olarak ayrılmayan 10 bölgeli bir laminasyon sistemi olduğu açığa çıkarılmış, Schoenen (1973) tarafından bu laminasyon doğrulanmıştır (47, 48).

Periferden gelen farklı duyuusal modaliteler farklı laminalarda son bulurlar. Bu nedenle anatomik organizasyonla fonksiyon arasında da yakinen bir ilişki vardır. Ağrı ile ilişkili olan A delta ve C lifleri 2. sıra nöronlarda sinaps yapmadan önce yüzeysel olarak konumlanmış lamina I (*nucleus marginalis*) ve lamina II' de (*substantia gelatinosa*) sonlanırlar. Lamina I'deki birçok nöron, sadece zararlı uyaranlara yanıt verir ve santral sinir sisteminin daha yüksek seviyelerine projeksiyonunda görevlidir. Aynı zamanda A alfa ve A beta liflerinden gelen (mekano ve termoreseptörlerden) ve ağrı oluşturmeyen diğer hızlı iletimli impulsları da alırlar. Fakat bu sinyaller arka boynuzda sinaps yapmaksızın hızlı bir biçimde üst merkezlere iletilir. Ayrıca A lifleri supraspinal seviyelere iletim yapabilen geniş dinamik aralık nöronları (WDR) içeren lamina V'de de son bulur (Şekil 2).



Şekil 2. Spinal dorsal boynuzun laminar organizasyonu (Ottestad'dan aynen alınmıştır, 49)

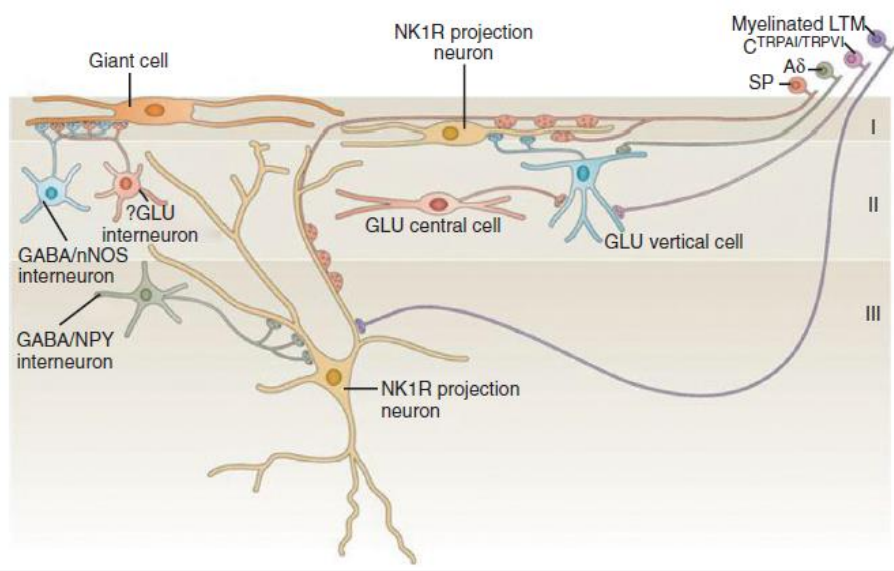
Substantia gelatinosa medulla spinalis seviyesinden de salgılanan ve eksitator bir nörotransmitter olan *glutamatın* hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörleri yoğun olarak bulunur. Ayrıca ağrının modülasyonunda görevli olan birçok nöropeptidler (substans P, kolesistokinin ve CGRP) ve reseptörleri da burada yoğunlaşmıştır. Örneğin glutamatın etkilerini artırılması ve uzatılmasında etkili olan P maddesi ve reseptörü nörokinin 1 (NK1R) yüksek oranda bulunur.

Geniş dinamik aralıklı nöronlar; yoğun olarak lamina V’de bulunan; az miktarda da lamina I’ de yer alabilen, hem yüksek hem de düşük şiddetteki, A delta, C ve A beta liflerinden gelen mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt verebilmesi sebebiyle geniş dinamik aralıklı nöron adını almış hücrelerdir. Uyarıyı yoğunluğun frekansına göre yanıtlarlar; bir diğer değişle zararlı uyarana daha yüksek şiddette yanıt verirler (50).

Nosiseptif spesifik nöronlar; yüksek eşikli zararlı uyarana cevap veren ve lamina 1,2 ve lamina 5 gibi daha derin tabakalarda bulunabilen nöronlardır. Deri, kas ve eklemler gibi sınırlı bölgelerden kaynaklanırlar. A delta ve C liflerince taşınan bazı termal mekanik ve uyarılara cevap verirler.

Nosiseptif olmayan spesifik nöronlar; A delta ve A beta lifleri tarafından iletilen düşük yoğunluklu mekanik, termal ve propriyoseptif zararsız uyarılara yanıt veren nöron tipleridir. Lamina I, II ve V te bulunur ve segmental supresyon mekanizmalarında dolaylı olarak hareket eder.

İnternöronlar lamina I ve II ‘de yoğun olarak bulunup spinal kordun birçok segmentine projeksiyon verir. İnhibitör ya da eksitator özellikte nöronlardır. İnhibitör internöronların ana nörotransmitterleri GABA ve glisin, eksitator internöronları ise glutamattır. Lamina 2 deki internöronlar morfolojik kriterlerine göre islet, merkezi, vertikal ve radial olarak alt gruplara ayrılırlar (51) (Şekil 3).



Şekil 3. İlk 3 laminadaki bazı dorsal boynuz nöronlarının sinaptik bağlantıları (Ottstad'dan aynen alınmıştır, 49)

2.5.5. Ağrının Taşınmasıyla İlişkili Yolaklar

Periferdeki reseptörlerden gelen duyuşsal impuls, gövdeleri spinal ganliyonlarda bulunan nöronların aksonları boyunca medulla spinalise taşınır. İmpulsun spinal seviyede işlenmesinden sonra üst merkezlere ya spinal ganliyonların santral uzantıları aracılığıyla doğrudan ya da *substantia grisea*daki sinaps yaptıkları 2. nöronların aksonları aracılığıyla üst merkezlere taşınırlar.

Spinotalamik Yolak: Ağrı, dokunma, ısı ile ilgili bilgilerin iletilmesi ve ağrının lokalizasyon, şiddet ve süre bilgisini de üst merkezlere taşımakla ilişkili olan en önemli yolaklardan biridir. Nosiseptif spesifik nöronlar geniş dinamik alan nöronları (WDR), termosensitif nöronlarının da bulunduğu lamina I, V ve VII den çıkan aksonlar ya aynı segmentte ya da bir alt-üst segmentte çapraz yaparak anterolateral sistemden ventral posterolateral çekirdeğe değin uzanır ve burada da 3. Nöronla sinaps yapar. Talamustan çıkan sinyal sonrasında postsantral gyrusta sonlanır. Bu yolaktaki bir lezyon konralateral olarak ısı ve ağrı duyusunun algılanmasındaki azalma ile açığa çıkar (25, 45).

Spinoretiküler Yolak: Bu yolak lamina VII ve VIII'deki nöronlardan çıkan aksonların anterolateral sistemde yükselmesi ile oluşur. Buradan iletilen sinyaller bulbus ya da ponstaki retiküler çekirdeklere ulaşır ya da kollateraller verirler. Sonrasında talamusun intralaminar sağ/sol çekirdeklerine çıkar. Ardından amigdala, hipotalamus ve singulat gyrusun ön parçası

gibi bölgelere ulaşır. Bu yolak şuurlu olmak, acı, zararlı uyarana karşı tetikte olmakla ilişkilidir (32, 43).

Spinomezensefalik Yolak: Lamina I ve V'teki projeksiyon nöronlarını içeren bu yolak ağrının duyuşsal komponentine katkıda kulunur. Anterolateral sistem içinde yer alan bu yolak mezensefalik periakuaduktal gri cevhere dek yükselir. PAG'ın dorsaline ulaşan lifler uyarıcı etki yaparken ventrale ulaşanlar aksi etki yaparlar ve inhibisyona katkıda bulunurlar. Bu bölgede bulunan enkefalinerjik nöronlar antinosiseptif mekanizmaları harekete geçirmek açısından önemlidirler (25, 43, 52).

2.6. Nöropatik Ağrının Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Epidemiyoloji, Antik Yunancada "epi" (üstüne, üzerine) ve "demos" (halk) ve "logos" (söz-söylev) sözcüklerinden gelmektedir. Sağlıkla ilgili olayların (hastalık, sağlık vb.) belirli bir popülasyon içinde dağılımının tanımlanması, görülme sıklığının belirlenmesi, nedenlerini inceleyen çözümleyici çalışmaların yapılması ve nihayetinde sağlık sorunlarının kontrol alınması amacıyla yapılan bir takım çalışmalardır. Epidemiyolojik çalışmalar, genellikle insan topluluklarını inceler. Belli bir bölgedeki topluluk, yaş, cins, meslek gibi alt gruplarla analizler yapılır (53).

Nöropatik ağrı için yapılan epidemiyolojik çalışmalar, nöropatik ağrının; görülme sıklığını, semptomlarını, tanımlanması ve sınıflandırılması, gelişimini, kronikleşmesine etki eden faktörleri, önleme stratejilerinin geliştirilmesi, yaşam kalitesine ne şekilde etki ettiği, sağlık hizmeti kaynaklarının tahsisi ve eğitim stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidirler.

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır. Nöropatik ağrı, hastalık olarak değil klinik bir tanımlama, bir çeşit semptom olarak kabul edilmektedir. Teoride, nöral dokuya zarar verme veya işlev bozukluğu yarattığı bilinen, viral, bakteriyel, toksik, neoplazmik oluşumların sinir sistemi elemanlarında basınç oluşturmaları, metabolik mekanizmalar, patolojik süreçler, travmatik süreçler, nöropatik ağrı oluşumu için potansiyel nedenler olabilirler (54).

Altında yatan sebeplerin ve mekanizmaların çeşitli ve genellikle heterojen olduğu birçok farklı nöropatik ağrı vakası vardır. Periferik sinir lezyonu ya da santral lezyon olabilir.

Nöropatik ağrının genel popülasyondaki prevalansını belirlemek, tek bir diagnostik kriterin olmaması ve kliniğe ilk başvuru sebebinin ağrı olmadığı vakaları çalışmaya dahil edip, etmemedeki ikilem vb. nedenlerden dolayı sıkıntılı olsa da; LANSS ağrı skalası (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) ve DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) gibi ölçekler kullanılarak geniş popülasyonlar için çalışmalar yapılabilir. Bir çalışmada nöropatik karaktere sahip kronik ağrının görülme sıklığının %7-10 olduğu tahmin edilmiştir (55).

Başka bir çalışmada DN4, S-LANSS (Self complete Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs) ve bu iki ölçeğin bir kombinasyonu kullanılarak, büyük ölçüde nöropatik orijinli veya nöropatik karakterde ağrı prevalansı araştırılmıştır. Prevalans ise % 3.3 ile % 8.2 arasında belirlenmiştir (56).

Yapılan başka bir çalışmada kadınlarda (%8), erkeklere (%5.7) göre; 50 yaş üstündeki kişilerde (%8.9) gençlere göre (%5.6) daha yüksek oranda nöropatik ağrı görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca alt ekstremiteler ve sırtta, üst ekstremitelere oranla daha fazla görülmektedir (57).

Etyolojik açıdan nöropatik ağrıyı incelediğinde, merkezi sinir sistemi ya da periferik sinir sisteminde etkili bir lezyon ya da dejeneratif bir hastalık kaynaklı oluşabildiği gibi idiyopatik de olabilir.

Periferik nöropatilerin etiyolojisinde, periferik sinirleri direk etkileyen bir yaralanma (karpal tünel sendromu gibi), bir sistemik hastalık (diyabet gibi), bazı vitaminlerin eksikliği (B12 gibi), bazı ilaçlar (kemoterapi gibi), radyasyon terapisi, aşırı alkol alımı, immün sistem hastalığı, virütik enfeksiyon kaynaklı, genetik sebepler bulunabilir (58–60).

Eğer sinir hasarı tek bir periferik siniri etkiliyorsa mononöropati (karpal tünel sendromu gibi), eğer birden çok siniri vücudun her iki tarafında da etkiliyorsa polinöropati, vücudun farklı bölgelerindeki iki veya daha fazla ayrı ayrı sinirler etkileniyorsa multifokal mononöropati olarak adlandırılır. Semptomların sinsice başlayıp yavaşça ilerlediği durumlarda nöropati kronik karakterde olabilirken; ani başlangıçlı, hızlı ilerleyişli, motor, duyu ve otonom sinirleri de etkileyebilebilen akut karakterde de olabilir. Periferik nöropatiler, ağırlıklı olarak etkilenen sinir tipine veya altta yatan nedene göre sınıflandırılıp isimlendirilebilir.

Periferik nöropatiler, fokal ya da multifokal olabilir. Tuzak nöropatileri kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), postherpetik nevralji, diyabetik mononöropati, iskemik nöropati, poliarteritis nodosa, posttravmatik nevralji, plazmositoz, duysal herediter nöropatiler, fantom ağrısı, herpes zoster, pleksus nöritis, trigeminal nöralji, vasküler kompresyon sendromları, vaskülitler gibi örneklendirilebilir.

Polinöropatiler ise metabolik yada nutrisyonel (diyabet, alkolizm, amilodiyozis, pellegra, beri beri), toksik, herediter (amiloid nöropati, Fabry hastalığı, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı, ailesel brakial pleksopati, ailesel amiloidoz, porfiri), malignant (myeloma, paraneoplastik subakut duyusal nöronopati), enfeksiyon kaynaklı ya da immün kaynaklı (Guillain-Barré sendromu, Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, herpes zoster, lepra, lyme, HIV, sarkoidoz) olabilir.

Santral nöropatiler ise beyin, beyin kökü ya da medulla spinalisin herhangi bir yerindeki travmatik enfeksiyöz, vasküler, neoplastik oluşumlar kaynaklı hasarlamalar neticesinde gelişebilir. Genellikle hasarlanmanın ardından çok uzun süre sonra belirtiler görülmeye başlar. Örneğin stroke sonrası santral ağrının gelişmesi haftalar, aylar hatta yıllar alabilir (61). Santral nöropatik ağrı spontan ya da mekanik ve termal uyarılara bağlı olarak başlangıç gösteren derin ve ya yüzeysel seyirli; orta şiddetli ya da şiddetli fonksiyonel olarak limitleyici ağrılardır. Ağrının etkilenen merkezi sinir sistemi bölgesi ile uyumlu olması gerekir (62). Merkezi sinir sistemindeki vasküler lezyonlar (özellikle beyin sapı ve talamusta), hemoraj, vasküler malformasyonlar, spinal kord yaralanmaları, travmatik beyin hasarı, tümör, siringomiyeli, talamik lezyonlar, kortikal lezyonlar, epilepsi, parkinson, multiple sklerozis sonucu gelişebilmektedir (63).

2.7. Nöropatik Ağrının Patofizyolojisi

Somatosensoriyal sistemde meydana gelen bir hastalık ya da travma sonucu açığa çıkan nöropatik ağrı, karakteristik olarak nosiseptif ağrıdan çok daha farklıdır. Nöropatik ağrıda pozitif ve negatif fenomenler bir arada bulunabilir ya da bulunmayabilir. Bu fenomenler uyarıya bağımlı olarak ya da spontan olarak açığa çıkabilir. Pozitif fenomenler herhangi bir uyarıya değil spontan olarak açığa çıkan parestezi ve dizestezidir. Parestezi, ciltteki hissedilen ve belirgin olmayan karıncalanma, uyuşma, iğnelenme, yanma hissidir. Dizestezi ise yanma, ıslaklık, kaşıntı, elektrik çarpması ve iğne batması gibi hoş gitmeyen anormal duyulardır (36).

Negatif fenomenler, bir uyarana bağılı olarak açığa çıkar. Allodini ve hiperaljezi nöropatik ağrıda en sık görülen negatif fenomenlerdendir. Hiperaljezi normalde de ağrılı olan mekanik ya da termal bir uyarının, olduğundan çok daha ağrılı olarak algılanması durumudur. Kısacası ağrı duyarlılığının artması durumudur. Allodini ise normalde ağrılı olmayan mekanik ya da termal bir uyarının ağrı olarak algılanmasıdır (64).

Ağrıyı tanımlamakta kullanılan birçok parametre, sıklığı, şiddeti, pozitif ve negatif fenomenlerin bir arada bulunması ya da bulunmaması, ağrının spontan olması ya da uyarıyla tetiklenmesi yönünden oldukça değişkenlik göstermekle birlikte etyolojiye göre de değişkenlik gösterebilir (2).

Nöropatik ağrı için tek bir patofizyolojiden bahsetmek mümkün değildir. Birçok farklı hastalığın altında yatan aynı mekanizma nöropatik ağrıya yol açabildiği gibi, aynı hastada farklı mekanizmalar bir arada bulunup nöropatik ağrı açığa çıkartabilir. Nöropatik ağrının bu karmaşık mekanizmasının anlaşılması, tedavi geliştirilmesi açısından anahtar rol oynamaktadır (65).

2.7.1. Anormal Ektopik Uyarılma

Mekanik, termal veya kimyasal uyarılara belli bir eşik değeri üzerinde maruz kalınması sonucu C lifleri ve A delta afferent liflerinin aktivasyonu potansiyel veya mevcut doku hasarına işaret eden normal fizyolojik süreçtir. Ancak bu durum periferik sinir hasarı durumlarında değişir; öyle ki hasarlı bölgede ve hasarlı bölgeye komşu bölgelerdeki afferentlerde de (A beta) spontan aktiviteler görülmeye başlar. Bu spontan aktiviteler parestezi, dizestezi gibi pozitif nöropati belirtilerine yol açabilir (66). Spontan aktiviteleri tetikleyen değişimler zincirinde ilk olarak, yaralanmayı takiben interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışları ile bu artışların sinir büyüme faktörünü (NGF) arttırması gerçekleşir. NGF salınması kanal proteinlerinin artmasında etkilidir. Özellikle Voltaj kapılı sodyum kanallarının (Na_v) ifadeleri, hasarlı bölgelerde ve tüm akson boyunca artış gösterir. Dolayısıyla bu değişim potansiyeli eşğin düşmesine sebep olur. Yaralanma sonucu proteinlerde, kanalların düzeninde ve sayısında gerçekleşen bu değişimler sonrası afferent sinirde, DKG'de ve tomurcuklanma alanlarında ektopik deşarj denilen spontan ateşlemeler görülmeye başlar (64).

