


Analjezik Sistemi Etkileyen Potansiyel Yollar / Potential Ways to Affect the Analgesic System

Dursun Alper YILMAZ¹, Mehmet Emin ATAY²

1. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, dayilmaz@agri.edu.tr 

2. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksekokulu, meatay@agri.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Recieved: 11.08.2021, Kabul Tarihi | Accepted: : 05.05.2022, Yayın Tarihi | Date of Issue: : 31.03.2024

Atıf | Reference: “YILMAZ, D. ve ATAY, M..E. (2024). Analjezik Sistemi Etkileyen Potansiyel Yollar, Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK), 9 (1), s. 157-183. DOI: <https://www.doi.org/10.25279/sak.981456>”

Öz

Ağrının birincil önemi vücudu yaralanmalardan korumaktır. Ancak hayatta kalmak için acıyı algılamamanın daha önemli olduğu bazı durumlar da söz konusudur. Ağrının kendiliğinden bastırılması veya nosisepsiyonun zayıflamasına, endojen antinositif (analjezik) sistem aracılık eder. Anatomik oluşumu; orta beyindeki periaqueductal gri maddeden, beyin sapının noradrenerjik ve serotonerjik çekirdeklerinden, nosiseptörlerden “ağrı” bilgisi alan spinal nöronlara kadar uzanır. Bu sistemin faaliyeti, duygusal ve bilişsel devrelerin kontrolü altındadır. Ağrı, olumlu duyguların uyarılmasıyla hafifletilebilirken, olumsuz duygular hissedilen acıyı artırmaktadır. İlginç şekilde bir ağrı, başka bir ağrıyı bastırabilme özelliğine de sahiptir. Analjezi; stres, fiziksel egzersiz, orosensöryel uyarılma (tatlı gıda tüketimi), müzik dinleme ve plasebo sonrası gibi ağrının azalmasını beklenildiği durumlarda duygusal uyarımla indüklenebilir. Ağrının; duygusal, duyusal ve bilişsel bileşenleri olduğundan, bu tüm sistemlerin aktivasyonunun belirli şekillerde ağrının bastırılmasına katkıda bulunabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Ağrı yönetimi, Analjezi, Stres

Abstract

The primary importance of pain is to protect the body from injuries. However, there are some situations where not perceiving pain is more important for survival. The endogenous antinociceptive (analgesic) system mediates the spontaneous suppression of pain and attenuation of nociception. Its anatomical formation extends from the periaqueductal gray matter in the midbrain to the noradrenergic and serotonergic nuclei of the brain stem to spinal neurons that receive “pain” information from nociceptors. The activity of this system is under the control of emotional and cognitive circuits. Pain can be alleviated by stimulating positive emotions, while negative emotions increase the pain felt. Interestingly, one pain also can suppress another pain. Analgesia; can be induced by stress, physical exercise, orosensory arousal (consumption of sweet food), listening to music, and sensory stimulation after placebo, i.e. when pain relief is expected. Since pain has sensory, affective, and cognitive components, it has been demonstrated that the activation of all these systems may contribute to the suppression of pain in specific ways.

Keywords: Pain Management, Analgesia, Stress



1. Giriş

Eski çağlardan bugüne dek değişerek gelen ağrının tanımını yapmak zordur. Ağrı, kişisel algılara dayandığı için tanımı değişkenlik göstermektedir (Williams ve Craig, 2016). Bu durum ağrının farklı tanımlar olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Ağrı insan hayatının başlanmasıyla ortaya çıkan bir olgu olup, doku hasarı veya bireylerin daha önceki yaşamında deneyimlediği kötü duyguların tamamına denilmektedir (Cohen, Quintner ve van Rysewyk, 2018). Uluslararası Ağrı Araştırma Merkezi "Ortada olan doku yaralanması veya olması mümkün olan doku harabiyeti veya önceki yaşantısında deneyimlediği istenmeyen duyguların tamamı" nı ağrı olarak ifade etmiştir (Raja ve diğerleri, 2020). Aslına bakılırsa ağrının tanımı kişiye özeldir. Ağrının kişiye özgü tanım ve deneyimler içermesinden dolayı ağrıyı fiziksel ve kimyasal şekilde net biçimde ölçmek mümkün değildir (Van Rysewyk, 2013).

Vücutta koruyucu mekanizma olarak işlev gören ağrı 4 aşamadan oluşur (Şekil 1). Bu aşamalar sırasıyla "transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon" şeklindedir (McEntire ve diğerleri, 2016). Transdüksiyon, uyarıların sinir uçlarında elektriksel aktiviteye döndürüldüğü evredir (McEntire ve diğerleri, 2016). Transmisyon, vücutta elektriksel aktivite şeklinde bulunan ağrı uyarısının, merkezi sinir sistemine iletildiği evredir. Üç aşamada gerçekleşir: 1) Birincil duyuşal afferent sinirlerin, elektriksel uyarıyı spinal korda taşıması; 2) Uyarının assendan ileti sistemi ile spinal korddan beyin sapı ve 3) talamusa iletilmesi; Talamokortikal projeksiyon (Argoff, 2011). Modülasyon ise santral sinir sistemindeki elektriksel uyarının, spinal kordda değişikliğe uğrayarak beyne iletilmesidir (Varshney, Rutledge, D'Eon ve Chakravarthy, 2022). Ağrılı uyarının algılandığı son aşama olan persepsiyon aşamasında ise, bireyin emosyonel, kişisel, psikolojik özelliklerinden etkilenerek ağrı algılanır (Reed, 2022).

Ağrı süresine göre, nörofizyolojik mekanizmalarına göre, kaynaklandığı bölgeye göre ve etiyolojik faktörlerine göre sınıflandırılır (Raj, 2007). Ağrı; duyuşal, duygusal ve bilişsel bileşenleri olan karmaşık bir süreçtir. Aynı zamanda otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistem ve davranış aktivitesini de etkiler. Ağrı süresine göre akut, kronik ve epizodik olarak 3'e ayrılır (Sil, Cohen ve Dampier, 2016). Genellikle ani başlayan şiddetli ağrılar ile karakterize olan akut ağrılar, bireylerde taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi sorunlara yol açabilir (Moussa ve Ogle, 2022). Postoperatif ağrılar akut ağrının en iyi örneğidir. Akut ağrının süresi 3- 6 ayı geçtiğinde kronik ağrı özelliğini göstermektedir (Abu-Saad Huijer, 2010). Kronik ağrı, 6 aydan fazla süre ile karakterize, yaşam boyunca veya uzun süreli olarak devam eden, yoğunluğu hafiften şiddetliye doğru değişebilen, bireyde yaşam kalitesini etkileyebilen, hatta bireyde davranış bozukluklarına neden olabilen ağrılardır (Macfarlane, 2016). Akut ağrı, vücudu potansiyel yaralanma veya doku hasarına karşı uyararak çoğunlukla olumlu bir işlevi üstlenirken, kronik ağrı, etkilenenlerin yaşam kalitesini kötüleştiren ve sıklıkla depresif durumların eşlik ettiği, vücuda biyolojik katkısı olmayan bir durumdur (Carr ve Goudas, 1999). Epizodik veya tekrarlayan ağrı ise uzun bir süre boyunca aralıklı olarak ortaya çıkar. Ağrılı ataklar sıklıkla zaman içinde yoğunluk, kalite ve sıklıkta dalgalanma gösterebilir ve sonuç olarak tahmin edilemez. Bu tip ağrı tekrarlayan akut ağrıdan ayırt edilemez, ancak etkilenen bireyin fiziksel ve psikososyal hayatı üzerinde daha ciddi bir etki ile ilişkili olabilir. Bu tür ağrı örnekleri arasında migren, epizodik orak hücre hastalığı ağrısı, tekrarlayan karın ağrısı yer alır (WHO, 2013).