Bazı herediter bozukluklardaki (eritromelalji gibi) uzun süren ağrı sendromlarında Na_v üretiminden sorumlu bir gendeki (SCN9A) mutasyon nedeniyle membran uyarılabilirliği anormal biçimde artar ve bir uyarana gerek kalmaksızın ektopik aktiviteler görülür (67).

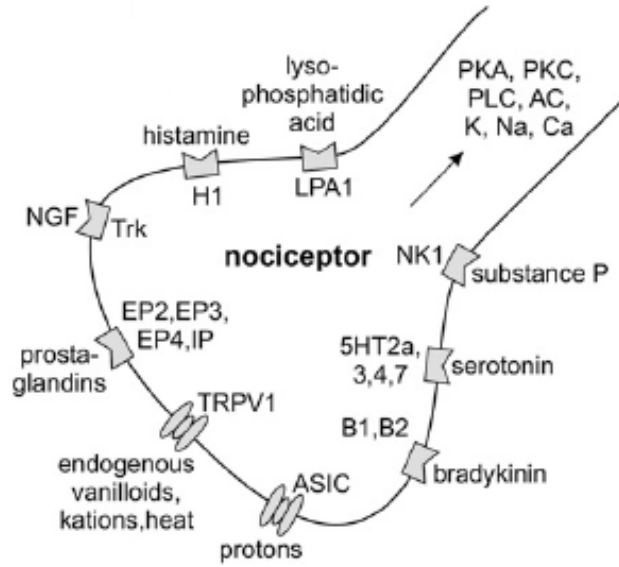
Ayrıca periferik sinir hasarlanmaları sonrası gelişen ektojik deşarjlar ve nöropatik ağrının karakteristik özelliklerinden olan allodini arasında erken evrede kuvvetli bir ilişki olduğuna ancak geç evrelerde de kısmen ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (68–70).

2.7.2. Nosiseptörlerde Sensitizasyon ve İlişkili Reseptörler

Nosiseptörler A delta ve C liflerin serbest sinir sonlanmalarındaki özelleşmiş reseptörlerdir. Nosiseptörler endogene ve ekzogene etkenlerle aktive olurlar. Dolayısıyla zararlı termal, mekanik, kimyasal uyarılarla aktive olduğu gibi inflamatuvar mediatörler, glutamat gibi eksitator amino asitler, nörokininler, serotonin, noradrenalin, histamin, NGF, lipofosfatidik asit (LPA) gibi lipid metabolitleri ile de aktive olabilirler (71).

Bir periferik sinirin aksonal hasarından sonra oluşan Wallerian dejenerasyonu sonucu akson ve miyelin kılıfı bozulur. Makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri infiltre edilirler. Proinflamatuvar sitokinler (IL, TNF α) ve inflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostaglandinler) ve büyüme faktörleri'nin (örneğin NGF) açığa çıkması nöropatik ağrının en önemli semptomlarından olan hiperaljezi ve allodinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (72). Ayrıca doku zedelenmesinden sonra salınan LPA nöropatik ağrı gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biridir (73).

Seçici olmayan katyon kanalı olan transient reseptör potansiyeli (TRP) kanalları ailesinin bir alt grubu olan ve vaniloidlerle aktive olan TRPV1, nosiseptörlerin sensitizasyonu için bir diğer önemli aktördür. Dahası değişmiş ikincil haberciler, protein kinazlar ve nitrik oksit (NO) sinyalleşmeleri de anormal ağrı deneyimlerinin açığa çıkmasına katkıda bulunur (Şekil 4).



Şekil 4. Nosiseptörlerin sensitizasyonu (Nickel'den aynen alınmıştır, 72)

Nosiseptörlerin sensitizasyonu, hem nosiseptif hem de nöropatik ağrılarda, periferik sinir yaralanmalarını takiben ayrıca akut herpes zoster, kompleks rejyonel ağrı sendromu gibi inflamatuvar komponentin olduğu durumlara katkı sağlayan önemli bir mekanizmadır (44, 74).

2.7.2.1. TRPV1 Kanalları

Nosiseptörlerin sensitizasyonu için en önemli yapılardan biri TRP kanalları özellikle TRP vanilloid 1'dir (TRPV1). TRPV1 geni tarafından kodlanırlar ve kapsaisin ya da vanilloid reseptörü olarak da bilinirler. TRPV alt kanal grubu vanilloid olarak adlandırılan kapsaisin (acı biberin etkin maddesi), resinoferatoksin (RTX), asit ($\text{pH} \leq 5$), ısı ($>43^\circ\text{C}$), endokanabinoidler, oksidatif stress ürünleri gibi etkenlerle aktive olurlar. TRPV1 ise TRPV kanalları ailesinin ilk üyesidir ve duysal iletimle ilişkisi en çok irdelenmiş kanaldır. En çok dorsal kök, trigeminal ganglionlardaki C lifleri ile A delta liflerinde ifade edilmekle birlikte; mast, epitel, epidermal hücreler gibi çeşitli non-nöronal yapılarda da bulunur (75, 76).

Zararlı kimyasal, termal uyaranlar ve prostaglandinler, bradikinin, endojen lipid türevleri gibi inflamatuvar mediyatörlerle de aktive olabilirler. Dolayısıyla bu kanal ağrı duyusunun taşınması ve modülasyonunda ayrıca nosiseptif ve inflamatuvar ağrıda önemli role sahiptirler (77).

İnflamatuvar moleküller kanalın üzerinde birçok noktada fosforilasyon yaparak, kanalın agonistlerinin ısı, asit ve voltaj gibi uyaranlara karşı aktivasyon eşiklerini düşürürler ve kanal ifadesi artar (78).

TRPV1 geninin engellendiği farelerle yapılan bir çalışmada bu hayvanların tam olarak termal inflamatuvar hiperaljezi geliştiremediği gözlenmiştir. Dolayısıyla TRPV1 hiperaljezinin gelişmesinde oldukça önemli olmakla birlikte tek etkili faktör değildir denilebilir (79, 80).

2.7.2.2. İnterlökin -1 Beta

İnterlökin-1 ailesi enfeksiyonlara veya travmalara cevaben immün ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan sitokin grubudur. IL-1beta, interlökin 1 sitokin ailesinin bir üyesi olup hücre çoğalması, farklılaşması, apoptoz gibi çeşitli hücreyel aktivitelere ve enflamatuvar yanıtta çok önemli bir göreve sahiptir. Aktif formdaki makrofajlar ile proprotein olarak üretilirler. Uyku, beslenme ve sıcaklığın düzenlenmesi gibi önemli fonksiyonlara sahiptirler. Ancak aşırı üretilmesi, romatoid artrit, nöropatik ağrı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, osteoartrit, vasküler hastalık, multipl skleroz ve alzheimer hastalığı gibi farklı hastalık durumlarında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler arasında yer almaktadır. IL-1 beta fibroblastlar, sinovositler, endotel, nöronal hücreler, makrofajlar ve mast hücreleri gibi immün hücreler ve Schwann hücreleri, mikroglia ve astrositler gibi glial hücrelerden salgılanır (81).

Bağışıklık ve sinir arasındaki etkileşim; IL-1 beta da dahil proinflamatuvar sitokinler, nöropatik ağrının başlaması ve sürdürülmesi açısından önemlidir. Nöropatik ağrı tetiklenen çeşitli hayvan modellerinde schwann hücreleri aktive edilir sırasında makrofajlar hasarlı bölgede hızlıca birikirler. Böylelikle IL-1beta ifadesi yaralı siyatik sinir, DRG ve omurilikte çok kısa sürede artar.

Ayrıca IL-1 beta yaralanmadan sonra indüklenir ve santral sensitizasyon ve hiperaljezinin geliştirilmesi için kritik role sahiptir (82).

2.7.2.3. NMDA Reseptörü

Sinir sistemindeki en önemli eksitator nörotransmitterlerden birisi olan glutamat, çeşitli ionotropik ve metabotropik iyon kanalları tarafından kullanılır. İonotropik kanalların en önemli aktive oldukları agonist moleküllere göre AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit), kainat ve NMDA (N-metil D-aspartat) olarak 3 büyük alt gruba

ayrılan direk geçişli iyon kanallarıdır. Bu altgruplar arasında NMDA reseptörleri santral sinir sistemindeki plastisite, nörodejenerasyon, eksitator sinaptik transmisyon gibi olaylardaki önemli roller nedeniyle öne çıkmaktadırlar.

NMDAR Ca^{+2} ve monovalent iyonlara karşı yüksek oranda geçirgen, istirahat durumunda ekstraselüler Mg bloklı, etkin bir aktivasyon için glisin ve glutamatin (koagonistlerdir) eş zamanlı bağlanmasını gerektiren özel reseptörlerdir (49).

NMDAR; NR1, NR2 (A, B, C ve D) ve NR3 (A ve B) alt ünitelerinin kombinasyonlarından oluşmaktadırlar. NR1 bu kombinasyonların temel bir bileşeni olmakla birlikte NR2 nin an ez bir tane alt ünitesi de bu alt ünitelerin homolog bölgelerinde glisin ve glutamatin bağlanma bölgelerini içermeleri nedeniyle bulunmak zorundadır.

Normal sağlıklı bir dokuda C lifleri ve A delta liflerinin sonlanmalarında bulunan nosiseptörler sessizken, bir yaralanma ya da enflamasyon durumunda aktif hale gelip sürekli deşarj olmaya başlarlar. Nöropatik ağrı gibi sinir hasarlanmasıyla ilişkili durumlarda nosiseptörlerin karakteristik özellikleri değışmeye, mekanik termal ve kimyasal uyarılara karşı hassaslaşmaya ve spontan deşarjlar üretmeye başlarlar. C lifleriyle ilişkili nosiseptörlerden glutamat salınır ve daha önce de bahsedildiğı üzere glutamat NMDA reseptörlerine etki ederek santral sentisizasyona yol açar. Sinir yaralanmalarından santral sinir sisteminde normalde bulunan inhibisyon ve eksitasyon arasındaki denge; artmış glutamat ile eksitasyonun yönünde bozulur (7).

NMDAR antagonistleri yapılan bazı çalışmalarda ağrıya bağı davranışların azalmasında etkili olmuştur (83). Ayrıca NMDA reseptörlerinin sayısı inflamasyon durumlarında artmaktadır dolayısıyla santral ve periferik sensitizasyonun oluşmasında önemli role sahiptirler.

2.7.2.4. Nörokinin 1

Nörokinin 1 reseptörleri (NK1R), taşıkinin reseptör ailesinin substans P ile en yüksek etkileşimi olan üyesidir. Normal nosiseptif süreçte primer duyu nöronlarından salınan Substans P ve BDNF'in miktarı, doku yaralanması veya zararlı uyarın etkisindeyken artar. Postsinaptik reseptörleri olan nörokinin-1 (NK-1) ve tirozin kinaz B (trkB) yi aktive eder. Böylelikle hiperaljezi ve merkezi sensitizasyon gelişimine katkıda bulunurlar (84).

Hem NK-1R hem de BDNF, limbik sistemde, özellikle de amigdala, hipokampus ve hipotalamusta yüksek oranda ifade edilir. Deney hayvanlarıyla yapılan bazı çalışmalarda

periferik sinir hasarının, P maddesi NK-1 reseptör sistemi de dahil olmak üzere pronosiseptif sistemlerini upregule ettiğini göstermiştir. Birçok araştırma NK-1 reseptörünün kemirgenlerde nöropatik ağrı belirtilerine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Dahası NK1 antagonistlerinin uygulandığı bazı çalışmalarda hiperaljezi, mekanik allodoni gibi karakteristik nöropati semptomlarında azaltma sağlamıştır (85, 86).

Ayrıca nöropatik ağrıda hücre içi sinyalleşme de değişir İkinci haberciler (cAMP gibi), protein kinazlar (protein kinaz A ve B) ve NO sinyal yolları, ağrı deneyimini sürdüren fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. Özellikle hasarlanmış nöronlardan P maddesi salınımı nosiseptörlerde sensitizasyona yol açan bir diğer önemli faktörlerdendir (64) (Şekil 5).

2.6.3. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon santral sinir sistemine devamlı akan uyarılara hassaslaşmış bir yanıt geliştirilmesiyle ilişkilidir. Talamik, kortikal veya dorsal boynuz seviyesinde sensitizasyon gelişebilir.

Doku hasarı sonrasında inflamasyon veya süregelen bir ağrı durumu sonrasında 2 tip hiperaljezi gelişmesi olasıdır. Eğer hiperaljezi doku yaralanmasının gerçekleştiği alanla sınırlıysa ve genellikle termal uyarılara karşı artmış bir cevap üretilmesine sebep oluyorsa bu primer hiperaljezidir. Fakat hiperaljezi durumu yaralanma bölgesinin etrafında bulunan yaralanmamış alanlara ve santral sinir sisteminde de yayılıyorsa sekonder hiperaljezi durumu açığa çıkmış demektir. Sekonder hiperaljezi termal uyarılardan ziyade mekanik uyarılara karşı gelişir ve santral sensitizasyonun gelişmesiyle yakından ilişkilidir (87). Santral sensitizasyon santral sinir sistemine devamlı akan uyarılara hassaslaşmış bir yanıt geliştirilmesi durumudur. Merkezi sinir sisteminde gelişir. Örneğin talamus, korteks veya dorsal boynuz seviyesinde olabilir (88).

Hem homosinaptik hem de heterosinaptik mekanizmalar içerir. Wind up fenomeni gibi tek sinaps üzerinden gerçekleşen sensitizasyon homosinaptik mekanizmaya örnektir. Wind up fenomeni C lifleri üzerinden sürekli devam eden düşük frekanslı uyarının dorsal nöronda artmış duyarlılığa yol açmasıdır. Heterosinaptik mekanizmalar da allodiniye katkıda bulunan mekanizmalardır. Nöropatik ağrı durumları her iki sensitizasyonu da içerir (89).

P maddesi, glutamat, GABA, CGRP, Nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması sonucu dorsal kökte pre-post sinaptik etki gösterir. Sensitizasyonda ilk olarak presinaptik sonlanmalarda P maddesi, glutamat, CGRP salınmasıyla başlar. Ardından post sinaptik membranda glutamat, AMPA reseptörlerine; P maddesi, NK reseptörlerine bağlanıp intraselüler Ca^{+2} akışını başlatır. Sonrasında istirahatte Mg^{+2} bloklu olan NMDA reseptörünün bloğu kalkar. Membrandan içeri extra Ca^{+2} iyonu girer. Ca^{+2} postsinaptik nöronda ikincil haberci gibi davranıp protein kinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentaz ve erken gen indüksiyonuna yol açar. PKC'de NMDA'deki Mg^{+2} bloğunu devamlı olarak kaldırır. Ayrıca komşu nöronlarda eksitabilite artışına sebep olan prostaglandinlerin artışına sebep olur. Böylece reseptif alanlar genişlemiş ve sensitizasyon gelişmiş olur (72).

2.7.4. Disinhibisyon

Sinir hasarı sonrasında primer afferent ve postsinaptik nöronların inhibisyonla ilgili reseptör ifadesinde azalmalar görülür ki bu inhibitör nöronlar duyarlık üzerinde önemli etkileri olan nöronlardır (90).

Bunlara ek olarak sinir hasarının, inhibe edici GABAerjik internöronların seçici bir apoptozunu indükler. GABAerjik inhibitör postsinaptik akımları azaltır mekanik allodini, hiperaljezi ve soğuk allodini gibi anormal cevaplar açığa çıkar. Ayrıca nöropatik ağrının sürekliliğine katkıda bulunur (91).

2.8. Ağrının Taşınması ve Modülasyonu ile İlişkili Supraspinal Yapılar

Beyin sapı ve talamustaki birçok çekirdek perifer yapılardan iletilen bilgileri alırlar. Bu yapılar nosiseptif bilginin otonomik regulasyonu ve modülasyonu için önemlidir. Ayrıca kortikal yapılara ve amigdalaya bu bilgileri iletmekte de görev alırlar. Talamus koku hariç tüm duyuşal sinyalleri alıp işlemde geçiren, bütünleştiren önemli bir duraktır. Amigdala nosiseptif bilginin afektif içerikle eşleştirilmesinde görevlidir. Kortikal alanlar gelen nosiseptif trafiği işler ve ağrının duyuşal, affektif ve bilişsel bileşenlerine farklı şekilde katkıda bulunur. Affektif bileşen ağrının negatif hedonik yönleri ile ilgilidir. Bilişsel bileşen, ağrının geçmiş deneyimler, çevresel bağlam ve genel önem açısından değerlendirilmesini temsil eder (92).

2.8.1. Talamus

Ağrı sinyallerini kortekse taşıyan 3 nöronlu sistemin ilk nöronunun hücre gövdesi DKG'dedir. DKG'lerdeki psödounipolar nöronların aksonlarından birincisi distale uzanıp

duysal girdileri toplarken, diğer akson spinal korda girer ve ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar. Buradan da sinyaller spinotalamik yol ile talamusa taşınırlar.

Talamus koku hariç bütün duysal bilgileri işleyen ve kortekse ileten, mezensefalon ile telensefalon arasında bulunan bir yapıdır. Özellikle ağrının modülasyonu ile ilgili önemli bir rolü olan bu merkez birçok çekirdek içerir. Anatomik bölgelerine göre bu çekirdekler aşağıda belirtilmiştir.

Ön gruptaki çekirdekler: *Nuc. anteriores thalami, nuc. anterodorsalis nuc. anteroventralis, nuc. anteromedialis*

Lateral gruptaki çekirdekler: *Nuc. dorsalis thalami, nuc. dorsalis posterior, nuc. Pulvinares, nuc. ventralis thalami, nuc. ventralis anterior, nuc. ventralis intermedius, nuc. ventralis posterior, nuc. ventralis posteriomedialis, nuc. ventralis posteriolateralis*

Medial gruptaki çekirdekler: *Nuc. mediales dorsalis, nuc. mediales ventralis*

Talamus'un diğer çekirdekleri: *Nuc. reticulares thalami, nuc. interlaminares thalami, nuc. mediani thalami, corpus geniculatum laterale, corpus geniculatum mediale*

Talamusa giren aksonlar taşıdıkları bilgiye göre farklı bölgelere dağılırlar. Talamusun lateral kısmındaki çekirdekler ağrının duysal ve ayırt edici bileşenlerine aracılık ederken, medial kısmın çekirdekleri tipik olarak ağrının affektif ve motivasyonel yönlerinin işlenmesi ile ilişkilidir. Medial dorsal çekirdek lamina 1'de bulunan nosiseptif nöronlardan girdi alır ve ağrının affektif ve davranışsal yönlerini düzenlemek için önemli bir yapı olan ön singulat korteksine yansıtır. Sonuç olarak talamus tüm duysal sinyalleri alıp işleminden geçiren, bütünleştiren anahtar göreve sahip bir anatomik yapıdır (93).