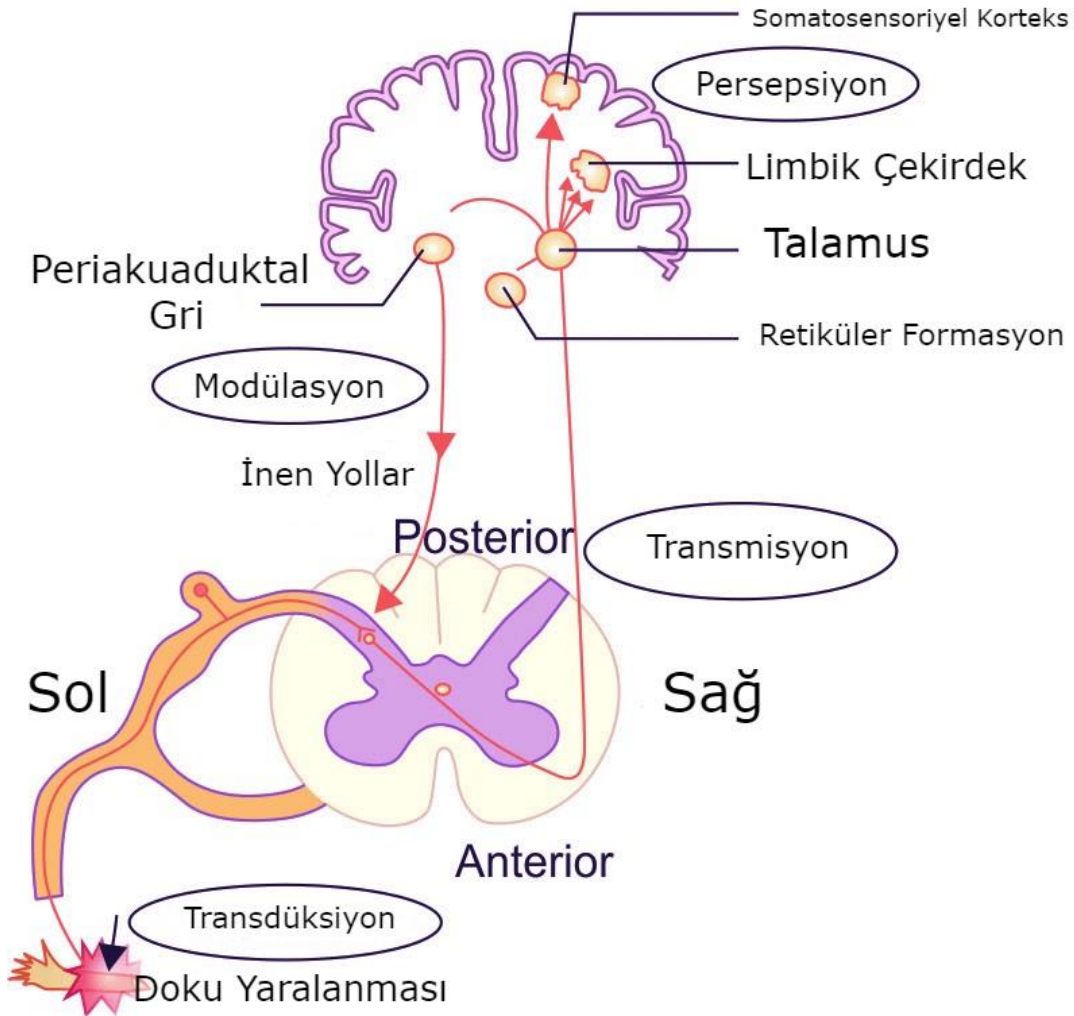
Ağrı mekanizmalarının stres mekanizmalarıyla pek çok ortak noktası bulunmaktadır; akut ağrı, akut stresi ve kronik ağrı, kronik stresi temsil etmektedir. Her iki durumda da organizmanın bu durumları en iyi şekilde yönetmesini sağlamak için vücutta çeşitli homeostatik mekanizmalar etkinleştirilir. Bu nedenle, günümüzde ağrı artık bir homeostatik duygu olarak görülmektedir (Panerai, 2011). Bununla birlikte, diğer duyuşal modalitelerden farklı olarak, ağrı eşik yoğunluklarda huzursuzluk verici bir özelliğe sahiptir. Akut ağrı olumsuz duygulara neden olmakta ve rahatsızlık vermektedir, ancak bunlar



önemli bir biyolojik işlevin yerine getirilmesini sağlar. Vücudu daha fazla hasar almaktan koruyan davranış kalıplarını aktive eder.

Ağrıyı nörofizyolojik mekanizmalarına göre ayırmak da mümkündür. Nosiseptif ağrı, reseptörleri aracılığıyla vücudun deri bağ dokularında, kaslarda ve iç organlarda oluşan ağrı türüdür. Somatik veya visseral ağrıya neden olabilir (Hockley ve diğerleri, 2017).

Nöropatik Ağrı ise vücutta deri dokusunun yüzeyinde gerçekleşen incinme, yaralanma veya hastalık sonucu ortaya çıkabilen ağrı türüdür. Diğer ağrılardan farkı, sürekli uyarının bulunmamasıdır. Nöropatik ağrılar herhangi bir uyarı olmaksızın periferel sinir yaralanması ile ortaya çıkar (Colloca ve diğerleri, 2017). Deafferantasyon Ağrısı, sinir sisteminde gerçekleşen harabiyet sonucu, somatosensöriyel uyarıların sinir sistemi merkezine iletilmesiyle ortaya çıkan ağrı türüdür (Hussein, Esfahani, Moissak, Rzaev ve Slavin, 2018). Reaktif ağrı, motor sinirlerin veya sempatik sinirlerin hareketi ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşur. Reaktif ağrıya; miyofasiyal, psikosomatik ve psikojenik ağrı örnek olarak verilebilir. (Erdine, 2005).



Şekil 1. Ağrı Oluşum Süreçleri (Sharma ve Das, 2018).



Ağrının bir diğer sınıflandırılması, kaynakladığı bölgeye göredir. Bunlardan biri olan somatik ağrı; somatik sinirlerin neden olduğu, sınırlandırılan, hızlı gelişen keskin ağrılardır. Sinir köklerinin veya periferel sinirlerin bulunduğu noktalarda hissedilebilir (Sellick, Tarumi ve Watanabe, 2021). Visseral ağrı, yavaş başlayıp künt ve sızlayıcı bir ağrı ile karakterizedir. Kolik ve kramp tarzda görülebilir. Organların ani kasılması visseral ağrıya neden olabilir. Visseral ağrının yaygın oluşumu güç ve yansıyan tipte olabilir (Grundy, Erickson ve Brierley, 2019). Sempatik ağrı, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı ağrıyan bölgede solukluk, soğukluk ve üşüme ile karakterize, yanma tarzında ağrılardır (Schlereth ve Birklein, 2008). Periferel Ağrı, periferel sinirlerin kökeninden oluşan kas ve tendon kaynaklı ağrılardır (Xu ve diğerleri, 2021).