2.8.2. Periaquaduktal Gri Cevher - Rostral Ventromedial Medulla Sistemi

Rostral ventromedial medulla (RVMN ya da RVM), anatomik olarak beyin sapı ile beyini birbirine bağlayan medulla oblongatanın üstünde bulunur. RVM, raphe magnusu ve retiküler formasyonu içerir (49). RVM inen inhibitör kontrol mekanizmalarının merkezi konumundadır. Supraspinal yapılardan gelen bilgileri birleştirir. Ayrıca supraspinal ve spinal yapılar arasında ana iletim merkezi gibi davranır. Periaquaduktal gri cevher (PAG) ise, mezensefelonda, sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronlardan oluşur. PAG omuriliğe doğrudan bağlı değildir. Bunun yerine RVM aracılığıyla omuriliğe bağlantı yapar. Dolayısıyla PAG-RVM birlikte ağrının inen inhibisyonu ve modülasyonu ile ilgili ana yapılardandır (Şekil 5).

PAG ve RVM spinal dorsal kökten ve supraspinal yapılardan gelen bilgileri alırlar. Her ikisi de yüksek miktarda opioid reseptörler içerir ve endojen analjezinin devam ettirilmesinde görevlidir. PAG-RVM sistemi tonik olarak aktiftir. Primer afferentlerin presinaptik inhibisyonu, spinal projeksiyon nöronlarının postsinaptik inhibisyonu, interneuronların inhibisyonu veya aktivasyonu ve dorsal boynuz nöronlarına etki eden mediyatörlerin salınımı ile spinal kontrolü açığa çıkarır.

PAG' ın bilgi aldığı supraspinal yapılar arasında prefrontal korteks, hipotalamus ve amigdala da bulunur. Dolayısıyla bu projeksiyonlar PAG-RVM sistemi kognitif, duygusal faktörler ve stres ile ilişkili ağrı modülasyonu için de önemli olmasını sağlar.

İnen kontrole dahil olan bu yapıların ikili fonksiyonunun bir yansıması olan RVM, spinal kord üzerinde engelleyici ve kolaylaştırıcı etkiler uygulayabilir. Bu ikili etkinin yapısal korelasyonlarının en önemlisi ON ve OFF hücreleridir. OFF hücreleri engelleyici kontrol uygularken, ON hücreleri kolaylaştırıcı etkiler uygular. İnflamasyon ve sinir yaralanması ile ilişkili durumlarda ON-hücresi aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (94).

Bunlara ek olarak RVM yüksek oranda hem NK1 reseptörü, hem de endojen ligand ve P maddesi içerir. NK1 antagonistinin, sinir yaralanması sırasındaki etkilerini test etmek için yapılan bir çalışmada, bir NK1 antagonisti, enflamasyon modellerinde kullanılan kimyasal bir madde olan Freund'un Komple Adjuvanının (CFA) uygulanmasından sonra RVM'ye mikro enjekte edildi. NK1 antagonistinin uygulanması, CFA'nın neden olduğu ısı hiperaljezisini tersine çevirmiştir (84). RVM, Ağrı modülasyonunun dışında, termoregülasyonda ve otomatik ventilasyonda da önemli bir role sahiptir (95).

PAG'ın, nükleus rafe magnus ve nükleus retikülaris gigantosellularisteki serotonerjik nöronlara projeksiyonu vardır. Buradaki çekirdeklerden serotonin salınır. Oradan da substansiya jelatinosada bulunan inhibitör internöronlardan enkefalin salınır. Dolayısıyla spinal kordun dorsal kökü ve trigeminal sinirin duyu çekirdeğinde bulunan presinaptik ve postsinaptik bağlantılarıyla da supraspinal inhibisyona katkıda bulunur (94).

Bir çeşit kronik ağrı durumu olan nöropatik ağrıda ACC'nin 2/3 tabakasındaki ve 5. tabakasındaki kortikal nöronların, artırılmış eksitator sinaptik nörotransmisyon, dendritik disfonksiyon, intrinsik hücresel eksitabilitede artış ve inhibisyonda azalma gibi çeşitli değişikliklere maruz kaldığını göstermektedir. Tüm bu değişiklikler, santral sensitizasyona ve patolojik ağrı tepkilerine katkıda bulunan nöronal ateşlemeye katkıda bulunur (98–100).

2.9. Siyatik Sinir

Siyatik sinir (*N. ischiadicus*) hem insanlarda hem de diğer hayvanlarda bulunan en kalın sinirdir. İnsanlarda L4 ve S2 arasından çıkan periferik sinirlerden köken alır. Sıçanlarda ise geleneksel yaklaşıma göre L4 ve L6 dan köken aldığı düşünülen ancak bazı çalışmalarda L4 ve L5'ten çıkan periferik sinirlerin tamamı ile L3 ve L6'dan ayrılan ince dallarından de katıldığı gösterilmiş bir sinirdir (101–103).

Siyatik sinir, uyluğun arka bölümündeki *biceps femoris*, *semimembranosus*, *semitendinosus* ve *adduktor magnus* kaslarının motor inervasyonunu sağlar. Dolayısıyla uyluğun anterior ve medial kısmındaki kaslar hariç alt ekstremitenin büyük kısmının motor inervasyonunu sağlar. Ayrıca bacak ve ayak derisinin büyük bölümünün duyu innervasyonunu sağlar. Siyatik sinir popliteal fossaya ulaşmadan hemen önce *n. tibialis* ve *n. fibularis communis* olmak üzere iki 2 dala ayrılır.

Tibial sinir *m. popliteus*, *m. gastrocnemius*, *m. soleus* ve *m. plantaris*'e dallar verir. Aynı hizada *n. suralis* isimli dalı bacak dış bölgesin duysunu alarak 5. Ayak parmağının dış bölümüne kadar seyrederek. Bir diğer dallanmayı da *medial malleol* seviyesinde yapar. *N. plantaris medialis* ve *lateralis* isimli dalları da ayak tabanına dağılır.

Siyatik sinirin diğer büyük dalı *peroneus communis* ya da yakından ilişkili olduğu fibula kemiğinden adını alan *fibularis communis* tir. Bu sinir alt bacağın anterior ve dış köşelerinden ayağa kadar devam eder. *M. fibularis longus*'un derininde seyrederek fibula boynunu dolanıp *peroneus profundus* ve *superficialis* isimli iki dala ayrılır.

Peroneus profundus *m. tibialis anterior*, *m. extensor hallucis longus*, *m. extensor digitorum longus* ve *m. fibularis tertius*'a dallar verir. *N. peroneus superficialis* ise *n. cutaneus dorsalis medialis* ve *n. intermedius* isimli iki dala seyrederek. Medial dal ayak başparmağının mediali ile 2. ve 3. parmakların dorsal bölümünden, lateral dal 3-4. parmaklar ile 4-5. parmaklar arasındaki bölgeden duyu alır.

2.10. Epilepsi

Epilepsi, kısa ve neredeyse tespit edilemeyen nöbetlerden, uzun süren kuvvetli titremeye kadar değişebilen nöbetlerle karakterize ve dünyada en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir (104). En çok bebeklerde ve yaşlı erişkinlerde yeni nöbet oluşumu görülür. Epileptogeneze sebep olan durumlar fiziksel bir yaralanma sonrasında beyin hasarının görülmesi, strok, beyinde tümör oluşumu, beyinde enfeksiyon sonucu olabildiği gibi, konjenital de olabilmektedir (105, 106).

Alta yatan sebepten bağımsız olarak bir epileptik nöbet, eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengesizlik sebebiyle korteksteki sinir ağlarında anormal hipersenkron elektriksel aktivite nedeniyle olur. Normalde beyinde elektriksel aktivite senkronize değilken, bir takım sebeplerden dolayı bu aktivite beynin tek bir hemisferinde yada her iki hemisferinde birden senkron hatta hipersenkron hale gelir (106, 107).

Vakaların büyük bir kısmında antikonvülzan ilaçlarla nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Ancak, ilaçlara cevap alınamayan vakalarda nöbet odağının bulunduğu bölgenin cerrahi olarak çıkarılması, nörostimülasyon, beslenme düzeninin değiştirilmesi, akupunktur, yoga gibi metodlar denenmektedir (108–110). Yapılan bazı çalışmalar, fiziksel egzersizin de nöbetleri azaltma/önleme yönünde pozitif etkisi olduğunu göstermiştir (111).

Epilepsi odağın başladığı yere göre jeneralize ve parsiyel olmak üzere 2 büyük sınıfa ayrılır. Jeneralize epilepsilerde nöbetler eş zamanlı olarak her iki hemisferde birden başlarken, parsiyel epilepsilerde beyindeki bir ya da birçok odaktan başlayıp tüm beyine yayılabilir. Parsiyel epilepsilerin genellikle santral sinir sistemindeki bir travma kaynaklı, jeneralize olanların ise genetik kaynaklı bir komponenti olabileceği düşünülmektedir (107, 112).

Bir diğer sınıflandırma da nöbetlerin klinik özelliklerine göre (nöbetlerin tipi, nörolojik ve gelişimsel anomalilerin varlığı ya da yokluğu, EEG bulguları vb.) yapılmaktadır. Örneğin juvenil miyoklonik epilepsi miyoklonik nöbet başlangıcı ile karakterize iken adolesanlardaki absans epilepsi normal entelektüel fonksiyonlar ve EEG de tekrarlayıcı diken dalga deşarjlarını (DDD) içerir (113).

2.10.1. Absans Epilepsi

Absans epilepsi genellikle 4-8 yaş döneminde başlayıp bazen gün içinde yüzlerce kez (200 civarı) tekrarlayabilen absans nöbetlerle başlayan jeneralize bir sendromdur.

Nadiren tonik klonik nöbetler görülür. Absans nöbetleri dışarıdan farketmek genellikle zordur. Örneğin hasta sadece birkaç saniye boyunca boşluğa bakakalabilir, ya da dalgınlık ve dikkat dağınıklığı şeklinde nöbet açığa çıkabilir. Kişinin normal aktivitesi birkaç saniye için kesilir, herhangi bir sesli ya da görsel uyarıya cevap vermez. Nöbetin ardından kişi, olayla ilgili hiçbir şey hatırlamadan günlük hayatına devam eder. Nöbetler genellikle ergenlik döneminden sonra kaybolma ya da daha ciddi epilepsi formlarına dönüşme eğilimindedir (114).

Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (ILAE) 2010'daki revize ettiği nöbetlere göre sınıflandırmasıyla absans epilepsi sınıflandırması değiştirilmiştir (Tablo 1) (115).

Tablo 1. Jenaralize nöbetlerin Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (ILAE) önerisine göre sınıflandırılması (ILAE'den yeniden düzenlenmiş, 107)

JENERALİZE NÖBETLER

- Tonik-klonik
 - Tonik
 - Klonik
 - Atonik
 - Miyoklonik
 - Miyoklonik
 - Miyoklonik-atonik
 - Miyoklonik-tonik
 - Absans
 - Miyoklonik absans
 - Göz kapağı miyoklonisi
-
-

Tipik bir absans nöbet; bilateral, senkronize, spontan ve 2.5–4 Hz frekanslı diken dalga deşarjları (DDD) ile ortalama 10 sn (4-20 sn) süresince kendini gösterip nöbet sırasında dereceli olarak azalıp kaybolur.

Yıllarca nöbetlerin nereden kaynaklandığı ve EEG paternleri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Örneğin kedilerin talamuslarının elektriksel olarak uyarılması ile yapılan bir çalışmada, bilateral senkronize absans paterni ile benzeşen EEG kayıtları elde edilmiştir ve nöbetlerin talamustan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (116).

Fakat gene kediler üzerinde prokonvülsan ajanların serebral kortekse uygulanmasıyla gerçekleştirilen bir diğer çalışmada absans paterniyle benzeşen senkronize, bilateral deşarjların görülmesi, nöbetlerin serebral korteksten kaynaklandığına dair başka bir fikrin açığa çıkmasına neden olmuştur (117).

Sonraki yıllarda kortikal uyarılmanın genetik ya da deneysel olarak tetiklendiği, in vivo ve in vitro elektrofizyolojik çalışmalar incelenmiş ve absans nöbetlerin, serebral korteks ile talamus arasındaki devrenin değişmesinden kaynaklandığı öğrenilmiştir (118–120).

Talamokortikal devre, uyku gibi normal fizyolojik olayların altında yatan kortikal uyarılma ritmini ayarlar. Bu devrede 3 farklı tip nöron grubu vardır: talamik relay nöronlar, talamik retiküler nöronlar, kortikal piramidal nöronlar. Talamik relay nöronları böst modunda, kortikal piramidal nöronları aktive eder.

Absans epilepside ise anormal devreler kortekste ritmik aktivasyona (tıpkı nonREM uykusunda olduğu gibi) bilinçlilik durumunda da sebep olur. Bu anormalliğin nereden kaynaklandığına dair bazı tahminler ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır.

2.10.2. T tipi Ca^{+2} Kanalları

Talamik nöronlar, nöronların durumuna göre ya böst ya da tonik modda ateşleme yaparlar. Hiperpolarizasyon aracılığı ile inhibisyonu böst moduna, depolarizasyon yolu ile eksitasyonu ise tonik moda neden olur. T tipi Ca^{+2} kanalları ise böst moduna aracılık ederler. Nöron normalde dinlenme durumundayken T tipi Ca^{+2} kanalları inaktif durumdadır. Aktive olabilmeleri için membran hiperpolarizasyonu gereklidir. Bu nedenle Ca^{+2} akışı düşük eşikli akım üretilir ve nöronu böst moduna geçirebilirler. Talamik nöronlarda böst ateşlemesinin absans epilepside önemli rol oynadığı farmakolojik ve lezyon oluşturma yöntemi ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (121).

T tipi Ca^{+2} kanallarının talamus nöronlarındaki rolünü aydınlatmak amacıyla yapılan bir çalışmada, bu kanalın bir alt tipinin talamus nöronlarındaki ifadesinden sorumlu alfa 1G geninin knock out olduğu bir fare modeli kullanılmıştır. Elde edilen farelerin talamuslarında T tipi kanallarının Ca^{+2} akımı bozulmuşken, böst aktivitesi de indüklenemez hale gelmiştir (122).

GABA B (Gamma-amino butirik asit tip B) agonistinin epilepsi oluşturmak için kullanıldığı bir başka çalışmada, alfa 1G geninin knock out olduğu bir fare modeli ve normal fareler kullanılmış; knock out farelerin diğer farelere oranla absans nöbet üretme konusunda

dirençli olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, talamokortikal nöronlarının alfa 1G geninin sentezlediği T tipi kanal aracılı börs aktivitelerinin, absans nöbetlerinde kritik bir rol teşkil ettiğini göstermektedir (123).

2.10.3. Değişmiş GABA Fonksiyonları

GABA A (Gamma-amino butirik asit tip A) reseptör alt ünitesi genindeki bir bozukluk *nükleus retikularis talami* (NRT) nöronları arasındaki GABA aracılı inhibisyonu azaltabilir. Dolayısıyla NRT tarafından talamik nöronların inhibe edilebilir ve bu durum genel hipereksitabilite ile sonuçlanabilir (124).

2.10.4. Kolinerjik Sistemdeki Bozulmalar

Absans nöbetleri insan ve hayvanlarda genellikle uyaranlara karşı tetikte olma düzeyinin belirgin şekilde düşmesiyle karakterizedir. DDD'ler genellikle pasif uyanıklık, yavaş dalga uykusu gibi bilinç düzeyinin düştüğü dönemlerde görülürken, REM uykusu sırasında ve aktif uyanıklık dönemlerinde bozulurlar. Kolinerjik projeksiyonların uyanıklığın kontrolündeki rolü iyi bilinmektedir (125). Absans modelinde antikolinesterazlar, muskarinik reseptör agonistleri ve nikotinik reseptör agonistlerinin tümü absans nöbetlerini bastırırken; muskarinik antagonistler DDD'ler üzerinde iki fazlı bir etkiye sahiptir: bunlar düşük miktarlarda deşarjları arttırmış ve yüksek miktarlarda ise baskılamıştır. Bu nedenle bu sistemlerdeki bozulmaların absans epilepsi gelişim mekanizması oluşmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (126).

2.10.5. Absans Epilepsi İçin Hayvan Modelleri

Epilepsi çalışmalarında hayvan modellerinin kullanımı epileptogenezis boyunca üzerlerinde nöroanatomik elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar yapılabilmesine olanak vermesi nedeniyle oldukça elverişli ve yaygındır. Jeneralize idiyopatik epilepsilerin etyolojisinde genetik faktörlerin yer alması absans epilepsi için genetik model kullanmanın uygun olduğunu göstermiştir. Öte yandan genetik olmayan modellerin de kullanılabilmesine rağmen genetik modeller insanlardaki absans epilepsiyle daha çok benzeşmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır (127).