Etiyolojiye göre ağrı, mekanik ve inflamatuvar ağrı olarak ayrılabilir. Mekanik ağrı vücut yapılarının aşırı kullanılması, travmatize olması, zorlanması sonucu oluşabilirken; inflamatuvar ağrı kas iskelet sistemindeki yumuşak dokular zedelendiğinde ortaya çıkar. Ayrıca etyolojisine göre ağrı hastalık veya geçirilmiş bir operasyon sonucu oluşabilir (Freyenhagen ve Baron, 2009; Muley, Krustev ve McDougall, 2016). Ağrıda, nosiseptif uyarının yoğunluğu ile bireysel şekilde hissedilen ağrı yoğunluğu arasında doğrusal bir ilişkiden bahsetmek mümkün değildir. Bu duruma, ciddi yaralanmaların bile çok az veya hiç ağrı yapmadığı vakalar örnek verilebilir.

Merkezi sinir sisteminde (MSS) ağrı kontrolüyle ilişkili birkaç önemli yapı bulunmaktadır. Ağrının azaltılması; periferik düzeyde, omurilik ve supraspinal yapılarda gerçekleşebilir (Kuner, 2010). Bu yapılardaki pronosiseptif ve antinosiseptif süreçlerin oranı, normal koşullarda antinosisepsiyonun sınırlanması ve sınırlandırılması şeklinde ayarlanmıştır. Ek olarak ağrının yoğun olarak hissedilmemesinin gerektiği durumlar da söz konusudur. Söz konusu şartlarda vücut, bu ekstrem duruma uyum sağlamalı ve hayatta kalmanın birincil amaç olduğu belirli fizyolojik mekanizmaları aktive etmelidir.

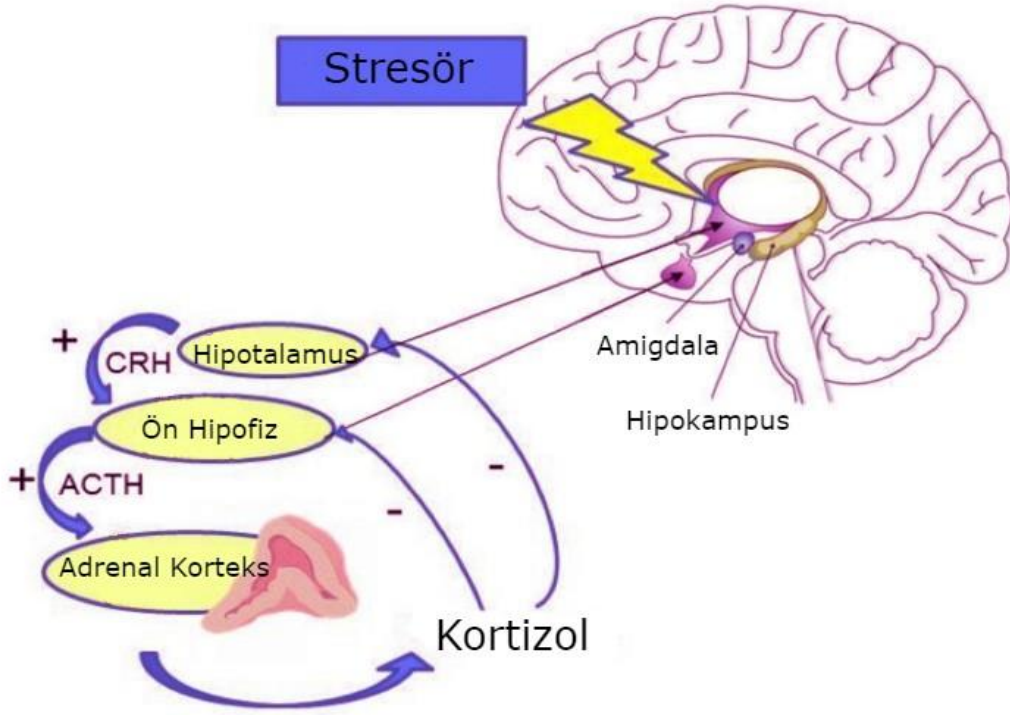
2. Streste analjezik düzenlemeler

Stres yanıtlarında tetikleyici bölge, kortikotropin salıcı hormon (CRH), vazopressin ve oksitosin üreten paraventriküler nükleus (PVN) ve hipotalamusun supraoptik çekirdeklerinin aktivasyonudur. Supraoptik oksitosin nöronlarının afferantasyonu nispeten zayıftır ve çoğunlukla periferden ağrısız somatosensoriyel ve viseral afferantasyonu ve limbik sistemin yapılarından merkezi afferantasyonu içerir. Ağrı iletimi dahil tüm duyuşsal modaliteleri dönüştüren nöronlar, sonraki CRH üretimi ile PVN'nin aktivasyonuna katılırlar (Ji, Kang, Hua ve Zhang, 2018).

Stres uyarımı işlenirken, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksının kademeli olarak aktivasyonundan oluşan bir olaylar dizisi başlatılır. İki farklı etkileşimli sistemin, hipotalamo-hipofiz adrenal / kortizol sisteminin ve sempato-adreno-medüller sistemin birlikte aktivasyonu söz konusudur. CRH salgılayan PVN ile noradrenerjik Lokus Korusus arasında pozitif geribildirim vardır. CRH, noradrenalin üretimini uyarır (Itoi, Jiang, Iwasaki ve Watson, 2004). CRH salınımı ayrıca asetilkolin ve serotonin ile artırılabilirken, Gama-Aminobütrik asit (GABA) ve opioidler CRH sekresyonunu inhibe ederler. Stresin yoğunluğu neredeyse tamamen geribildirim-kontrol mekanizmalarına bağlıdır. Klasik glukokortikoid geribildirimi, ACTH ve CRH oluşumunun inhibe edilmesinden oluşur; bununla birlikte, kortizolün noradrenerjik nöronları da inhibe edebildiği ve böylece CRH üretimi üzerindeki uyarıcı etkisini zayıflatabildiği bulunmuştur (Pacak ve diğerleri, 1995). Bazı stres türlerinde, stres tepkisi vazopressin tarafından güçlendirilir (Jezova ve diğerleri, 1995). Stres tepkisinin yoğunluğu, metenkefalin ve dinorfinin sempatoadrenerjik aktivite ve beta endorfinin inhibe edici etkisi üzerinden uyarılması yoluyla opioid sistemi tarafından seçici olarak modüle edilebilir (Rokytta ve Yamamoto, 2010). Beyindeki opioid nöronlar üç işlevsel devrede dağıtılır: nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik sistem, hipotalamo-hipofiz eksen ve inen antinosiseptif sistem (Ng, Leong, Liang ve Paxinos, 2017) (Şekil 2).



Bahsi geçen üç sistem de stres sırasında aktif olmaktadır. Özellikle bu sistemlerden ikincisinin ağrının modülasyonunda aktif rol üstlendiği söylenebilir. İnen antinosiseptif sistem; orta beyin, medulla ve omuriliği kapsamaktadır. Burada üzerine düşülmesi gereken en önemli merkez mezensefalondaki periaquaduktal gridir (PAG). Bu bölgeye; elektriksel uyarı, morfin uygulaması veya glutamat mikro enjeksiyonları yoluyla çok güçlü analjezi indüklenebilmektedir (Carstens ve diğerleri, 1990).



Şekil 2. Streste Hipotalamo-hipofiz ekseninin düzenlenmesi

Hipotalamusun (PVN) Nucleus Paraventricularis'i ve Locus Ceruleus, CNS stres yollarının merkezinde yer alır. Her iki alan da; çevrede, beyinde ve birbirleriyle çoklu hedeflerle yoğun çift yönlü bilgi alışverişinin merkezindedir. PVN, beyin sapı yoluyla otonom sinir sistemine ve nöroendokrin eksenler yoluyla çevreden ve çevreye bilgi gönderir ve alır. LC, omuriliğe ve tüm beyne bilgi gönderir ve alır. Ayrıca, PVN ve LC, medial ön beyin demeti aracılığıyla monosinaptik çift yönlü iletişimi de paylaşır.