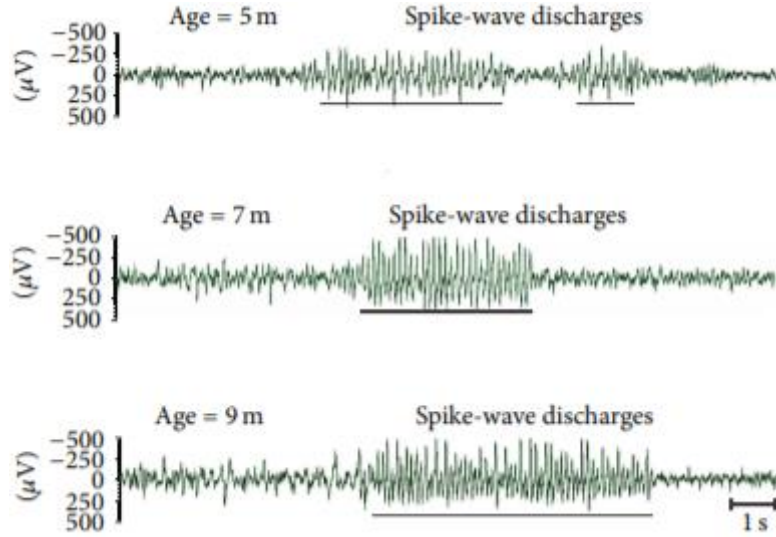
İdeal bir hayvan modelinin görünüş geçerliliği (*face validity*) olması gerekir, bir diğer deyişle denek (hayvan modeli) ve modellenen durum (hastalar) arasında fenomenolojik benzerlikler olmalıdır. EEG'de gözlenen spontan diken dalga deşarjlarının (DDD) varlığı ve aynı zamanda epilepsi klinik belirtilerinin eşlik etmesi iyi bir epilepsi modeli için olmazsa

olmazdır. Günümüzde geçerliliği üzerinde en çok çalışmalar yapılmış absans epileptik sıçan modelleri: GAERS (Genetik Absans Rat From Strasbourg) ve WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) cinsi sıçanlardır (16).

GAERS modeli araştırmacılar tarafından yapılan epilepsi çalışmalarına kaynak sağlayan Wistar üreme kolonisindeki sıçanların %30'unun EEG'lerinde, tüm kortekste bilateral, senkronize ve spontan DDD tespit edilmiştir. Deşarjlar süresince yüzdeki seyirmeler ve sıçanın immobilize oluşu tıpkı insanlardaki absans nöbetlerine benzetilerek bulunmuştur. Bu modeldeki jeneralize, non-konvulsif nöbetler 40-120 günlükken başlayıp, yaşla birlikte sayıları ve şiddetleri artarak devam etme eğilimindedirler (128).

Ayrıca in-bred, random-bred ve özel olarak seçilip çoğaltılmış soylarda da DDD'ler görülmektedir. Şu ana kadar incelenmiş soylarda yaşla birlikte ve ileri nesillerde DDD sayısı ve DDD görülen hayvan sayısı artmaktadır. Yaşla birlikte görülen deşarjlardaki artış eğilimi insanlardaki durumdan farklıdır. Ayrıca insanlarda ergenlik dönemine kadar genellikle azalarak kaybolan bu nöbetler, sıçanlarda ergenlikten sonra görülmeye başlar (128).

WAG/Rij cinsi sıçanlar ise Wistar cinsi sıçanların in-bred olarak çiftleşmesi sonucunda ortaya çıkan bir türdür. WAG/Rij sıçanlarının davranışlarındaki özellikler kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır ve karşılaştırıldıklarında ataları Wistar özelliklerine oldukça benzerdir. Ancak tüm yetişkin WAG/Rij sıçanlarının hafif klinik bulgular ve EEG'de spontan DDD gösterdiği 1986'da van Luijtelaar ve Coenen tarafından keşfedilmiştir. Deşarjlar kortikal EEG'de 2 ila 3 aylıkken belirginleşirken 6. ayda hem erkek hem de dişi sıçanlarda; ortalama 5 s süre ile insanlardankinden biraz daha yüksek frenkansta (7-10 Hz) saatte yaklaşık 16-20 deşarj tespit edilir (129, 130) (Şekil 6).

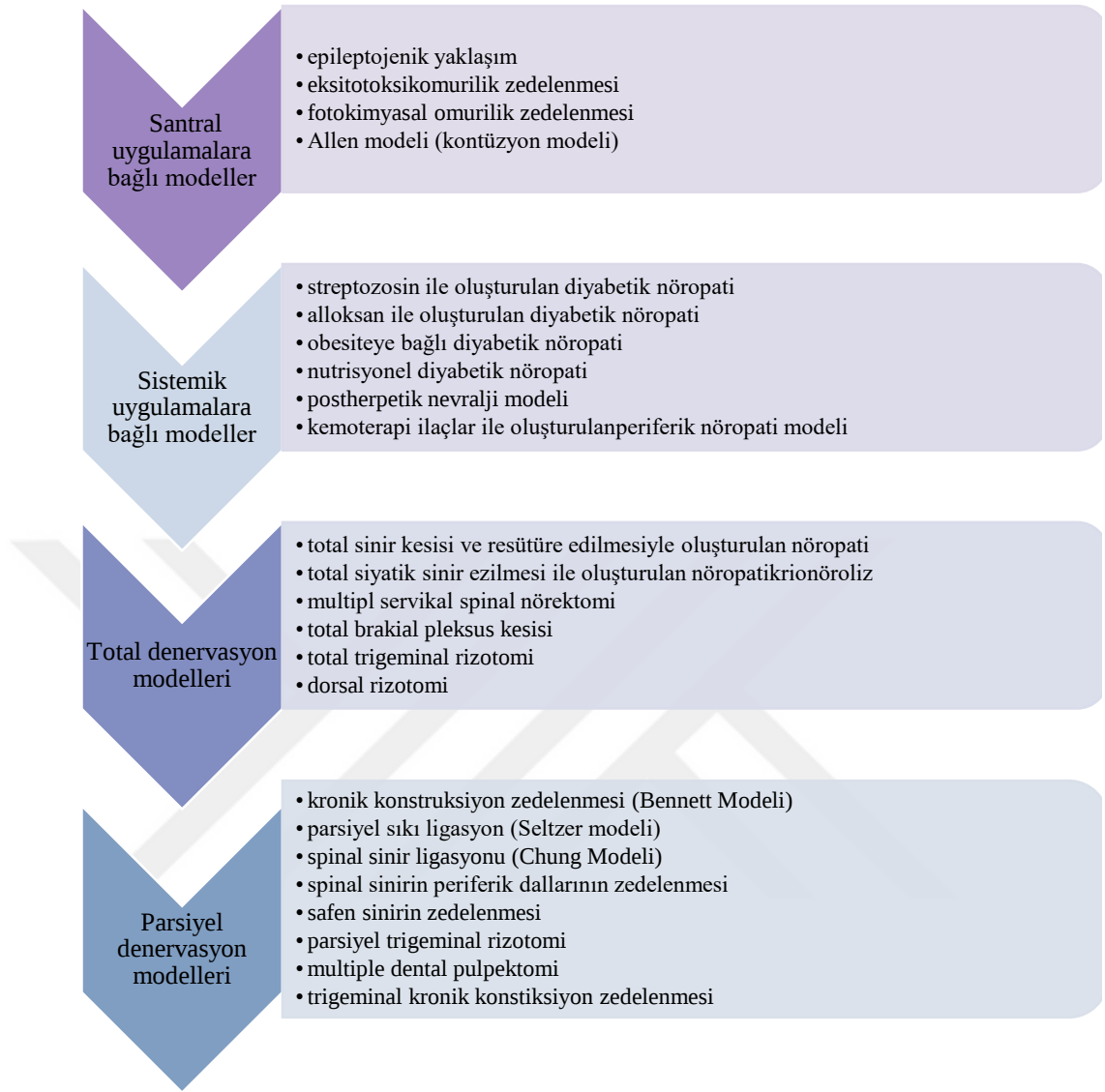


Şekil 6. WAG/Rij'lardaki diken dalga deşarjlarının farklı yaşlardaki (5, 7 ve 9 aylık) gösterimi (Sitnikova'dan aynen alınmıştır, 131)

Elektrofizyolojik işaretlere ek olarak tıpkı insanlarda da olduğu gibi davranışsal fenomenler görülür. Dışarıdan sıçan gözlendiğinde yüzde miyoklonik jerk tarzı hareketler, bıyıklarında seyirme, nefes almada hızlanma, başı eğme ve sıklıkla göz seğirmesi eşlik eder. Vakaların % 80'inden fazlasında spontan deşarjlar pasif uyanıklık sırasında veya uyku sırasında ortaya çıkar. EEG bulguları sırasında istemli hareket ve uyanarlara cevap verme ve antiepileptik ilaçlara cevap verme azalır (132).

2.11. Deney Hayvanlarında Nöropatik Ağrı Tetikleme Modelleri

Periferal sinir hasarı oluşturan birçok model olmasına rağmen (travmatik sinir hasarıyla, metabolik hastalıklarla, toksinler) hiçbirisi deney hayvanları üzerinde tam olarak insandaki sinir hasarına benzer bir hasar oluşturamamaktadır. Periferal sinir hasarının tamamen transekte edilmesiyle proximal uçta neuroma oluşturan bir model üzerinde yapılan çalışmalar, tam sinir deafferantasyonu durumuyla ilişkili duyu bozukluklarının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına büyük katkıda bulunmakla birlikte, periferal sinir hasarların birçoğu, en önemli semptomlardan olan allodoni ve hiperaljeziyi oluşturma konusunda yetersiz kalmıştır. Ayrıca bu modellerde hayvanlar ototomi gibi kendilerine zarar verecek davranışları (self-mutilasyon) sergileme ihtimalleri oldukça yüksektir. Nöropatik ağrının tetiklendiği tek bir mekanizma olmadığından ötürü birçok farklı hayvan modelinin ortaya çıkması, mekanizmanın aydınlatılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısında çok değerlidir. Nöropatik ağrının tetiklenmesinde kullanılabilen modelleri 4 ana kategoride sınıflandırabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Deney hayvanlarında nöropatik ağrı tetikleme modelleri

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda, 214S206 nolu "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak *in-vivo* ve *in-vitro* İncelenmesi" isimli TÜBİTAK projesi kapsamında yapıldı. Çalışmanın etik onayı, KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'dan alınmıştır.

3.1. Deney Hayvanları

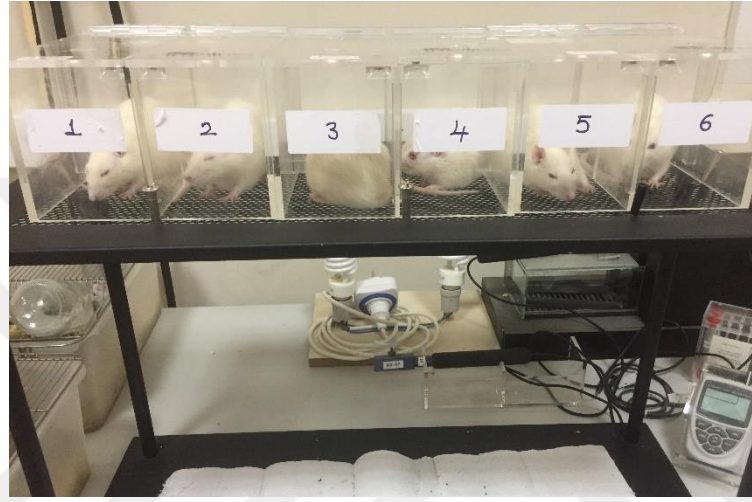
3.1.1. Hayvanların Seçimi ve Deneye Adaptasyonu

Bu çalışmada yaşa bağlı başlangıçlı genetik absans epilepsili WAG/Rij ve kontrol grubu olarak sağlıklı Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. WAG/Rij cinsi sıçanların genetik özellikleri nedeniyle postnatal 50-60. günlerden sonra spontan olarak epilepsi nöbeti geçirmeye başlamaları nedeniyle çalışmada 2 aylık pre semptomatik ve erişkin (en az 6 aylık) semptomatik WAG/Rij grupları, sağlıklı eşlenik yaş grubunda Wistar grupları kullanılmıştır (Şekil 8). Her grupta 8 sıçan bulunmaktadır. Sıçanların beslenmesinde pelet formunda yem ve musluk suyu ad libitum olarak kullanılmış ve sirkadiyen ritmin devam ettirilmesi için 12/12 saat (karanlık-aydınlık) döngüsüne uygun olarak; sıcaklığı ($22\pm3^{\circ}\text{C}$) ve nemi $\% 55\pm5$ olacak şekilde şeffaf plastik kafeslerde barındırılmıştır.



Şekil 8. Deney grupları

Çalışmada kullanılan hayvanların davranışsal ağrı testleri sırasında strese girmelerinin önlenmesi ve ağrı eşiklerinin doğru şekilde belirlenmesi amacıyla deneylere başlamadan 3 gün önce, her gün aynı saatte (10:00) hem von Frey (IITC Life Science, Electronic von Frey Anesthesiometer, ABD) hem de Termal Plantar Analjezimetre (MAY PWAM093, Ankara) cihazlarına adaptasyonları yirmişer dakika boyunca sağlanmıştır (Resim 1).



Resim 1. Sıçanların von Frey cihazına (mekanik ağrı ölçümü) adaptasyonu

3.2. Davranışsal Ağrı Testleri

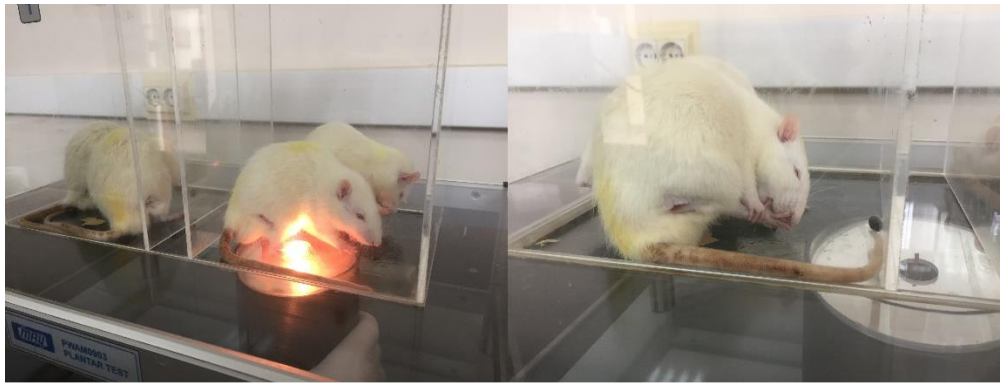
Bu testlerde ağrı hayvan çalışmalarında doğrudan değil dolaylı olarak ağrı benzeri davranışların gözlemlenmesiyle ölçülmeye çalışılır. Nosisepsiyonu incelemek için kullanılan çoğu davranışsal yöntemin sonuçları öznelidir. Verilen yanıtın uyarandan sakınma mı yoksa doğal bir davranış mı (örneğin tımarlanması) olduğunu iyi ayırt etmek gerekir. Pençeyi saklama, yalama, sallama, ısırma, atlama, karnın gerilmesi veya ezilmesi, postural değişiklikler en yaygın ağrı davranışlarıdır (133, 134).

Bütün ağrı davranışı testleri saat 08:00 ve 12:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Testlerin uygulanması sırasında ortamın sessizliğine mümkün mertebe dikkat edilmiştir. Ölçüm yapılırken hayvan değiştikçe, yeni hayvanın keşif davranışlarını arttırmamak ve sağlıklı ölçümler yapabilmek için cihazlar nemli peçeteye dışkı ve idrardan temizlenmiştir.

3.2.1 Termal Plantar Test

Bu protokoller anestezi altında olmayan deney hayvanlarında deneysel ağrı araştırmaları için etik standartlar kılavuzuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (135). Termal plantar analjezimetre testi deney hayvanlarında ağrı eşiğini belirlemede geçerli ve oldukça hassas bir yöntemdir (136). Termal Plantar Analjezimetre cihazı yanları plastik saydam bariyerlerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış, zemini saydam bir cihazdır. Hayvanın arka pençelerinin plantar yüzeylerinin ortasına odaklanmak üzere ayarlanabilen hareketli infrared ışık demeti şeklinde aşağıdan radyan ısı uygulayabilir. Bu termal akut ağrı modelinde hayvanlar ısı uyarana cevap vermek üzere pençelerini çektikleri anda ısı uygulaması otomatik olarak cihaz tarafından sonlandırılır ve bu şekilde deney hayvanının ısı uyarana vermiş olduğu cevabın latensi ölçülerek termal nosiseptif eşik tespit edilir. Bu çalışmada sıçanlar için uygun büyüklükte Termal Plantar Analjezimetre (MAY PWAM093, Commat Ltd, Ankara) kullanılmıştır. Stres faktörünü azaltmak ve ambulasyonu minimuma indirmek için deneye başlamadan 5-10 dakika önceden hayvanların ortama adaptasyonları sağlanmıştır.

Hareket edebilir radyan ısı kaynağı ile sıçanların pençelerinin plantar yüzeylerinin orta noktasına hedef alınıp, ışık demeti yaklaşık 5-6 s sonra çekekleri şiddete ayarlandı. Doku zedelenmesini önlemek ve termal allodini ve hipoaljeziyi belirlemek için yeterli bir süre olan 10-12 s “cut-off” süresi olarak belirlenmiştir. Isı uyarı verildiğinde sıçanın pençesini çekmesi, yalaması, pençeyi sallaması pozitif cevap olarak kabul edilmiştir. Her bir hayvan için ölçümler üst üste (dokunun soğumasına izin verilip) sağ arka pençede 3 kez tekrarlanmış ve değerlerin ortalamaları alınmıştır (Resim 2).



Resim 2. Termal plantar testin uygulanışı ve sıçanın uyarana karşı gösterdiği ağrı davranış

3.2.2 Von Frey Testi

Bu deney, üstü hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış saydam plastik kaplı delikli bir tel zeminin üzerine yerleştirilen düzenekte, mekanik uyarıya cevaben pençe çekme eşiği rijit uçlu von Frey filamentleri aracılığıyla ve elektronik von Frey aneljezimetre ile belirlenmiştir. Elektronik von Frey düzeneğinde, filamentler aracılığıyla uygulanan kuvvet, kademeli olarak arttırılarak pençe çekilinceye kadar uygulanır ve pençe çekme eşiği otomatik olarak kaydedilir. Sıçanın pençesini hızla çekmesi, tercihen yalaması, sallaması vb. davranışlar pozitif yanıt olarak kabul edilir. Bu yöntem mekanik allodini için belirleyici bir metod olarak kullanılabilir (134).

Çalışmada tüm sıçanların her birinin sağ arka pençelerinin tam orta noktasından üçer defa uygulanan filamentlere verdiği gücün ortalaması eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Deneye başlamadan 5-10 dakika önce hayvanların keşif davranışlarını azaltmak için ortama adaptasyonları sağlanmıştır. Ölçüm sırasında her bölmeye tek bir hayvan yerleştirilmiştir (Resim 3).



Resim 3. Sıçanların von Frey cihazında mekanik ağırlı ölçümlerinin yapılması

3.3. Cerrahi Protokoller

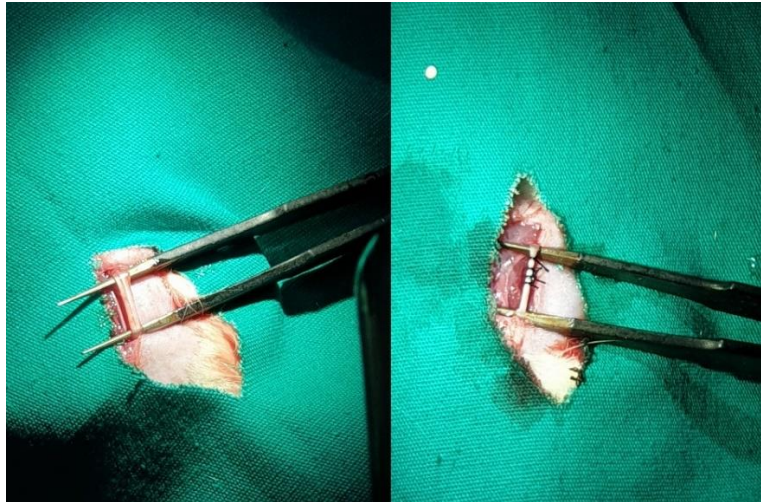
3.3.1. Nöropatik Ağrı Tetikleme Protokolü

Bu tez çalışmasında sıçanların WAG/Rij ve belirli Wistar gruplarında (Şekil 8) sağ siyatik sinirlerinde, kronik sinir konstriksiyon modeli ile kronik nöropatik ağrı tetiklenmesi ipsilateral olarak gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarında nöropatik ağrının tetiklenmesi için santral, sistemik uygulamalara bağlı modeller ile total ve parsiyel denervasyona bağlı geliştirilebilen birçok model arasından Bennett ve Xie'nin kronik konstriksiyon modeli seçilmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden birisi insanlardaki periferik nöropatlere benzer ağrı hissi bozuklukları (özellikle hiperaljezi, allodini) oluşturulabilmesidir. Periferik sinirin

tamamen transekte edildiği ve proksimal ucunda bir nöroma oluşturduğu modellerden farklı olarak sinire tamamen zarar verilmez, bunun yerine vaskülarizasyon korunacak şekilde ligasyon yapılır. Bu çalışmada anestezi için, nöropatik ağrı gelişiminde rolü olan NMDA reseptörünün antagonisti olan ketamin yerine, sodyum pentobarbital (40 mg/kg) kullanıldı ve anestetik madde intraperitoneal olarak uygulandı (12).

Aseptik şartlarda ve hipotermiyi önlemek amacıyla termal battaniye üzerinde, anestezi altına alınan sıçanların sağ bacağına femurun birkaç mm distalinden (7-10 mm) künt olarak *gluteus superfisialis* ve *biceps femoris* kasları dikkatlice kesilmiştir. Açılan insizyon 4-5 mm civarıydı. Ardından retraktör yardımıyla kaslar uzaklaştırılıp diseksiyon mikroskobu yardımıyla siyatik sinir açığa çıkarıldı. Forsepsler ve mikro cerrahi makası yardımı ile siyatik sinir bifurkasyonun yaklaşık 10 mm proksimalinden itibaren etrafındaki bağ dokulardan temizlendi.

Soğuk ışık kaynağı altında ve diseksiyon mikroskobu yardımıyla ligatürler 1 mm aralıklarla 4 düğüm şeklinde ve fazla sıkmadan ipsilateral pençede hafif bir sarsı görülmesi ile atıldı. Böylelikle vaskülarizasyonun da korunduğu ideal bir sıkılık sağlandı. Cerrahi alan (kas ve deri) birkaç dikişle kapatıldı. Ardından hayvanlar termal battaniye üzerinde 1-2 saat kaldıktan sonra temiz kafeslerine alındılar (Resim 4).



Resim 4. Siyatik sinirin cerrahi olarak açığa çıkarılması ve ligasyonun yapılması

3.3.2. Sham Protokolü

Sadece belirli Wistar sıçan grubunda (Şekil 8) cerrahi işlemin (ve/veya anestezinin) kendisinin ağrı gelişimine etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirildi. Nöropatik ağrı tetikleme protokolüyle aynı fiziki şartlarda ve aynı anestetik madde ile gerçekleştirildi. Ancak sham opere grubunda siyatik sinir açığa çıkarıldı fakat ligasyon ya da zedelenme yapılmadan geri kapatıldı.

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Metodu ile Gen Miktarlarının Belirlenmesi

Bir DNA parçasının içinde yer alan ve gen dizilimi belirli olan bir bölgenin *in vitro* olarak çoğaltılması prensibine dayanan teknik polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) olarak adlandırılır. Bu tekniğin ana hatlarını 3 aşama oluşturur. İlk olarak 94°C-98°C ısı aralığında gerçekleştirilen denatürasyonla sarmallar birbirinden ayrılır. Ardından 37°C-65°C ısı aralığında hibridizasyon ile sentetik oligonükleotid primerlerin bağlanması gerçekleştirilir. 3. aşamada Mg iyonları varlığında gerçekleştirilir. Sıcaklığın da yükseltilmesiyle Taq DNA polimeraz primerleri uzatılır. Sonrasında yeni DNA zincirleri sentezlenilmiş olur. Bu döngü birkaç kez tekrarlanır. Çok az miktarda nükleik asitle çalışmaya olanak sağlayan bu teknikte, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü ve bu bölgedeki baz dizilerini tamamlayıcısı spesifik primerler kullanılır. Gerçek zamanlı PZR (RT-PZR) ise DNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılar. Geliştirilmiş bu teknik geleneksel PZR yöntemi ve gen analizinin birleştirilmiş halidir. PZR tıbbi ve biyolojik araştırma laboratuvarlarında, kalıtsal hastalıkların teşhis edilmesinde, parmak izlerinin tanımlanması, bulaşıcı hastalıkların teşhisi, genlerin klonlanması, ve DNA hesaplaması gibi konularda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (137–139).

Ağrı davranışı testlerinin tamamlanmasından sonra, her gruptan 3 hayvan PZR analizi için kullanılmıştır. PZR ile tayini yapılacak ağrı belirteci ve ilgili moleküller reseptör ifadesi, TRPV1, NMDA NR1, NK1R, IL-1 beta; ilgili nöroanatomik kısımlardan (DRG, TG, RVM, RTN, ACC ve PAG) alınan dokulardan elde edilen örneklerde yapılmıştır.

Sıçanlar dekapitasyonla öldürüldükten sonra ilgili beyin bölgeleri sterotaksik cihaz yardımı ile elde edilmiştir. Farklı beyin bölgelerinin doku örneklerinin çıkarılmasında Paxinos atlasından yararlanılarak ilgili anatomik kısımlardan numuneler mikropunch tekniği ile izole edilmiştir. Çıkarılan doku örnekleri sıvı azotta dondurulup ölçüm yapılana kadar -80° C'de saklanmıştır.

Elde edilen doku parçalarında ticari RNA izolasyon kiti kullanılarak total RNA izolasyonu yapılmıştır. Bu RNA'lar RT-PZR kiti kullanılarak cDNA'ya çevrilip TRPV1, NMDA NR1, NK1R, IL-1 beta gen ifade seviyeleri Roche Lightcycler 480 Real-time PZR cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Hedef genlerin ifade seviyelerindeki değişiklikler housekeeping gen olarak kullanılan G3PDH ve/veya GAPDH ifade seviyelerine oranlanarak sonuçlar göreceli kantitasyon metoduyla kontrol grubuna göre kaç kat değiştiği şeklinde verilmiştir.

Housekeeping genler bir organizmanın değişmeyen seviyelerdeki ifadesi olan ve bu özelliği nedeniyle de diğer genlerin ifade seviyelerini karşılaştırmaya imkan sağlayan genlerdir. Gen ifade çalışmalarında çalışılan doku ve hücrelerde asıl gene referans olarak kullanılır ve sonuçları yorumlamada kullanılır. Glikolizde görevli olan bir enzim olan GAPDH (gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz) en çok bilinen housekeeping genlerindendir. Enerji ihtiyacı olan yerlerde ifade seviyesi artmaktadır (140).

PZR analizleri İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Bu tezin verilerinin analizi SPSS programında yapıldı. Verilerin analizinde iki yönlü varyans analizi testi (ANOVA) sonrasında Dunnett testi ve Student t-testi kullanıldı. Veriler metin içinde ortalama±standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

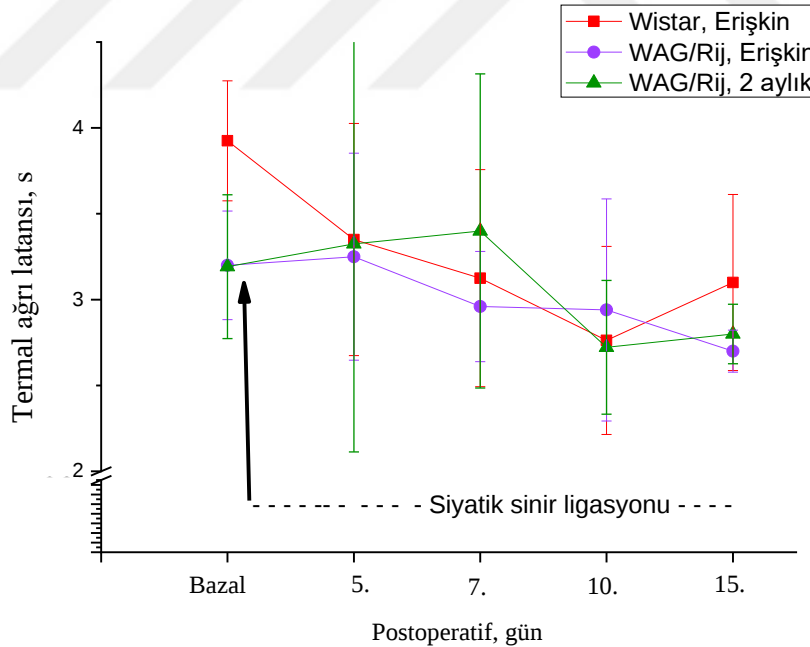
4. BULGULAR

4.1. Davranışsal Ağrı Testleri Bulguları

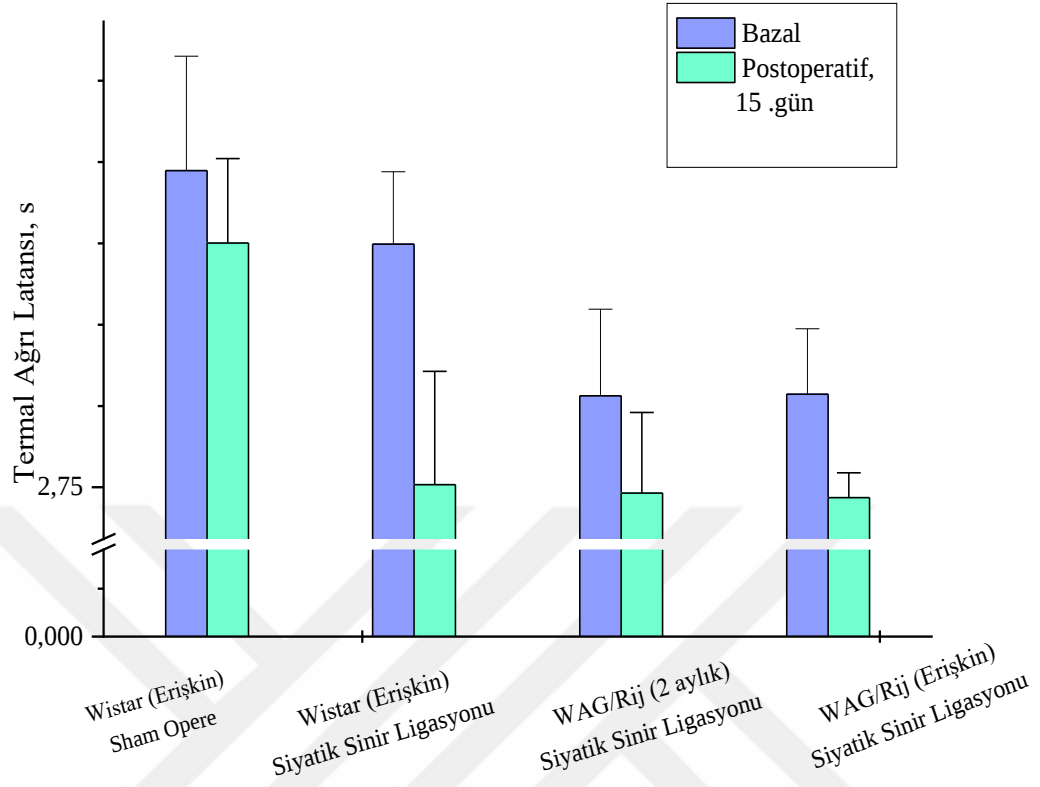
4.1.1. Kontrol Wistar ve Epileptik WAG/Rij Sıçanlarda Siyatik Sinire Kronik Konstriksiyon Hasarı Yoluyla Oluşturulan Nöropatik Ağrının Karşılaştırmalı İncelenmesi

Siyaik sinirin ligasyonu hem WAG/Rij, hem de kontrol Wistar sıçanlarda nöropatik ağrı gelişimine yol açtı (Şekil 9-11). Ancak, kronik ağrı duyarlılığı geliştirme bakımından (Şekil 9) erişkin WAG/Rij sıçanlarda zamansal seyri kısmen fark gösterdi postoperatif 7. günde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak hipo-aljezik etki belirlenirken, postoperatif 10. günden itibaren hiperaleji gelişti (Şekil 9).

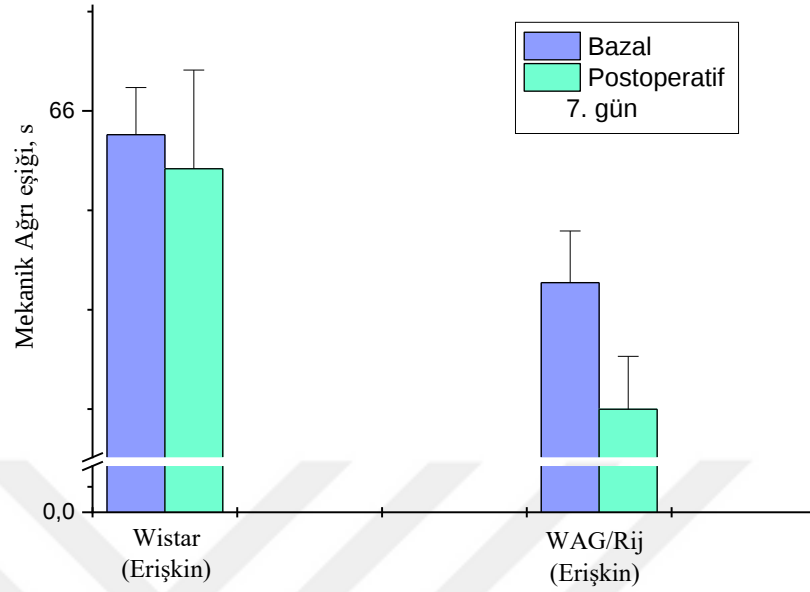
Diğer gruplarda olduğu gibi bu protokolde de WAG/Rij sıçanlarda bazal ağrı duyarlılığı daha fazla idi ve 10. günden itibaren siyatik sinir hasarına bağlı nöropatik ağrı duyarlılığı artışı tespit edildi.



Şekil 9. Erişkin WAG/Rij ve kontrol Wistar sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının termal uyarı ile tetiklenen ağrı latansı üzerine zaman bağımlı etkisi. Gruplara ait termal uyarıya cevaben gelişen ağrı davranışlarının ortalama latans değerleri görülmektedir.



Şekil 10. Sağlıklı kontrol Wistar ve epileptik nöbet geçiren ile geçirmeyen WAG/Rij sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının termal uyarıyla tetiklenen ağrı latansı üzerine postoperatif 15. gündeki etkisinin karşılaştırılması. Gruplara ait termal uyarıya cevaben gelişen ağrı davranışlarının latans değerleri görülmektedir.



Şekil 11. Sağlıklı kontrol Wistar ve epileptik nöbet geçiren erişkin WAG/Rij sıçanlarda siyatik sinire kronik konstriksiyon hasarının mekanik uyarı ile tetiklenen ağrı latansı üzerine postoperatif 7. gündeki etkisinin karşılaştırması. Gruplara ait termal uyarıya cevaben gelişen ağrı davranışlarının latans değerleri görülmektedir.

4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi

4.2.1. Deney Gruplarının Anterior Singulat Korteks Dokularında Ağrıya Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

Şekil 12’da farklı gruplardaki sıçanlardan elde edilen ACC doku örneklerinde TRPV1, NMDAR, NK1 ve IL-1 beta gen ifadesi değerleri gösterilmiştir. Normalizasyon için housekeeping gen olarak GAPDH seçildi. Gen ifadesindeki değişimler siyatik sinir ligasyonu yapılmamış kendi kontrol grubuna göre kat değişimi şeklinde sunulmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p<0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir.

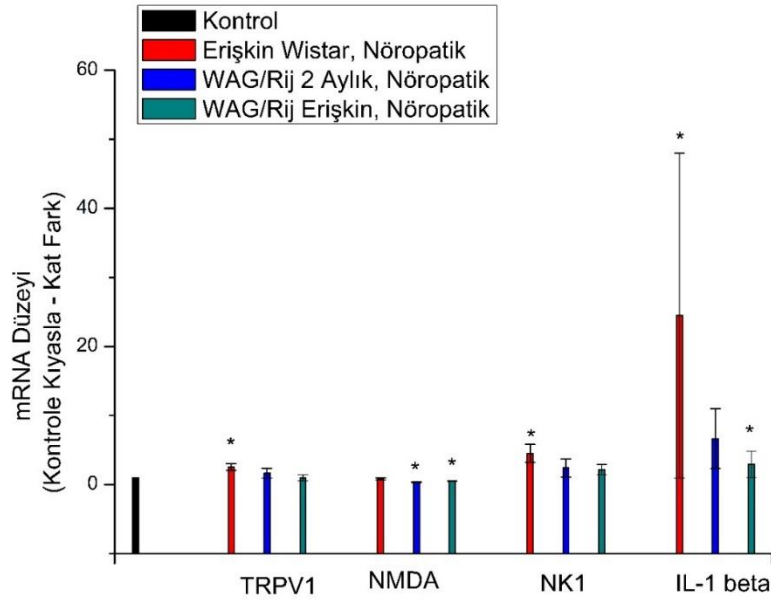
Kendi kontrol grubuyla kıyaslandığında nöropatik ağrı tetiklenmiş erişkin Wistar grubundaki TRPV1 genindeki değişimi 2.6 ± 0.47 kat yüksek bulundu ($p=0.011$). WAG/Rij

gruplarında ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilemedi ($p>0.05$).