2.1. Periaquaduktal grinin rolü

PAG nöronları, korteks, hipotalamus ve amigdaladan çok sayıda doğrudan girdi alır (Bandler ve Keay 1999; Vianna ve Brandão 2003). Ayrıca, nükleus tractus solitarius (NTS) ve parabrakial çekirdekler gibi alt beyin bölgelerinden afferentasyon alır (Roeder ve diğerleri, 2016) (Şekil 3). PAG nöronlarından omuriliğe doğrudan iletimden bahsetmek mümkün değildir. Bu, rostroventromedial medullada bulunan serotonerjik ve noradrenerjik nöronların aktivitesini etkilediği beyin sapı yoluyla mümkün olmaktadır (Lau and Vaughan, 2014; Chen ve diğerleri, 2017; Tobaldini ve diğerleri, 2019). Ek olarak, bu alanda pronosiseptif "açık" ve antinosiseptif "kapalı" hücreler olarak adlandırılan hücreler bulunmaktadır. Bu nöronlar ilk olarak, birim aktiviteyi kaydetmek için implante edilen elektrotların kullanıldığı sıçanlardaki bir ağrı simülasyonu sırasında keşfedilmiştir. Pronosiseptif "açık" hücreler her zaman



aktive edilirken, antinosiseptif yani "kapalı" hücreler ağırlı bir savunma yanıtından önce inhibe edilmiştir (Neubert ve diğerleri, 2004; Carlson ve diğerleri, 2005).

PAG'in iç işlevsel organizasyonu, farklı ağrı türleri tarafından aktive edilen ventrolateral ve lateral bölgelere bölünmüştür (Assareh, Sarrami, Carrive ve McNally, 2016). Ventrolateral PAG derin somatik ve viseral ağrı ile aktive edilirken, lateral PAG ciltteki sinir uçları gibi vücut yüzeyinden nosiseptif bilgiler almaktadır (Keay ve Bandler, 2015). Ventrolateral PAG'in afferentasyonu esas olarak omurilik ve NTS'den gelir, ancak viseral ağrının tam olarak lokalize olmadığı gerçeğiyle tutarlı olarak somatotopik organizasyondan yoksundur (Benarroch, 2012). Lateral PAG, omurilikten ve trigeminal çekirdeklerden afferentler alır, ancak bunlar açık somatotopik projeksiyonları takip etmektedirler (Holstege, 2014). PAG'in farklı bölümlerinin elektriksel uyarımı, farklı otonomik reaksiyonlara ve davranışlara neden olur (Dampney, Furlong, Horiuchi ve Iigaya, 2013). Bu tepkiler, ventrolateral PAG'in uyarılması sırasında hipotansiyon, bradikardi ve pasif savunma reaksiyonları (donma) olarak karşımıza çıkarken; lateral PAG'in uyarılması sırasında hipertansiyon, taşikardi ve aktif stresle başa çıkma ("savaş ya da kaç" reaksiyonu) olarak karşımıza çıkmaktadır (Keay ve Bandler, 2015).

Ventrolateral PAG uyarımı ile indüklenen analjezi, opioid olarak tanımlanabilirken, lateral PAG'in uyarılması opioid olmayan analjeziyi indüklemektedir (Loyd ve Murphy, 2009). Her iki davranış türü de analjezi ile ilişkilidir, ancak mekanizmaları farklıdır (Wang ve diğerleri, 2022). Bu farklı analjezi mekanizmaları, yüzme stresi oluşturulan sıçanlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmada opioid veya non-opioid sistemlerden hangisinin etkileneceğinin, yüzme süresine ve su sıcaklığına bağlı olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda soğuk suda yüzmenin (yaklaşık 2 °C) ve uzun süreli yüzmenin, su sıcaklığından bağımsız olarak (5 dakikadan fazla), mk-801 (glutamat NMDA reseptörlerinin rekabetçi olmayan bir antagonisti) tarafından bloke edilen analjeziye neden olduğu görülmüştür. Buna karşılık, daha sıcak suda yüzmede (20-32 °C) veya kısa süreli yüzmede, nalokson (bir opioid reseptör antagonisti) tarafından bloke edilen ve böylece bir opioid tipi analjezi öneren analjeziyi indüklemiştir (Enning ve Schmahl, 2021). Opioid ve opioid olmayan analjezi arasında keskin bir sınır oluşturmak zor olsa da çok sayıda hayvan deneyi, zayıf stresörlerin çoğunun opioid analjeziye neden olduğunu, çok güçlü stresörlerin ise opioid olmayan analjeziye neden olduğunu vurgulamaktadır (al'Absi, Nakajima ve Bruehl, 2021; Lu, Shepard, Hall ve Shaham, 2003).

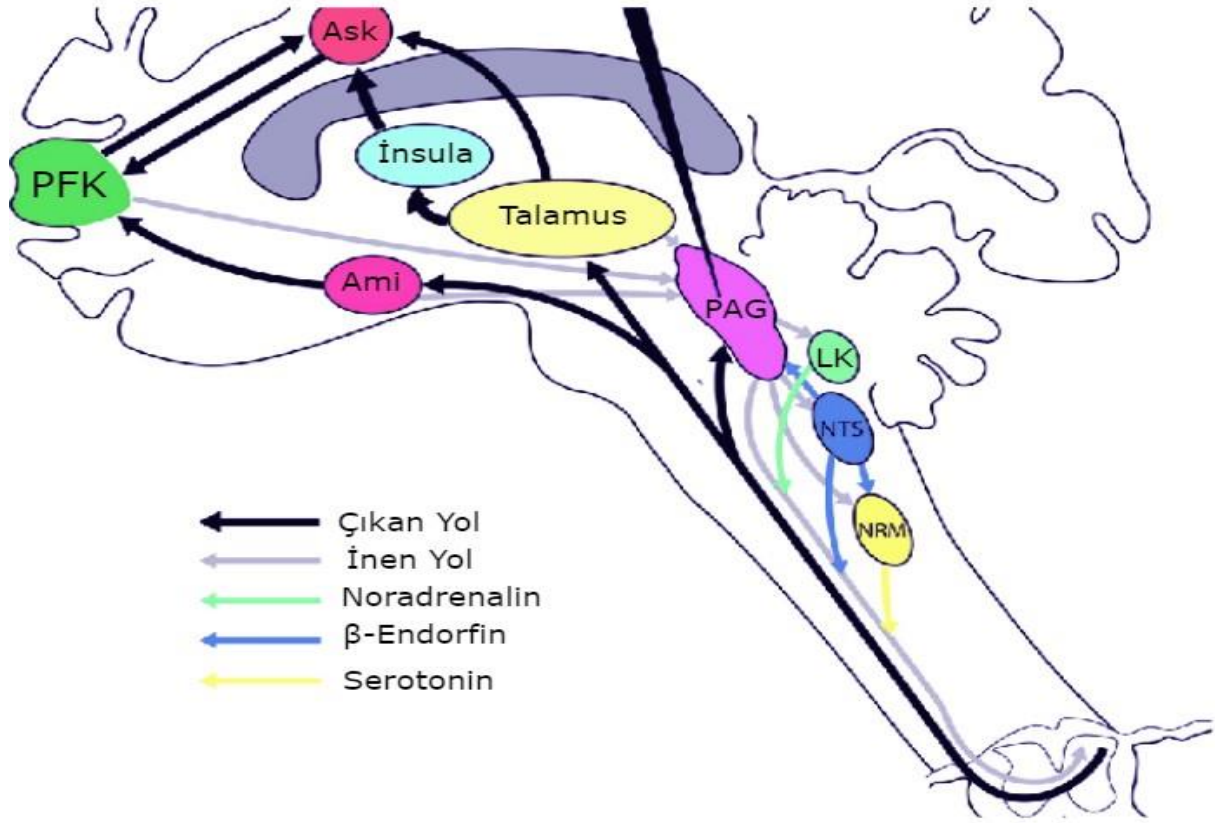
Farklı analjezi sistemlerini araştıran mekanizmalar ilgi konusudur. Bu mekanizmalar 1980 yılında, ağrı kontrol sistemleri için kollateral inhibisyon modelini geliştiren Bodnar ve ekibi tarafından incelenmiştir (Bodnar ve diğerleri, 1980). Antinosisepsiyon sisteminde her iki tip analjezinin aynı anda aktive olmasını önleyen spesifik bir hiyerarşi olduğu varsayılır. Daha aktif olan sistem diğer sistemin etkisini azaltacaktır. Örneğin opioid sistemi, opioid olmayan sistemi kollateral inhibisyon yoluyla inhibe edebilir. Bu inhibisyon çift yönlüdür. Benzer bir mekanizma, en aktif nöronların daha az aktif komşularını inhibe ettiği "sinyal-gürültü" kontrastını arttırmak için duyu sistemlerinde çalışır. Ayrıca Bodnar, bu düzenlemenin bazı uyarlanabilir amaçlara sahip olabileceğini öne sürmektedir, çünkü daha önemli olan davranış modeli, sadece ağrı bastırma açısından değil, aynı zamanda ağrının ortaya çıktığı durumla daha iyi başa çıkma açısından da en aktif hale gelecektir. Erkeklerde, periaqueductal grinin derin beyin stimülasyonu, farmakoterapiye dirençli olan inatçı fantom ekstremité ağrısı veya anestezi dolorozasının tedavisinde kullanılır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması, PAG stimülasyonunun endojen opioidlerin salınması yoluyla radyoligand bağlanmasını azalttığını, ancak bunun ağrı azalması ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını göstermiştir (Farrell, Green ve Aziz, 2018).