NMDAR geni için; WAG/Rij 2 aylık ve erişkin nöropati tetiklenmiş gruplarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede (sırasıyla 0.53 ± 0.06 ve 0.33 ± 0.03) düşük olduğu tespit edildi ($p=0.01$ ve $p=0.00$).

NK1R geninde nöropatik ağrı tetiklenmiş Wistar grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmişken (4.5 ± 1.32) ($p=0.00$), WAG/Rij gruplarının hiçbirisinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.60$ ve $p=0.116$).

Kendi kontrol grubuna kıyasla IL-1 beta gen seviyesinde nöropati tetiklenmiş Wistar gruplarında anlamlı seviyede artış (24.48 ± 23.54) olduğu gözlenmiştir ($p=0.002$).



Şekil 12. Anterior singulat korteks dokusunda TRPV1, NMDAR, NK1R ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

4.2.2. Deney Gruplarının Retiküler Talamik Nükleus Dokularının Dokularında Ağrıyla Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

Şekil 13’de farklı gruplardaki sıçanlardan elde edilen RTN doku örneklerindeki 4 farklı gen (TRPV1, NMDAR, NK1, IL-1 beta) ifadesi değerleri belirlenmiştir. Normalizasyon için housekeeping genlerden biri olan GAPDH seçilmiştir. Gen ifadesindeki değişimler operasyon geçirmemiş kendi kontrol grubuna göre relative kat değişimleri ile

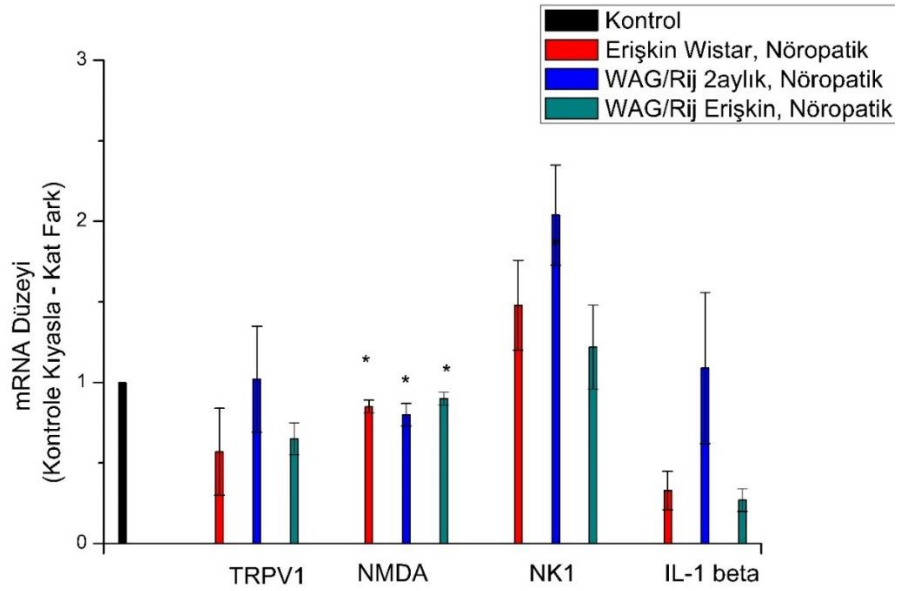
karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p<0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir.

Kendi kontrol grubuyla kıyaslandığında nöropatik ağrı tetiklenmiş erişkin Wistar grubundaki TRPV1 genindeki relatif kat değişimi 1.60 ± 0.04 kat yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). WAG/Rij grupları için anlamlı bir değişim tespit edilememiştir.

NMDAR geni için nöropatik ağrı tetiklenmiş Wistar erişkin, WAG/Rij 2 aylık ve WAG/Rij erişkin gruplarında anlamlı seviyede düşüşler (sırasıyla 0.49 ± 0.13 ; 0.57 ± 0.32 ve 0.72 ± 0.10), kontrol grubuyla kıyaslandığında tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.04$ ve $p=0.047$).

NK1R gen ifadesi için yapılan analizlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır (tüm gruplarda $p<0.05$).

Kendi kontrol grubuna kıyasla IL-1 beta gen seviyesinde nöropati tetiklenmiş Wistar gruplarında anlamlı seviyede artış tespit edilmiş fakat WAG/Rij gruplarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmemiştir.



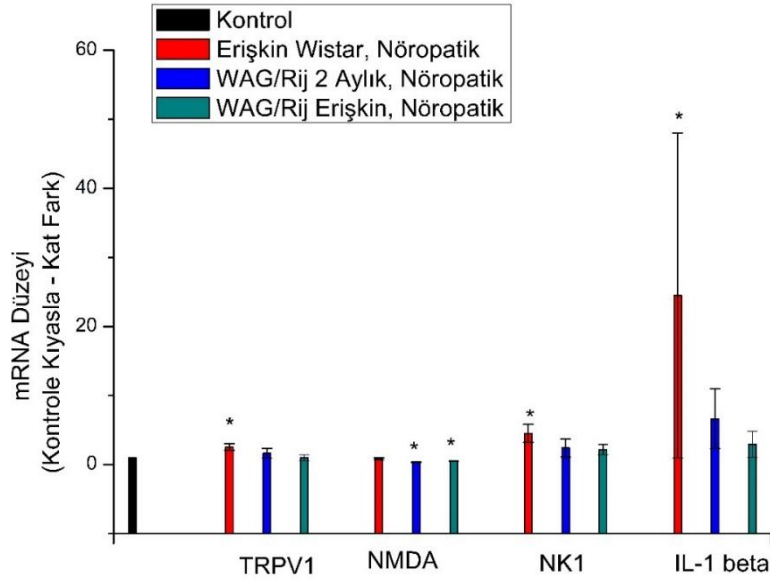
Şekil 13. Retiküler talamik nükleus dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

4.2.3. Deney Gruplarının Periaquaduktal Gri Cevher Dokularında Ağrıyla Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

Şekil 14’de farklı gruplardaki sıçanlardan izole edilen PAG doku örneklerindeki 4 farklı gen (TRPV1, NMDAR, NK1, IL-1 beta) ifadesi değerleri belirlenmiştir. Normalizasyon için housekeeping genlerden biri olan GAPDH seçilmiştir. Gen ifadesindeki değişimler operasyon geçirmemiş kendi kontrol grubuna göre relative kat değişimleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p < 0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir. TRPV1 ve IL-1beta genlerinin ifadeleri için kendi kontrol gruplarıyla yapılan kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı fark değişim tespit edilememiştir ($p > 0.05$).

NMDAR gen ifadesi için yapılan karşılaştırmalarda nöropati tetiklenmiş erişkin Wistar gruplarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (0.72 ± 0.12); buna karşılık nöropatik ağrı tetiklenmiş erişkin WAG/Rij gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (1.39 ± 0.17) saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.013$ ve $p = 0.001$).

NK1R geni için sadece nöropati tetiklenmiş 2 aylık WAG/Rij gruplarında anlamlı düzeyde artma (1.79 ± 0.31) tespit edilmiştir ($p=0.00$).



Şekil 14 . Periakvaduktal gri cevher dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

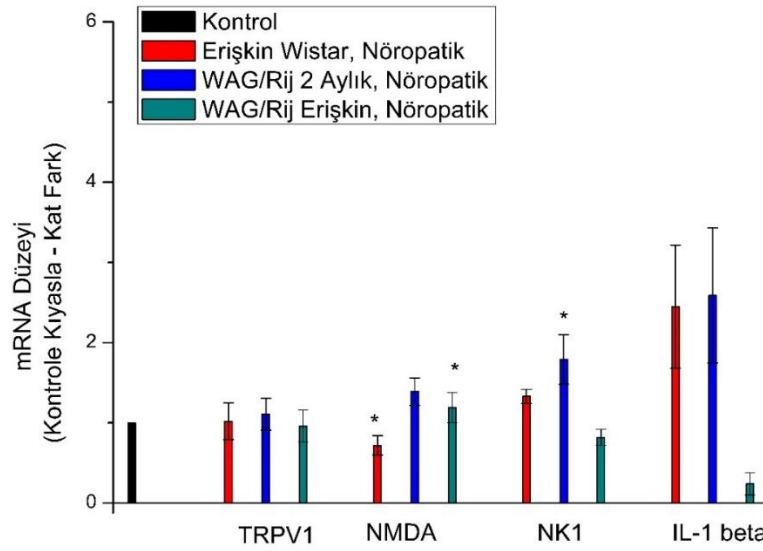
4.2.4. Deney Gruplarının Rostral Ventromedüller Medulla Dokularında Ağrıyla Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

Şekil 15’te farklı gruplardaki ratlardan elde edilen RVM doku örneklerindeki 4 farklı gen (TRPV1, NMDAR, NK1, IL-1 beta) ifadesi değerleri belirlenmiştir. Normalizasyon için genlerden biri olan GAPDH seçilmiştir. Gen ifadesindeki değişimler operasyon geçirmemiş kendi kontrol grubuna göre relatif kat değişimleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p<0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir.

İlgili deney gruplarında TRPV1 ve IL 1beta genlerinin ifadeleri için kendi kontrol gruplarıyla yapılan kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p>0.05$).

NMDAR gen ifadeleri relatif olarak kendi kontrol gruplarıyla kıyaslandığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma (sırasıyla 0.85 ± 0.04 ; 0.80 ± 0.07 ve 0.90 ± 0.04) tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.00$ ve $p=0.036$).

NK1R geni için kendi kontrol grubuyla yapılan kıyaslamalarda, 2 aylık nöropati tetiklenmiş WAG/Rij gruplarında anlamlı artma (2.04 ± 0.31) saptanmıştır ($p=0.00$).



Şekil 15. Rostral ventromedüller medulla dokusunda TRPV1, NMDAR, NK1R ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

4.2.5. Deney Gruplarının Dorsal Kök Gangliyon Dokularında Ağrıyla Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

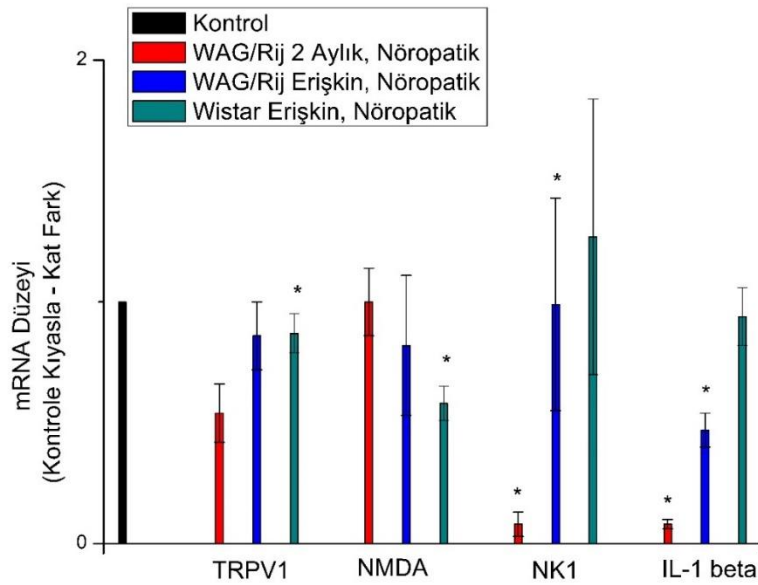
Şekil 16’da farklı gruplardaki ratlardan elde edilen DKG doku örneklerindeki 4 farklı gen (TRPV1, NMDAR, NK1, IL-1 beta) ifadesi değerleri belirlenmiştir. Normalizasyon için housekeeping genlerden biri olan GAPDH seçildi. Gen ifadesindeki değişimler operasyon geçirmemiş kendi kontrol grubuna göre relatif kat değişimleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p<0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir.

NMDAR gen ifadesinin kontrol grubuyla kıyaslanması ile nöropatik ağrı tetiklenmiş erişkin Wistar gruplarında anlamlı düzeyde düşük olduğu (0.58 ± 0.07) tespit edildi ($p=0.020$).

TRPV1 gen ifadesinin kontrol grubuyla kıyaslanması ile nöropatik ağrı tetiklenmiş erişkin Wistar gruplarında anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (0.87 ± 0.08) ($p=0.020$).

Kontrol grubun NK1R geni için nöropatik ağrı tetiklenmiş WAG/Rij 2 aylık grubuyla yapılan kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu (0.08 ± 0.05) saptanmıştır ($p=0.000$).

IL-1 beta geni için yapılan kıyaslamalarda nöropatik ağrı tetiklenmiş Erişkin ve 2 aylık WAG/Rij gruplarında anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla 0.08 ± 0.02 ve 0.47 ± 0.07) tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.00$ ve $p=0.026$).

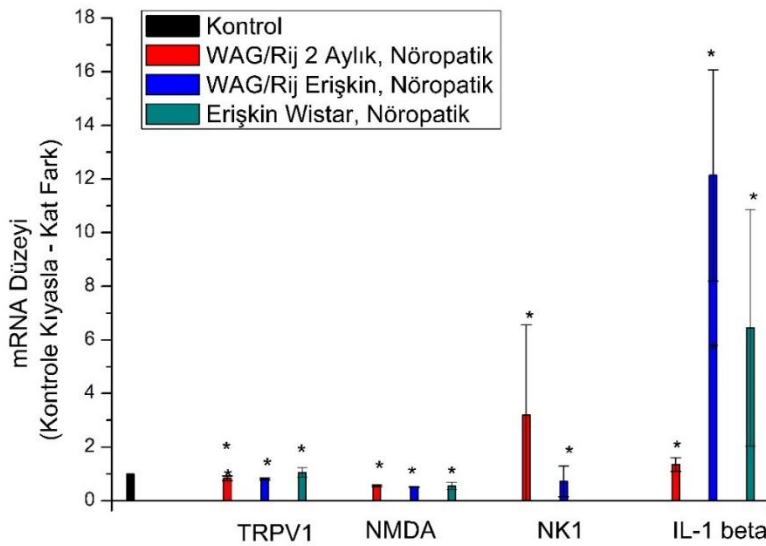


Şekil 16. Dorsal kök gangliyonu dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

4.2.6. Deney Gruplarının Trigeminal Gangliyon Dokularında Ağrıyla Alakalı Mediyatörlerin mRNA İfade Düzeyleri

Şekil 17’de farklı gruplardaki ratlardan elde edilen TG doku örneklerindeki 4 farklı gen (TRPV1, NMDAR, NK1, IL-1 beta) ifadesi değerleri belirlenmiştir. Normalizasyon için housekeeping genlerden biri olan GAPDH seçildi. Gen ifadesindeki değişimler operasyon geçirmemiş kendi kontrol grubuna göre relatif kat değişimleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gen ifadelerindeki bu değişimlerin, sham operasyonu geçirmiş kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek ya da düşük olanları ($p<0.05$) grafik üstünde yıldız simgesiyle belirtilmiştir.

Kendi kontrol gruplarına kıyasla TRPV1 geni için tüm gruplarda anlamlı düzeylerde dir.



Şekil 17. Trigeminal gangliyon dokusunda TRPV1, NMDA, NK1 ve IL-1 beta mRNA ifade düzeyleri (TRPV1: transient reseptör potansiyeli vanilloid 1, NMDA: N-metil D-aspartat, NK 1:nörokinin 1, IL-beta: interlökin 1 beta)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında epilepside nöropatik ağrı gelişme durumu deneysel olarak incelenmiştir. Bu amaçla absans epilepsi için genetik müdahale ile geliştirilen model olarak WAG/Rij sıçanlar kullanılmıştır. Bu deneysel modelde ağrı duyarlılığının artmış olduğu daha önce tespit edilmişti (14). Bu araştırmada da benzer bulgular elde edildi ve tez çalışmasının temel amacı olan nöropatik ağrı WAG/Rij sıçanlarda tetiklendi. Bu araştırmanın bulguları WAG/Rij epileptik sıçan modelinde de nöropatik ağrı geliştiğini (hem ısı hem de mekanik uyarıyla tetiklenen ağrıya artmış duyarlılık) ortaya koymaktadır. Ayrıca, tez çalışmasında gelişen nöropatik ağrıya aracılık eden mekanizmaların; periferik, santral veya her ikisinin katkısı ile gelişip gelişmediği ve her anatomik düzeyde hangi mekanizmalarla gerçekleştiği moleküler teknik olarak PZR kullanılarak irdelendi. İncelenen moleküler parametreler (TRPV1, NMDA, NK 1, IL-1 beta reseptörleri) bakımından özellikle periferik duyarlılıkta spesifik bir rol almadığı tespit edildi. Ayrıca santralde de belirgin bir lokalizasyon yapılamadı. Sonuç olarak epilepside nöropatik ağrı geliştiği ancak bu gelişen artmış ağrı duyarlılığına hem santral hem de periferik mekanizmaların birlikte katkıda bulunduğu kanaati geliştirilmiş; ancak tam mekanizma tez protokolleri ile açıklanamamıştır.

Santral ya da periferik sinir sisteminde oluşan bir lezyon ya da travma sonucu açığa çıkan ve toplumda oldukça yaygın görülen nöropatik ağrı, başlı başına bir hastalık değil; bazı heterojen hastalıkların semptomudur (2). Nöropatik ağrı kimyasal, termal, mekanik uyarılardan kaynaklı olarak allodini, hiperaljezi ile parastezi ve dizestesi gibi anormal ve paroksizmal duyularla karakterizedir.

Periferik reseptörler ile beyin arasındaki nosiseptif yolları içine alan bölgeleri etkileyen herhangi bir metabolik hastalık (diabetes mellitus gibi), otoimmün hastalık (multiple sklerozis gibi), enfeksiyon (postherpetik nevralji gibi), kanser ya da doğrudan travma; nöropatik ağrı açığa çıkaran mekanizmaları tetikleyebilmektedir. Bu tez çalışmasında nöropatik ağrıyı deney hayvanlarında tetiklemek için Bennett ve Xie tarafından geliştirilen ve bir periferik mononöropati modeli olan kronik konstriksiyon zedelenmesi modeli kullanıldı (12). Bu model nöropatik ağrı tetiklemek için geliştirilen en eski modellerden birisi olup insanlardaki periferik mononöropati ile benzer karakteristik özellikleri (hiperaljezi, allodini vb.) oluşturur.

Ayrıca çok hızlı bir şekilde nöropati geliştirilmesine olanak veren, uygulanması ve kontrol edilmesi kolay olan bir model olması sebebiyle tercih edildi.

Epilepsi beyindeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulmasıyla birlikte nöral ağlarda hipersenkron anormal aktivite açığa çıkması sonucunda görülen ve çok değişken şiddette nöbetlerle karakterize nörolojik bozukluklardan birisidir. Bu dengesizliğin kaynaklandığı odağın bulunduğu yere göre jeneralize ya da fokal olabilir. Jeneralize nöbetler her iki hemisferde birden eş zamanlı olarak başlar. Bu tez çalışmasında kullanılan absans epilepsi modeli; jeneralize, bilateral, spontan, non-konvulsif 3-Hz diken-dalga deşarjlarının (DDD) görüldüğü bir epilepsi tipidir. İdiyopatik olmakla birlikte genetik temellerinin de olabileceği düşünülmektedir (16). İnsanlarda genellikle 4-8 yaş döneminde başlar. Gün içinde yüzlerce kez (200 civarı) tekrarlayan, farkedilmesi güç, dikkat dağınıklığı şeklinde nöbetlerle seyrederek ve genellikle ergenlikle birlikte azalarak kaybolur. Sunulan çalışmada Wistar sıçanlardan inbred olarak elde edilen WAG/Rij ırkı sıçanlar kullanılmıştır. WAG/Rij sıçanlarda da tıpkı insanlarda olduğu gibi DDD'ler ile birlikte absans nöbetler görülür. Deşarjların frekansı insandakinden biraz daha yüksek olmakla birlikte (7-10 Hz) insanlarda görüldüğü gibi davranışsal fenomenler de nöbetlere eşlik eder. Bu nedenle WAG/Rij sıçanlar jeneralize absans epilepsinin yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği kabul edilmiş modellerinden birisidir (141).

Yapılan araştırmalara göre epilepsili hastalarda bazı durumların görülme sıklığı (komorbid hastalık), epilepsili olmayan bireylere göre çok daha fazladır. Aktif epilepsili yetişkinlerin yaklaşık % 50'sinde en az bir komorbid hastalık bulunmaktadır. Bunlardan bazılarına depresyon, anksiyete, demans, migren, nöropatik ağrı, fibromiyalji, uyku bozuklukları, kalp hastalıkları gibi hastalıklar örnek verilebilir (142). Fibromiyalji, epilepsi ile komorbiditesi en sık görülen hastalıklardan biridir. Ancak görülme sıklığının fazla olmasının sebebinin fiziksel inaktivite ile ilişkili olabileceğine dair görüşler vardır (142, 143). Özellikle epilepsi ve migren birlikteliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (14, 15). Epilepsi ve migrenin benzer patofizyolojik mekanizmaları, genetik yatkınlığı ve çevresel risk faktörlerini paylaştığı düşünülse de arka planda yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (9, 144). Nöropatik ağrı da epilepsi ile birlikte görülme sıklığı artan bir durumdur. Ancak nöropatik ağrı ve epilepsi arasında nasıl bir ilişki bulunduğu ve hazırlayıcı mekanizmalara dair çalışma bulunmamaktadır.

Sunulan tez çalışmasının ilk aşamasında siyatik sinir ligasyon operasyonu epileptik ve epileptik olmayan gruplarda gerçekleştirildi. Operasyon öncesi ve sonrasında davranışsal ağrı değerlendirme testlerinden termal plantar test ve von Frey testi yapılmıştır. Termal plantar test, deney hayvanının ısı uyarısına vermiş olduğu cevabın latensi ölçülerek ağrı eşiğinin belirlendiği bir yöntemdir. Elde edilen cevaplar termal hiperaljezinin tespit edilmesi için kullanılmaktadır (145, 146). Bu tez çalışması kapsamında yapılan termal değerlendirmede deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Operasyonun kendisinin ya da analjezinin hiperaljeziye sebep olup olmadığını anlamak için yapılan sham opere grupta (erişkin Wistar sıçanlarda) hiperaljezi gelişimini destekleyen bir sonuç elde edilmedi. Bu sonuç yapılan ligasyon işleminin etkisinin net şekilde gözlenmesi açısından önemlidir. WAG/Rij ve Wistar gruplarının tümünde, operasyon öncesine göre sonrasındaki ağrı duyarlılıklarında artış gerçekleşti. Hem deney hayvanlarında hem de insanlarda parsiyel sinir hasarı sonrası hiperaljezinin açığa çıkması beklenen davranışsal fenomenlerden birisidir (36, 147, 148). Dolayısıyla kontrol yani sağlıklı Wistarlar için elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. Epilepsinin ağrı duyarlılığını değiştirdiği yapılan önceki çalışmalarda gösterilmiştir (14). Ancak epilepsi modelinde benzer çalışma olmadığından bir kıyaslama yapılamamakta ve epilepside de nöropatik ağrı geliştiği şeklinde yorumlanmaktadır.

Sunulan çalışmanın ikinci aşamasında ağrı duyarlılığındaki bu artışın mekanizması; hem anatomik lokalizasyon hem de aracılık eden ağrıyla alakalı mediyatörler bakımından incelenmesini kapsamaktadır. Bu amaçla perifer (DKG ve TG) ve santral (RTN, ACC, PAG) bölgelerden doku örnekleri alındı. Bu dokularda ağrı duyarlılığının gelişmesinde katkıda bulunma potansiyeli olan TRPV 1, NMDA, IL-1 beta, NK-1 reseptörlerin ifade düzeyleri incelendi.

Ağrı duyusunun, özellikle de nosiseptif ve inflamatuvar ağrının taşınması ve modülasyonunda önemli rol oynayan yapılardan birisi TRPV1 kanallarıdır. TRP ailesinin üyelerinden biri olan ve vanilloid ya da kapsaisin kanalları olarak da bilinen alt grubunun ilk üyesi olan TRPV1; yüksek sıcaklık, zararlı mekanik uyarı, düşük pH, endokanabinoidler, oksidatif stres ürünleri gibi etkenlerle aktive olur (149). Nosisepsiyon ve ısı algılamasındaki rolüyle uyumlu olarak, TRPV1 ifadesi, en çok küçük ve orta çaplı primer afferent liflerde, dorsal kök gangliyonlarında, trigeminal gangliyonlarda, mast, epitel, epidermal hücreler gibi yapılarda olmaktadır (150). Periferel yapıların dışında PAG, RVM gibi ağrı modülatör

devrelerinin supraspinal yapılarında da yapılmaktadır (151–153). Ayrıca ACC nöronları ve diğer beyin alanlarıyla mikrogliyal hücrelerde yüksek oranda ifade edilir.

Yapılan birçok prelinik çalışma, TRPV1 ifadesinin kronik ağrı durumunda değiştiğini göstermektedir. Parsiyel siyatik sinir ligasyonu sonrasında da, hasarsız DRG nöronlarında TRPV1 ifadesinin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Benzer şekilde siyatik sinir ligasyonu sonrasında hasarlı L5 DRG'de TRPV1 gen ifadesi azalmış, fakat bağlanmamış L4 DRG'de gen ifadesinde anlamlı artış görülmüştür (154, 155). Nöropatik ağrının kronik konstriksiyon zedelenmesi modeliyle tetiklendiği başka bir çalışmada TRPV1 ifadesinin 7. ve 14. günlerde sırasıyla ipsilateral tarafta %149 ve %167 arttığına dair bulgular vardır (156). Ancak literatürde bu konudaki çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca TRPV1'in beyinde zararlı uyarıların potansiyel bir dedektörü ve mikrogliya-nöron iletişiminde kilit bir role sahip olduğu söylenebilir. TRPV1, sinaptik iletimin modülasyonu ve plastisitesi, mikrogliya-nöron iletişimi ve gelişimine kadar birçok temel işlem için büyük işlevsel öneme sahiptir. Bu nedenle, TRPV1'in sadece ağrı transdüksiyonunda değil, aynı zamanda epilepsi, anksiyete ve depresyon gibi bazı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda da önemli rolü olduğu bilinmektedir (157).

Sunulan çalışmada siyatik sinirde kronik konstriksiyon modeliyle nöropatik ağrı tetiklenmesinden sonra yapılan gerçek zamanlı PZR analizleri için örnekler toplandı. Analizde elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Fakat TRPV1 gen ifadesi, DKG'de kontrol grubuna kıyasla sadece erişkin Wistar grubunda anlamlı derecede azalma göstermiştir ($p=0.020$). Ayrıca epilepsinin, nöropatik ağrı tetiklenmiş sıçanlarda TRPV1 gen ifadesini değiştirebilen bir faktör olup olmadığını anlamak için; erişkin WAG/Rij ve Wistar sıçanlar arasında karşılaştırma yapıldı. Buna ilaveten presemptomatik ve epileptik WAG/Rij sıçanlar arasında bir başka karşılaştırma yapıldı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark elde edilemedi. (sırasıyla $p=0.291$ ve $p=0.170$). Bu konuyu aydınlatmak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nöropatik ağrının altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Ancak periferik ve merkezi sinir sistemi devrelerinde yapısal değişiklikleri içerir ve nöronal hipereksitabiliteye neden olur. Nöronların artmış uyarılabilirliği kronik hiperaljezi ve allodininin gelişmesinde önemlidir. NMDAR, sinir sisteminin en önemli eksitator maddelerinden birisi olan glutamatin reseptörlerindendir. NMDA reseptörleri istirahat durumunda hücre dışı Mg^{+2} blokludurlar. Dolayısıyla normal sinaptik iletimde yer almazlar.

Sinir yaralanması sonrasında zararlı afferent uyarının sabit ve sürekli uyarması ile, NMDAR'ların sinaptik aktarıma katılmasına izin verecek kadar yüksek miktarda zarı depolarize eder. Sonrasında dorsal boynuza nosiseptif uyarılarının girişi presinaptik NMDAR'lar aracılığıyla pozitif geri besleme ile daha da artar. Sonuç olarak, istirahat membran potansiyelindeki Mg^{+2} bloğu azalır ve kanalın açık kalma süresi uzar (158). Periferik sinir hasarı gelişimi sırasında spinal seviyede NMDA reseptör alt birimlerinin ifade seviyeleri değişir, NMDARlar aktive olurlar. Bu aktivasyon, sinaptik sinyal iletiminin uzun süreli kullanıma bağlı olarak LTP ile sonuçlanabilir. LTP'nin ağrının kronikleşmesi sürecine katkıda bulunan mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (159). Ayrıca kronik sinir hasarı modeliyle yapılan bir çalışmada termal hiperaljezinin gelişmesinin NMDAR aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Dolayısıyla travma sonrasında periferdeki bu değişimlerin, periferik sensitizasyona ve primer hiperaljeziye sebep olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte periferdeki değişikliklere ek olarak merkezi sinir sisteminde de hiperaljeziye ve allodiniye katkıda bulunan değişiklikler gerçekleşmektedir. NMDAR aktivasyonunun ve ifadesinin de periferik sensitizasyonun santral sensitizasyona dönüşmesinde oldukça önemli bir rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (158, 161).

Sunulan tez çalışmasında nöropatik ağrının siyatik sinir ligasyonu ile tetiklenmesinden sonra alınan DKG'deki NMDAR ifade seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nöropati tetiklenmiş Wistar gruplarında anlamlı seviyelerde azalma tespit edildi ($p=0.020$). Bunlara ek olarak epilepsinin nöropatik ağrılı sıçanlarda NMDAR gen ifadesini aracılığıyla ağrı duyarlılığına katkısı olup olmadığı incelendi. Yapılan istatistiksel analizlerde DKG seviyesinde anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi.

Periferik sinir sisteminin bir diğer gangliyonu olan TG'lerden alınan örneklerle yapılan analizlerde ise nöropati tetiklenmiş tüm grupların NMDAR seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit edildi. Epilepsili olan ve olmayan hayvanlar karşılaştırıldığında NMDAR ifadesi yönünden anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.

Bu çalışmada NMDAR gen ifadesinin supraspinal merkezlerde nasıl değiştiğini tespit etmek için ACC, RVM ve RTN'den de örnekler alındı. Kontrol grubuna kıyasla ACC'de pre semptomatik ve epileptik WAG/Rij gruplarındaki gen ifadesinde anlamlı azalma belirlendi (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.00$). Epileptik olmayan gruplar gen ifadesi yönünden kıyaslandığında istatistik olarak anlamlı sonuç elde edildi. Ancak bu anlamlılık

azalma yönündeydi. RTN'deki NMDAR seviyelerinde de ACC ile benzer şekilde azalma şeklinde tespit edildi.

Ağrının supraspinal inhibisyonuna PAG'ın katkısı olduğu bilinmektedir. Bu bölgede de epilepsinin artmış ağrı duyarlılığına NMDAR ifadesini arttırarak katkıda bulunabileceğini destekler yönde bulgulara ulaşıldı ($p=0.001$).

Bu tez araştırmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. PZR analizleri için örnek alımı sadece cerrahi ligasyon yapılan anatomik taraf değil diğer kısımları da kapsamaktadır. Bu durum ağrı mediyatörleri ile alakalı gen ifadelerine yansımış olabilir. Ancak, bu durum DKG için geçerli olup, diğer anatomik yapılar lezyon bölgesi ve tarafından bağımsızdır.

Sonuç olarak davranışsal veriler epilepside nöropatik ağrı geliştiğini açıkça ortaya koymaktadır. Ancak, bu tez çalışmasının moleküler protokolleri ile kullanılan epilepsi modelinde gelişen ağrı duyarlılığına periferik ve/veya santral mekanizmaların katkılarını ve aracılık eden ağrı mekanizmalarını açıklar nitelikte güçlü kanıt elde edilememiştir. Kısmen deneysel tasarım kısıtlılığı kısmen de rol alan mekanizmaların karmaşıklığının bunda etken olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, Falter S, Korwisi B, Rief W, Treede RD (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. *Pain* 160: 88-94.
2. Baron R, Binder A, Wasner G (2010). Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9: 807-819.
3. Spina E, Perugi G (2004). Antiepileptic drugs: Indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 6: 57-75.
4. Backonja MM (2002). Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 59: 14-17.
5. Jensen TS (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6: 61-68.
6. Thomas RJ (1995). Excitatory amino acids in health and disease. *J Am Geriatr Soc* 43: 1279-1289.
7. Sandkühler J (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain* 3: 1-9.
8. Dickenson AH, Chapman V, Green GM (1997). The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 28: 633-638.
9. Nye BL, Thadani VM (2015). Migraine and epilepsy: Review of the literature. *Headache* 55: 359-380.
10. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW (2016). Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 15: 106-115.
11. Mazarati A, Sankar R (2016). Common mechanisms underlying epileptogenesis and the comorbidities of epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6: a022798.
12. Bennett G, Pain YX (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33: 87-107.
13. Attal N, Jazat F, Kayser V, Guilbaud G (1990). Further evidence for “pain-related” behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain* 41: 235–251.

14. Velioglu SK, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A (2017). Epilepsy may cause increased pain sensitivity: Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav* 75: 146-150.
15. Velioglu SK, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A (2018). Does pain sensitivity increase during ictal period? Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav* 87: 14-17.
16. Coenen AM, Van Luijtelaar EL (2003). Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats. *Behav Genet* 33: 635-655.
17. Perl ER (2007). Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 8: 71-80.
18. Johnston Saint P (1930). A treatise on the canon of medicine of Avicenna. Incorporating a translation of the first book. Translated by Gruner OC, Cambridge University Press, London; Sayfa: 910-912.
19. Dallenbach KM (1939). Pain: History and present status. *Am J Psychol* 52: 331-347.
20. Aminoff MJ (2016). Sir Charles Bell: His life, art, neurological concepts and controversial legacy. Oxford University Press, New York; Sayfa 97-117.
21. Whitaker H, Smith CUM, Finger S (2007). Brain, mind and medicine: Essays in eighteenth-century neuroscience. Springer, New York; Sayfa: 177-190.
22. Norrsell U, Finger S, Lajonchere C (1999). Cutaneous sensory spots and the “law of specific nerve energies”: History and development of ideas. *Brain Res Bull* 48: 457-465.
23. Manzano GM, Giuliano LMP, Nóbrega JAM (2008). A brief historical note on the classification of nerve fibers. *Arq Neuropsiquiat* 66: 117-119.
24. Moayedi M, Davis KD (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 109: 5-12.
25. Watson CPN (2010). Bonica’s management of pain. 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; Sayfa:1-13.
26. Sinclair DC (1958). The anatomy of pain. *Aust J Physiother* 4: 150-155.
28. Morley S (2008). Psychology of pain. *Br J Anaesth* 101: 25-31.

29. Kretlow AG, Wood CL, Cooke NL (2011). Using in-service and coaching to increase kindergarten teachers accurate delivery of group instructional units. *J Spec Educ* 44: 234-246.
30. Iadarola MJ, Caudle RM (1997). Good pain, bad pain. *Science* 278: 239-240.
31. Stanley TH, Ashburn MA, Fine PG (1991). *Anesthesiology and pain management*. Springer, Dordrecht; Sayfa: 73-92.
32. Aydın ON (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 3: 37-48.
33. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ (2019). Chronic pain as a symptom or a disease. *Pain* 160: 19-27.
34. Weiner RS (2002). *Pain Management: A practical guide for clinicians*. 6th ed. CRC Press, Florida; Sayfa: 213-234.
35. Ayvat PÜ, Aydın ON, Oğurlu M (2011). Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Polikliniği'ne başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri ve ağrı prevalansı. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 23: 28-39.
36. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN (2017). Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17002.
37. Galer BS (1995). Neuropathic pain of peripheral origin: Advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 45: 17-25.
38. Loeser JD, Treede RD (2008). The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137: 473-477.
39. McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D (2013). *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 6th ed. Saunders, Philadelphia; Sayfa: 1-31.
40. Dinakar P, Stillman AM (2016). Pathogenesis of pain. *Semin Pediatr Neurol* 23: 201-208.