Literatürdeki birçok çalışmada PAG stimülasyonu sırasında kalp atış hızı değişkenliğinin ölçülmesi ile, bildirilen analjezi ile anlamlı korelasyon gösteren LF/HF oranında (parasempatik aktivitede artış)



değişiklikler olduğunu gösterilmiştir (Forte, Troisi, Pazzaglia, Pascalis ve Casagrande, 2022). Analjezik veya antinosiseptif etkiler vagal stimülasyona benzer olup aynı zamanda ağrıyı hafifletir (Johnson ve Wilson, 2018).



Şekil 3. Periaquaduktal Grinin (PAG) Ağrı Sistemlerinin Modülasyonundaki Merkezi Rolü Gösterilmektedir. Ağrının Düzenlenmesinde Farklı Nörotransmitter Sistemleri Görev Almaktadır. PAG, Bu Sistemlerin Her Biri ile Güçlü veya Zayıf İlişki İçerisindedir. Ask, Anterior Singulat Korteks; Ami, Amigdala; LK, Lokus Korelus; NRM, Nükleus Rafe Magnus; NTS, Nükleus Traktus Solitarius. PFK, Prefrontal Kortex (Jermakowicz ve diğerleri, 2017).

2.2. Bir stresör olarak fiziksel aktivite

Bir şey acıttığında, vücudun etkilenen kısmındaki hareket azalır, böylece vücut daha fazla yaralanmaya karşı korunmuş olur. Kronik ağrının adaptif olmadığı durumlarda, sedanter davranışta artış gözlenmektedir (Santos, de Andrade, González, Dias ve Mesas, 2018). Öte yandan, fiziksel olarak aktif bireylerde ve sporcuların ağrıya karşı daha toleranslı oldukları defalarca kez gösterilmiştir (Assa, Geva, Zarkh ve Defrin, 2019; Tesarz, Schuster, Hartmann, Gerhardt ve Eich, 2012). Bununla birlikte, antrenmansız bireylerde bile, aerobik ve izometrik egzersizin çeşitli modalitelerden ağrı uyaranlarının algılanmasını zayıflattığı gösterilmiştir (Bonello ve diğerleri, 2021; Sajedi ve Bas, 2016). Tüm bunların yanında düzenli yürüyüşün dahi ağrı uyaranlarının algılanmasını zayıflattığı ifade edilmiştir (Hviid, Thorlund ve Vaegter, 2019). Fiziksel egzersiz aynı zamanda bir stresördür (Koltyn, 2014; Gerber ve diğerleri, 2017) ve aktif analjezik sistemin; egzersizin yoğunluğuna, türüne ve uzunluğuna bağlı olarak değişiklik göstermesi beklenir.