41. Anand KJ, Hickey PR (1987). Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317: 1321-1329.
42. Cervero F (1994). Sensory innervation of the viscera: Peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 74: 95-138.
43. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2013). *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill Education, New York; Sayfa: 547-553.
44. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139: 267-284.
45. Millan MJ (1999). The induction of pain: An integrative review. *Prog Neurobiol* 57: 1-164.
46. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139: 267-284.
47. Rexed B (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 96: 415-495.
48. Schoenen J (1973). Cytoarchitectonic organization of the spinal cord in different mammals including man. *Acta Neurol Belg* 73: 348-58.
49. Ottestad E, Angst MS (2013). *Nociceptive Physiology. Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. 2nd ed. Elsevier Inc: 235-252.
50. Muthayya N (2010). *Human Physiology*. 4th ed. Jaypee Brother Medical Publishers, Melbourne; Sayfa 1-33.
51. Bice TN, Beal JA (1997). Quantitative and neurogenic analysis of neurons with supraspinal projections in the superficial dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *J Comp Neurol* 388: 565-574.
52. Dubin AE, Patapoutian A (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120: 3760-3772.
53. Smith BH, Torrance N (2012). Epidemiology of neuropathic pain and its impact of quality of life. *Curr Pain Headache Rep* 16: 191-198.

54. Jay GW, Barkin RL (2014). Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon* 60: 6-47.
55. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N (2014). Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155: 654-662.
56. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152: 14-27.
57. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C, Preva CT, Didier B, Michel Lanteri-Minet, Nadine A, Bernard L (2014). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136: 380-387.
58. Windebank AJ, Grisold W (2008). Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 27-46.
59. McCombe PA, McLeod JG (1984). The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci* 66: 117-126.
60. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S (2008). Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 14: 953-961.
61. Kumar G (2009). Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci* 284: 10-17.
62. Watson J, Sandroni P (2016). Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc* 91: 372-385.
63. Nicholson B (2000). Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 5: 245-245.
64. Vranken JH (2009). Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9: 71-78.
65. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E (1998). Towards a mechanism-based classification of pain. *Pain* 77: 227-229.

66. Amir R, Michaelis M, Devor M (1999). Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: Role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci* 19: 8589-8596.
67. Orstavik K, Jorum E (2010). Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 470: 180-184.
68. Liu X, Eschenfelder S, Blenk KH, Jänig W, Häbler H (2000). Spontaneous activity of axotomized afferent neurons after L5 spinal nerve injury in rats. *Pain* 84: 309-318.
69. Liu X, Chung K, Chung JM (1999). Ectopic discharges and adrenergic sensitivity of sensory neurons after spinal nerve injury. *Brain Res* 849: 244-247.
70. Chul HH, Hyun LD, Mo CJ (2000). Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* 84: 253-261.
71. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, Handwerker H (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15: 333-341.
72. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 81-89.
73. Inoue M, Rashid MH, Fujita R, Contos JJA, Chun J, Ueda H (2004). Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nat Med* 10: 712-718.
74. Karimo K (2001). Key points of the Japanese society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension in 2014. *Pulse* 3: 35-47.
75. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997). The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824.
76. Liao M, Cao E, Julius D, Cheng Y (2013). Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature* 504: 107-112.

77. De Petrocellis L, Harrison S, Bisogno T, Tognetto M, Brandi I, Smith GD, Creminon C, Davis JB, Geppetti P, Di Marzo V (2001). The vanilloid receptor (VR1)-mediated effects of anandamide are potently enhanced by the cAMP-dependent protein kinase. *J Neurochem* 77: 1660-1663.
78. Meents JE, Neeb L, Reuter U (2010). TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med* 16: 153-159.
79. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. (2000). Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405: 183-187.
80. Lumpkin EA, Caterina MJ (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 445: 858-865.
81. Akdoğan M, Yöntem M (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 3: 36-45.
82. Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Sommer C, Stoll G (2005). Contralateral cytokine gene induction after peripheral nerve lesions: Dependence on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *Mol Brain Res* 136: 23-28.
83. Fisher K,Coderre TJ, Hagen NA (2000). Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage* 20: 358-373.
84. Hamity MV, White SR, Hammond DL (2010). Effects of neurokinin-1 receptor agonism and antagonism in the rostral ventromedial medulla of rats with acute or persistent inflammatory nociception. *Neuroscience* 165: 902-913.
85. Campbell EA, Gentry CT, Patel S, Panesar MS, Walpole CSJ, Urban L (1998). Selective neurokinin-1 receptor antagonists are anti-hyperalgesic in a model of neuropathic pain in the guinea-pig. *Neuroscience* 87: 527-532.
86. Cumberbatch MJ, Carlson E, Wyatt A, Boyce S, Hill RG, Rupniak NM (1998). Reversal of behavioural and electrophysiological correlates of experimental peripheral neuropathy by the NK1 receptor antagonist GR205171 in rats. *Neuropharmacology* 37: 1535-1543.

87. Latremoliere A, Woolf CJ (2009). Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10: 895-926.
88. Woolf CJ (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152: 2-15.
89. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE (1988). Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 32: 89-94.
90. Kohno T, Ji RR, Ito N, Allchorne AJ, Befort K, Karchewski LA, Woolf CJ (2005). Peripheral axonal injury results in reduced μ opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 117: 77-87.
91. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, Moore KA, Decosterd I, Coggeshall RE, Woolf CJ (2005). Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 25: 7317-7323.
92. Villemure C, Schweinhardt P (2010). Supraspinal pain processing: distinct roles of emotion and attention. *Neuroscientist* 16: 276-284.
93. Dostrovsky JO (2006). Brainstem and thalamic relays. *Handb Clin Neurol* 81: 127-139.
94. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 60: 214-225.
95. Cersosimo MG, Benarroch EE (2013). Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 117: 45-57.
96. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302: 290-292.
97. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ (1997). Functional MRI of pain and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77: 3370-3380.
98. Blom SM, Pfister JP, Santello M, Senn W, Nevian T (2014). Nerve injury-induced neuropathic pain causes disinhibition of the anterior cingulate cortex. *J Neurosci* 34: 5754-5764.

99. Bliss TVP, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M (2016). Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 17: 485-96.
100. Santello M, Nevian T (2015). Dysfunction of cortical dendritic integration in neuropathic pain reversed by serotonergic neuromodulation. *Neuron* 86: 233-246.
101. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T (2000). Variation in rat sciatic nerve anatomy: Implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst* 5: 19-21.
102. Dupont G, Unno F, Iwanaga J, Oskouian RJ, Tubbs RSA (2018). Variant of the sciatic nerve and its clinical implications. *Cureus* 10: e2874.
103. Gelderd JB, Chopin SF (1977). The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat. *The Anat Rec* 188: 45-47.
104. Hauser WA, Kurland LT (1975). The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16: 1-66.
105. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res* 85: 31-45.
106. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 1. *J Clin Neurosci* 16: 355-365.
107. Chang BS, Lowenstein DH (2003). Mechanisms of disease: Epilepsy. *N Engl J Med* 349: 1257-1266.
108. Ramaratnam S, Sridharan K (2002). Yoga for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD001524.
109. Spencer S, Huh L (2008). Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurol* 7: 525-537.
110. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Weston J (2012). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* Chichester 2: CD001903.
111. Arida RM, de Almeida AC, Cavalheiro EA, Scorza FA (2013). Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav* 26: 273-278.

112. Marescaux C, Vergnes M (1995). Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg (GAERS). *Ital J Neurol Sci* 16: 113–118.
113. Benbadis SR (2001). Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 19: 251-270.
114. Crunelli V, Leresche N (2002). Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3: 371-382.
115. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685.
116. Avoli M (2012). A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia* 53: 779-789.
117. Marcus EM, Watson CW (1966). Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat: interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal, and adiencephalic. *Arch Neurol* 14: 601-610.
118. Futatsugi Y, Riviello JJ (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev* 20: 75-79.
119. Snead OC (1995). Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 37: 146-157.
120. Kostopoulos GK (2001). Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia* 42: 13-19.
121. Kim D, Song I, Keum S, Lee T, Jeong MJ, Kim SS, McEnery MW, Shin HS (2001). Lack of the burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking alpha (1G) T-type Ca(2+) channels. *Neuron* 31: 35-45.
122. Talley EM, Cribbs LL, Lee J-H, Daud A, Perez-Reyes E, Bayliss DA (1999). Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels. *J Neurosci* 19: 1895-1911.
123. Shin HS (2006). T-type Ca²⁺ channels and absence epilepsy. *Cell Calcium* 40: 191-196.

124. Carter O, Iii S, Banerjee PK, Burnham M, Hampson D (2000). Modulation of Absence Seizures by the GABA A Receptor: A Critical Role for Metabotropic Glutamate Receptor 4 (mGluR4). *J Neurosci* 20: 6218-6224.
125. McCormick DA (1992). Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol* 39: 337-388.
126. Danober L, Depaulis A (1993). Effects of cholinergic drugs on genetic absence seizures in rats. *Eur J Pharmacol* 234: 263-268.
127. Löscher W (1984). Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs. A review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 6: 531-547.
128. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A (1992). Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg - A review. *J Neural Transm* 35: 37-69.
129. Drinkenburg WH, van Luijtelaar EL, van Schaijk WJ, Coenen AM (1993). Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol Behav* 54: 779-783.
130. van Luijtelaar EL, Coenen AM (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett* 70: 393-397.
131. Sitnikova E, Hramov AE, Grubov V, Koronovsky AA (2014). Age-dependent increase of absence seizures and intrinsic frequency dynamics of sleep spindles in rats. *Neurosci J* 2014: 1-6.
132. Drinkenburg WH, Coenen AM, Vossen JM, van Luijtelaar EL (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res* 9: 218-224.
133. Hirst JA, Howick J, Aronson JK, Roberts N, Perera R, Koshiaris C, Heneghan C (2014). The need for randomization in animal trials: An overview of systematic reviews. *PLoS One* 9: e98856.
134. Minett MS, Quick K, Wood JN (2011). Behavioral measures of pain thresholds. *Curr Protoc Mouse Biol* 1: 383-412.

135. Zimmermann M (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16: 109-110.
136. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32: 77-88.
137. Ogorean C, Jackson B, Covino J (2010). Quantitative real-time PCR using the Thermo Scientific Solaris qPCR assay. *J Vis Exp* 40: 1700.
138. Xia Z, Johansson ML, Gao Y, Zhang L, Haffner GD, MacIsaac HJ, Zhan A (2018). Conventional versus real-time quantitative PCR for rare species detection. *Ecol Evol* 8: 11799-11807.
139. Karlsson U, Sjödin J, Wikström L, Näsström J, Näsström J (2002). Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn, effects of peripheral nerve lesion and inflammation. *Neuroscience* 112: 861-868.
140. Radonić A, Thulke S, Mackay IM, Landt O, Siegert W, Nitsche A (2004). Guideline to reference gene selection for quantitative real-time PCR. *Biochem Biophys Res Commun* 313: 856-862.
141. Coenen AM, van Luijtelaar JM (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res* 1: 297-301.
142. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, Wan GJ (2011). Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 52: 308-315.
143. Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, Price PH (2008). Epilepsy surveillance among adults--19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. *MMWR Surveill Summ* 57: 1-20.
144. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK (2009). Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia* 50: 2428-2433.
145. Cheah M, Fawcett JW, Andrews MR (2017). Assessment of thermal pain sensation in rats and mice using the Hargreaves Test. *Bio Protoc* 16:1-11.

146. Yalcin I, Charlet A, Freund-Mercier M-J, Barrot M, Poisbeau P (2009). Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *J Pain* 10: 767-773.
147. Shir Y, Seltzer Z (2001). Heat hyperalgesia following partial sciatic ligation in rats: interacting nature and nurture. *Neuroreport* 12: 809-813.
148. Bennett GJ, Chung JM, Honore M, Seltzer Z (2003). Models of neuropathic pain in the rat. *Curr Protoc Neurosci* 22: 914-922.
149. Brandt MR, Beyer CE, Stahl SM (2012). TRPV1 antagonists and chronic pain: Beyond thermal perception. *Pharmaceuticals* 5: 114-132
150. Sun FJ, Guo W, Zheng DH, Zhang CQ, Li S, Liu SY, Yin Q, Yang H, Shu HF (2013). Increased expression of TRPV1 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci* 49: 182-193.
151. Osaka T, Lee TH, Kobayashi A, Inoue S, Kimura S (2000). Thermogenesis mediated by a capsaicin-sensitive area in the ventrolateral medulla. *NeuroReport* 11: 2425-2428.
152. Palazzo E, de Novellis V, Marabese I, Cuomo D, Rossi F, Berrino L, Rossi F, Maione S (2002). Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception. *Eur J Pharmacol* 439: 69-75.
153. Palazzo E, Rossi F, Maione S (2008). Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. *Mol Cell Endocrinol* 286: 79-83.
154. Fukuoka T, Tokunaga A, Tachibana T, Dai Y, Yamanaka H, Noguchi K (2002). VR1, but not P2X(3), increases in the spared L4 DRG in rats with L5 spinal nerve ligation. *Pain* 99: 111-120.
155. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J (2001). VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci* 13: 2105-2114.
156. Kanai Y, Nakazato E, Fujiuchi A, Hara T, Imai A (2005). Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats. *Neuropharmacology* 49: 977-984.

157. Edwards JG (2014). TRPV1 in the central nervous system: Synaptic plasticity, function, and pharmacological implications. *Prog Drug Res* 68: 77-104.
158. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K (2003). The role of n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesth Analg* 97: 1108-1116.
159. Flint AC, Maisch US, Weishaupt JH, Kriegstein AR, Monyer H (1997). NR2A subunit expression shortens NMDA receptor synaptic currents in developing neocortex. *J Neurosci* 17: 2469-2476.
160. Coull JAM, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, S  k A, De Koninck P, De Koninck Y (2003). Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424: 938-942.
- 161.Coderre1 TJ, Melzack R (1992). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 12: 3665-3670.



EKLER

Ek 1. Etik Kurulu Onayı

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak <i>in Vivo</i> ve <i>in Vitro</i> İncelenmesi"			
Çalışmacılar : Prof.Dr.Ahmet AYAR, Prof.Dr.Sibel VELİOĞLU			
Anabilim Dalı : Fizyoloji ABD./Nöroloji ABD.			
Etik Kurul Dosya No 2013/ 37	Etik Kurul Toplantı Tarihi 11.06.2013	Etik Kurul Toplantı No 2013/10	Etik Kurul Karar No 5
Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında; "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak <i>in Vivo</i> ve <i>in Vitro</i> İncelenmesi" başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (11.06.2013) Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı			

Ek 1. (Devam)

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

TOPLANTI NUMARASI : 10/2013
TOPLANTI TARİHİ : 11.06.2013

KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 11.06.2013 tarihinde saat 16:00'da, Dekanlık Toplantı Salonunda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında toplanmış; toplantıya; Prof.Dr.Etem ALHAN, Prof.Dr.Bilal KUTRUP, Doç.Dr.Ahmet ALVER, Doç.Dr.Ali CANSU, Doç.Dr.Rezzan ALİYAZICIOĞLU, Y.Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI, Öğr.Ömer SIRTAKAYA katılmışlardır.

ETİK KURUL KARARLARI



- 5- KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Ahmet AYAR'ın sorumluluğunda yürütülen Prof.Dr.Sibel VELİOĞLU'na ait "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak *in Vivo* ve *in Vitro* İncelenmesi" başlıklı 2013/37 no'lu doktora tez çalışmasının etik kurul görüşleri doğrultusunda bilimsel ve etik açıdan uygun olduğuna,

Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN
Başkan: Patoloji

Prof.Dr.Etem ALHAN
Üye: Genel Cerrahi

Prof.Dr.Bilal KUTRUP
Üye: Biyoloji

Prof.Dr.Murat TOPBAŞ
Üye: Halk Sağlığı
İZİNLI

Doç.Dr.Ahmet ALVER
Üye: Tıbbi Biyokimya

Doç.Dr.Ali CANSU
Üye: Radyatri

Y.Doç.Dr. Zerrin PULATHAN
Üye: Kalp-Damar Cerrahisi
İZİNLI

Uzm.Dr.Gökdem ŞİVİLOĞLU
Üye: Patoloji
İZİNLI

Doç.Dr.Rezzan ALİYAZICIOĞLU
Üye: Temel Eczacılık Bil.Biyokimya

Y.Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI
Üye: Ağız-Diş Cene Cerrahisi

Ömer SIRTAKAYA
Üye: Öğretmen

* Toplantıda gündeme alınarak görüşülen konularda yukarıda/aşağıda belirtilen..... araştırma/tez veya gündem maddesinde adı geçen etik kurul üyesi devalendirmeye/oylamaya veya karara dahil edilmemiştir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : MALKOÇ, Asiye
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri : Haziran 1992, Köprübaşı
E-Posta : malkocasiye@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ SABE Fizyoloji AbD	2020
Lisans	Pamukkale Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	2016
Lise	Tevfik Serdar Anadolu Lisesi	2010

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Erden A, Altuğ F, Malkoç A, Akgül Kocabal A (2016). Diz osteoartritli bireylerde kinezyofobi, ağrı şiddeti, anksiyete-depresyon durumu ve yaşam kalitesinin ameliyat öncesi dönemde incelenmesi. Uluslararası Hakemli Ortopedi Travmatoloji ve Spor Hekimliği Dergisi 1: 1-17.

BİLDİRİLER

1. Malkoc A, Kalkan OF, Yucel BP, Saral EN, Sahin Z, Ayar A (2018). Epilepsy and neuropathic pain: investigation of pain sensitivity in schiatic nerve chronic constriction injury-induced neuropathic pain model in absence epileptic WAG/Rij rats. Europhysiology, London, 14-16 Eylül 2018, PCB-309.
2. Ayar A, Saral E, Sahin Z, Kurt A, Malkoc A (2019). Increased expression of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in zymosan-induced inflammatory pain model in absence epileptic WAG/Rij rats. Proc Physiol Soc 43, Aberdeen, 2019, PC24.

ÖDÜLLER/ TEŞVİKLER/ BURSLAR

1. 214S206 numaralı ve “Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak in Vivo ve in Vitro incelenmesi” başlıklı projede TÜBİTAK bursiyerliği (Ekim 2017- Mayıs 2018)