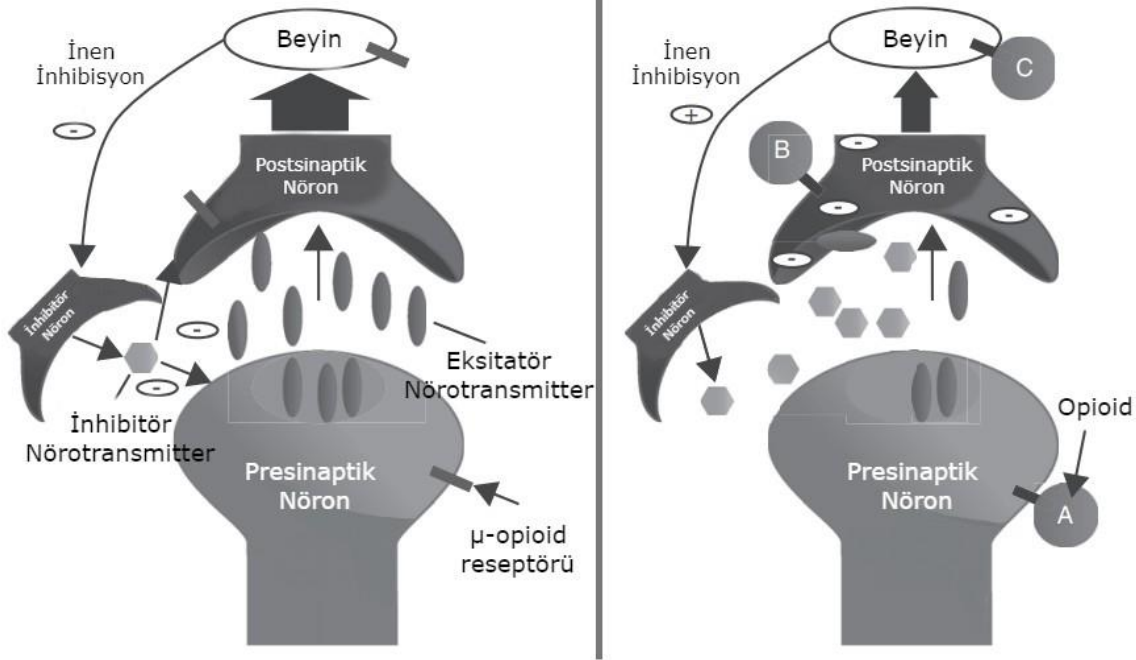


2.3. Opioid sistemi

Opioid sistemin cevabı egzersizden sonra değişmektedir. 2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışma egzersizin, spinal sinire bağlı sıçanlarda 3 hafta içinde termal ve dokunsal aşırı duyarlılığı artırdığını göstermiştir (Stagg ve diğerleri, 2011). Egzersize ara verilmesinden 5 gün sonra aşırı duyarlılık eski haline geri dönmüştür. Egzersizin etkileri, sistemik veya intraserebroventriküler olarak uygulanan opioid reseptör antagonistleri kullanılarak tersine çevrilmiş ve naltrekson infüzyonu ile önlenmiştir. Egzersiz, rostral ventromedial medulla ve orta beyin periakuaduktal gri alanında β -endorfin ve met-enkefalin içeriğini artırmıştır (Stagg ve diğerleri, 2011). Buna ek olarak, koşmasına izin verilen sıçanlarda, rostroventromedial medullada (RVM) beta-endorfin ve met-enkefalin seviyesi, kısıtlanan gruba kıyasla önemli ölçüde artış göstermiştir. Yoğun fiziksel aktiviteden sonra, endojen opioid peptidlerin salınımı artmakta ve özellikle sensorimotor korteks ve hipokampusta μ -, δ - ve κ -opioid reseptörlerinin G protein aktivasyonu yoluyla sinyal iletimi artış göstermektedir (Arida ve diğerleri, 2015).

Opioid sisteminin hem ağrı hem de lokomotor aktivitenin modülasyonuna eşzamanlı katılımı, koşu çarkındaki aktivite miktarlarına göre deneye dahil edilen dişi fareler üzerinde gösterilmiştir (Li, Rhodes, Girard, Gammie ve Garland Jr, 2004). Çalışmada dişi sıçanlarda ağrı duyarlılığının ortak bir ölçüsü olarak değerlendirilen termal kuyruk vuruş gecikmesi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grupta da lokomotor aktivite miktarı, termal eşiğin azaltılmasıyla opioid reseptörlerini bloke ettikten sonra, azalış göstermiştir.

Düzenli olarak koşan insanlar, bu aktiviteyle ilişkili "koşucunun yüksek" öfori hissini tanımlamaktadır. Gönüllü bir grupta, yarım maratondan önce ve sonra, tüm opioid reseptörleri için yaklaşık olarak aynı afiniteye sahip bir radyoligand olan 6-O-(2-(18)F-fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphine [18F] FDPN kullanılarak bir PET çalışması yapılmıştır (Boecker ve diğerleri, 2008). Bitiş çizgisinde, görsel bir analog ölçek ile koşarak indüklenen öfori yoğunluğu değerlendirilmiştir. Koşudan sonra yaşanan öfori ne kadar yoğun olursa, opioid reseptörlerinin radioligandla doluluk oranı taban çizgilerine göre o kadar büyük olmuştur. Bu fark özellikle radyoligand tarafından opioid reseptörü doluluğunun öfori ile negatif korelasyon gösterdiği anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve insulada belirgindir. Endojen opioid peptidleri ne kadar çok reseptör işgal ederse, yaşanan öfori o kadar yoğun olacaktır (Şekil 4).



Şekil 4. Opioidler, (A) Uyarıcı Nörotransmitterlerin Presinaptik Salınımını Azaltmak, (B) Postsinaptik Uyarılabilirliği Azaltmak ve (C) İnen İnhibisyonu Teşvik Etmek Gibi Etkilerle Analjeziyi Destekler (Argoff, 2011).

2.4. Opioid olmayan sistemler

Egzersiz noradrenalin, dopamin ve serotonin seviyelerini değiştirdiği gösterildiğinden, monoaminerjik sistemin de analjeziye katkıda bulunabileceği değerlendirilmektedir (Meeusen ve De Meirleir, 1995). İnen antinosiseptif sistem, omuriliğin dorsal boynuzlarına yansıyan ve ağrı yolunun ikinci dereceden nöronları ile sinaps yapan Lokus Korelus'tan (LK) noradrenerjik yolları içermektedir. Analjezik etkiye alfa-2 adrenerjik reseptörler aracılık eder (McAuliffe ve Luther, 2022). Egzersiz sırasında, Lokus Korelus NTS ve CRH yoluyla proprio ve baroreseptörlerden aktive edilir (McGowan, Chandler, Brascamp ve Pontifex, 2019). Etki, duyuşal uyarıların algılanmasının ve ayırt edilmesinin bozulmasına yol açar. LC nöronları aksonlarını ventral tegmental bölgeye (VTB) gönderirler (Mazei-Robison ve Nestler, 2012). Burada alfa-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla glutamat salınımını uyarırlar ve bu da dopaminerjik nöronların aktivitesini artırır (Ucha ve diğerleri, 2019).

2.5. Endokannabinoid sistemi

Ağrının modülasyonu kannabinoid reseptörlerinin uyarılmasıyla periferik veya merkezi olarak yapılabilir. MSS'deki endojen kannabinoidler, çoğunlukla dorsal kök gangliyonlarında, omurilikteki Rexed bölgelerin yüzeysel katmanlarında, RVM'de ve PAG'da bulunan kannabinoid CB1 reseptörlerine bağlanır (Maione ve diğerleri, 2006). Omurilik seviyesinde, nosiseptif nöronlardan glutamat salınımının azalması nedeniyle ağrı iletimi azalır. PAG'da endokannabinoidler, GABAerjik nöronları inhibe eder. İnhibe edilen PAG nöronları, inen antinosiseptif sistemi aktive eder (Pagano ve diğerleri, 2012). Endokannabinoidlerin reseptörlere bağlanması; hücre zarı boyunca potasyum kanallarının açılmasına, hiperpolarizasyona veya presinaptik terminalde kalsiyum kanallarının blokajına neden olur. Her iki mekanizma da medyatörün presinaptik terminallerden salınımını azaltır (Reggio, 2010).

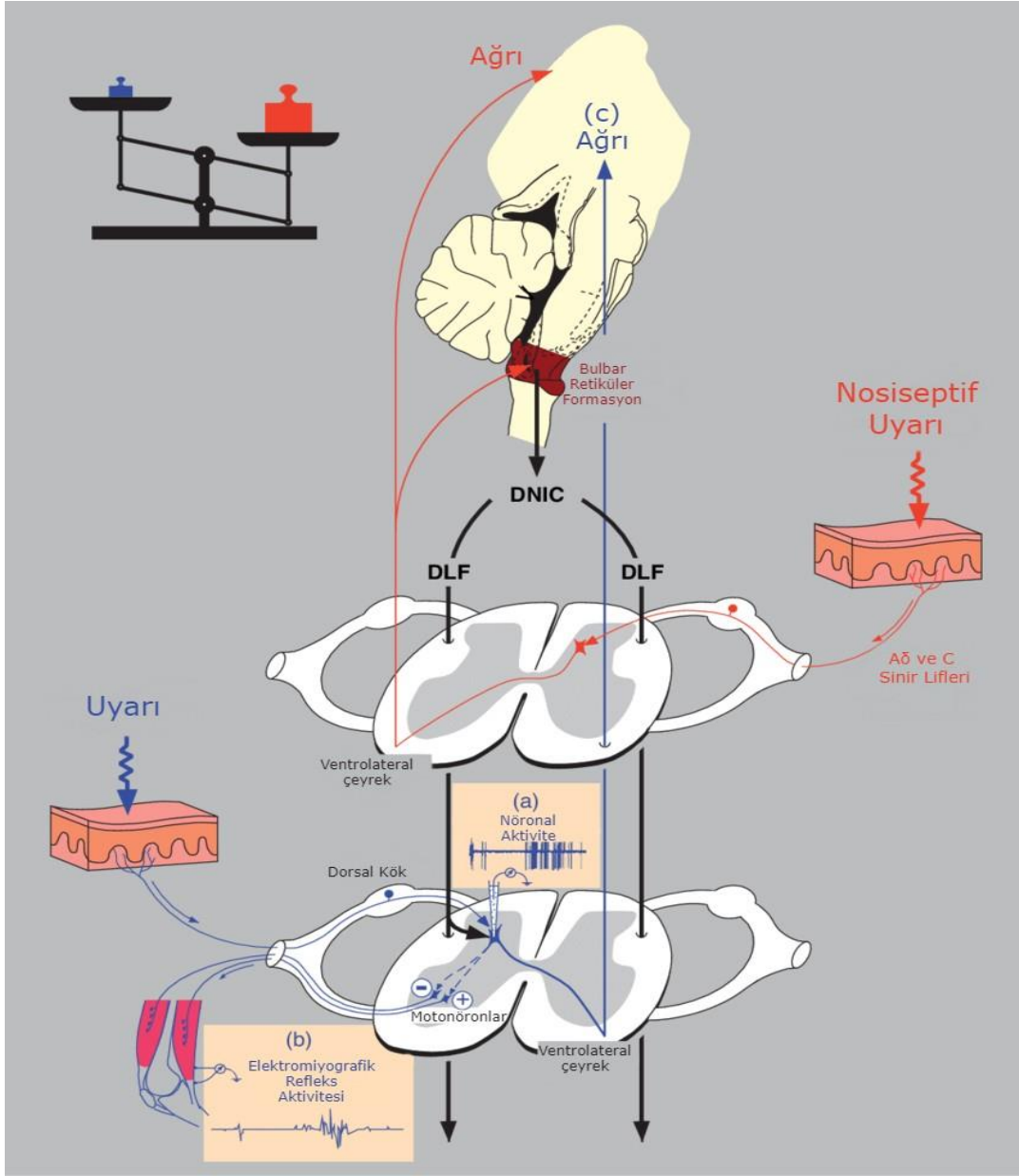


Yoğun fiziksel efordan sonra kandaki anandamid seviyelerindeki artışı kaydeden ilk çalışma 2003 yılında yayımlanmıştır (Sparling ve diğerleri, 2003). O zamandan günümüze, analjezide kannabinoid mekanizmasını aydınlatmak için birçok hayvan ve insan çalışması yapılmaya devam etmektedir. Sıçanlarda aerobik egzersiz, PAG'de kannabinoid reseptör ekspresyonunu, araşidonoilgliserol (2-AG) ve anandamid (AEA) seviyelerini artırır. Buna karşılık, egzersiz öncesi CB1 veya CB2 reseptör blokajı analjeziye neden olmamaktadır (Dos Santos ve diğerleri, 2019). Submaksimal izometrik egzersizler yapmak zorunda kalan insanlarda (egzersizden önce, naltrekson kullanılarak opioid sisteminin tıkanıp tıkanmadığına bakılmaksızın) egzersizden sonra mekanik ağrı eşiği önemli ölçüde artmış, öznel olarak yaşanmış ağrı yoğunluğu azalmış ve endojen kannabinoidlerin (AEA, 2-AG ve diğerleri) seviyesi yükselmiştir (Koltyn ve diğerleri, 2014).

2.6. İnci Ağrı Sisteminde İnhibisyon- Diffüz Ağrı İnhibitör Kontrol

Diffüz Ağrı İnhibitör Kontrol (DNIC), inen endojen analjezi sisteminin aktivitesini yansıtan bir ağrı modülatör mekanizmadır (Leone ve Truini, 2019). Endojen ağrı kontrol sisteminin performansını nesnelleştirme, yani kolaylaştırıcı ve inhibe edici süreçler arasındaki dengeyi test etme ve böylece bireysel analjezik gücün boyutunu tahmin etme girişimini ifade etmektedir (Bannister, Kucharczyk, Graven-Nielsen ve Porreca, 2021). Yöntem, bir ağrının başka bir ağrıyı baskılayabileceği gözlemine dayanmaktadır. İstirahatte termal veya mekanik ağrı eşiklerinin (test uyaranları) ölçümünü ve daha sonra kontralateral ekstremitede eşzamanlı soğuk veya mekanik ağrı stimülasyonu (yani soğuk pressör testi ve turnike yöntemi) sırasındaki ölçümü içerir (Popescu, LeResche, Truelove ve Drangsholt, 2010). Endojen analjezik sistemin bütünlüğü korunursa, tonik ağrı uyarımı sırasında ve daha sonrasında ağrı eşiği artar. Sağlıklı insanlarda, DNIC'nin erkeklerde kadınlardan daha güçlü olduğu ve kişilik özelliklerine veya dikkat dağıtma derecesine bağlı olmadığı gösterilmiştir (Şekil 5). Buna karşılık, çeşitli etiyojilere sahip kronik ağrıları olan hastalarda DNIC zayıftır (Nijs ve diğerleri, 2012, Wilder-Smith ve diğerleri, 2010). Zayıflatılmış bir DNIC'nin de kronik ağrının nedenlerinden biri olabileceğine inanılmaktadır (Lewis, Rice ve McNair, 2012). KAM etkinliği için yapılan testlerin klinik etkileri, ameliyat sonrası kronik ağrı gelişimi için daha yüksek riski olan hastaları tanımlayabilir (Yarnitsky ve diğerleri, 2008).

Aktif sporcular, istirahat ağrısı eşiklerinin artmasına ek olarak, spor yapmayan bireylere kıyasla DNIC'den sonra daha fazla hipoaljeziye sahiptir (Ellingson ve diğerleri, 2014, Lemley ve diğerleri, 2015). Ancak burada artan inhibitör kapasitenin olumsuz bir rol de oynayabileceğine dikkat edilmelidir. Vücuttan gönderilen zayıflamış negatif sinyaller veya geç gelen sinyaller, gücün aşırı artmasına ve yaralanmaya sebebiyet verebilir.



Şekil 5. Nosiseptif Sinyaller Dorsal Boynuz Nöronlarını Aktive Eder. Burada Amaç Ağrıyı Ortaya Çıkarmak İçin Bilgiyi Beyne İletmek; Somatik ve Vejetatif Refleksleri Ortaya Çıkarmak İçin Spinal İnternönlara Taşımaktır. Polisinaptik Yollar Aracılığıyla Motonöronlar Üzerinde Oluşan Etkiler, Uyarılan Alanı Uyarıdan Uzaklaştıran Bir Hareketi Tetikler. Bu Hareket Hem Uyarıcı (Örneğin Fleksör Kasların Kasılması) Hem De İnhibitör Mekanizmalardan Kaynaklanmaktadır (Le Bars ve Willer, 2008).

2.7. Acı, zevk ve beklenti

Dopaminin analjezideki rolü, opioid ve nonopioidin, bir sürekliliğin aşırı kutuplarını temsil ettiğini göstermektedir. Limbik sistemde dopaminin önemli bir rol oynadığı ve tonik ağrıyı bastırmada da önemli rol oynadığı ödül ve ceza alanları vardır (Wood, 2008).



VTB'nin mezolimbik dopaminerjik nöronları, akkumbens çekirdek dahil olmak üzere ön beynin çeşitli bölgelerine yansıtılır (Xiao ve Ye, 2008). Bu ağrı kontrol sistemi stres altında, Gabaerjik nöronların inhibisyonu yoluyla bu nöronlardan dopaminin dolaylı salınımına neden olan endojen opioidleri serbest bırakarak aktive edilir (Bagley ve Ingram, 2020).

Ağrı uyarımının belirli koşullar altında analjeziye neden olabileceğine dair ilk kanıt Gear ve ekibi tarafından ortaya konmuştur (Gear ve diğerleri, 1999). Gözlemleri, belirli koşullar altında, acı verici uyarıların bile "ödüllendirici" olabileceği, yani uyarıların ödül sistemini aktive edebileceği fikrine sebep olmuştur. Çalışmada zararlı uyarıların supraspinal yapıların aktivasyonu ile ağrı modülasyonunu indüklediği hipotezi test edilmiştir. Yoğun zararlı uyarıların (yani, kapsaisin deri altına enjeksiyonu veya pençelerin sıcak suya batırılması) anestezi uygulanmış sıçanlarda çene açma refleksinde derin bir zayıflamaya neden olduğu belirlenmiş; ön pençe subdermal kapsaisin ayrıca uyanık sıçanda mekanik arka pençe çekme eşiğini yükselttiği gözlemlenmiştir (Gear, Aley ve Levine, 1999). Anestezi uygulanmış hayvanlarda yapılan diğer deneyler, antinosiseptif etkinin ağrılı uyarının yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir; daha yoğun uyarılar daha güçlü analjeziye neden olmaktadır (Bingel, Schoell, Herken, Büchel ve May, 2007). Bu analjezi formu, GABA A reseptör agonisti, muksimol'un rostral ventromedial medullaya uygulanmasıyla zayıflatılabilir, ancak nalokson ile zayıflatılamaz (Killian ve diğerleri, 1995).

Herhangi bir manipülasyon olmaksızın, bir plasebo kullanılarak da ağrıdan kurtulma sağlanabilir. Plasebo analjezi, herhangi bir farmakolojik etkisi olmayan bir maddenin uygulanmasından sonra ağrının ortadan kalktığı veya azaldığı bir durumdur. Plasebo etkisi hem analjezik hem de algezik olabilir (Klinger, Colloca, Bingel ve Flor, 2014). Bir plasebonun olumsuz etkisi nosebo olarak adlandırılır (Tanrıverdi ve Parlakpınar, 2019). Endojen opioidler, plasebo analjezisinin etki mekanizmasında yer alırken, opioid reseptör antagonistlerinin analjezik plasebo etkisini zayıflattığı gösterilmiştir (Colloca, 2019). Öte yandan, kolesistokinin (CCK) reseptör antagonisti proglumid, hem opioidlerin etkisini hem de analjezik plasebo etkisini artırır (ancak bu etki sadece plasebo yanıtlayıcılarda geçerlidir; yanıt vermeyenlerde proglumidin etkisi yoktur) (Ter Riet, de Craen, de Boer ve Kessels, 1998).

Dopaminerjik sistemin opioid sistemi ile eşzamanlı olarak aktive edildiği söylenebilir (E. Benarroch, 2022). Plasebo kaynaklı opioid nörotransmisyon aktivasyonu, anterior singulat, orbitofrontal ve insular korteksler, akümbens çekirdeği, amigdala ve PAG'da tespit edilmiştir. Akümbens çekirdeği de dahil olmak üzere ventral bazal gangliyonlarda dopaminerjik aktivasyon gözlenmiştir (E. Benarroch, 2022). Bir PET çalışması, dopaminerjik D2 / D3 aracılı reseptör aktivitesi ve μ -opioid aktivitesinin, akümbens çekirdeğinde pozitif korelasyon gösterdiği ortaya koymuştur (David, Durkin ve Cazala, 2002).

2.8. Gerçeklikten kaçmada ağrının rolü

Bireylerin tamamen bedenlerinden veya bedenlerinin bir kısmından duyacağı hoşnutsuzluk acı hissiyatını ve bireyin kendisine zarar verme yönelimlerini etkileyebilir. Fiziksel ve zihinsel travma ile sonuçlanmış olumsuz deneyimler, bireylerin vücutlarına olan algılarını ve kendilerine karşı tutumlarını değiştirebilir. Bu tür bireyler fiziksel acı ve psikolojik sorunlara karşı daha az duyarlıdırlar (Fishbain ve diğerleri, 2001). Fiziksel ve zihinsel gerçeklikten kaçmak, travmanın yönetilemez duygusal sonuçlarıyla başa çıkmanın bir yoludur, bu duruma "ayrışma" adı verilir (Bloom, 1999). Ayrışma aynı zamanda bilgi ve deneyimleri normal olarak yorumlayamama, hafıza kaybı, duyarsızlaşma ve derealizasyon ile kendini gösteren bir durum olarak tanımlanmaktadır.

Dissosiyatif durumlarda ağrının farklı yönlerini karakterize eden temelde aynı üç ana bileşen gözlenebilir. Ayrışmayı marjinal durumlarda aktif bir savunma mekanizması olarak düşünecek olursak, ayrışma duygusal bileşeni acıya (analjezi) karşı koruyacak, duygusal bileşeni olumsuz duygulara karşı



koruyacak ve çözülmenin bilişsel bileşeni (amnezi) acıya eşlik eden travmatik olayların anılarını önleyecektir.

İntihar girişiminden sağ kurtulan gençlerde, intiharla ilgisi olmayan benzer tipte yaralanmalara sahip eşit yaştaki bireylere kıyasla ağrıya benzer duyarsızlık bildirilmiştir, örn. yüksekten düşme. (Orbach ve diğerleri, 1997). Ağrı eşikleri, depresyon, anksiyete ve çözülme ile pozitif korelasyon göstermiştir.

2.9. Duyusal sistemler ve ağrı

Tatlı bir tada sahip yiyecek ve içecek tüketimi yetişkinlerde etkili olmasa da belki de en doğal analjeziktir (Tablo 1). Sükrozun küçük çocuklarda ağrı üzerindeki etkisi üzerine yapılan bir inceleme, ağrıda bir azalmaya ek olarak kalp atış hızı ve duyu durumu gibi birçok biyolojik olayın etkilendiğini göstermiştir (Harrison, Beggs ve Stevens, 2012; Stevens, Yamada, Ohlsson, Haliburton ve Shorkey, 2016). "Tatlı kaynaklı" analjeziye opioid sistemi aracılık etmektedir. Karbonhidrat (sükroz ve sakarin) tüketiminin sıçanlarda morfine bağlı analjeziyi arttırdığı gösterilmiştir (Abdollahi, Nikfar ve Habibi, 2000). Benzer çalışmada morfine bağlı analjezi, sükrozla beslenen sıçanlarda standart diyet tüketimi olan sıçanlara kıyasla anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur (Nikfar, Abdollahi, Etemad ve Sharifzadeh, 1997).

Tablo 1. Tat Kaynaklı Analjeziyi Araştıran Yayımlanmış Çalışmalar

Sıra	Olgular	Bulgular
1	Tatlı kaynaklı analjezinin endojen opioid temelini test etmek için metadon kullanan annelerden doğan bebeklerde sükrozun tepkisi değerlendirilmiştir. (Doğum öncesi metadona maruz kalan bebekler kötü işleyen bir endojen opioid sistemine sahip olduklarından, tatlı-tat aracılı analjezik mekanizmanın bu bebeklerde çalışmadığı varsayılmıştır.)	Sükroz, metadon maruziyetine maruz kalan yoksunluk semptomlarından muzdarip bebekleri sakinleştirmede etkisiz kalmıştır. Tatlı tat, sağlam bir endojen opioid sistemi ve analjezi arasındaki ilişkiye dayanmaktadır (Blass, Ciaramitaro ve Barr, 1994).
2	Tatlı tadın soğuk kaynaklı ağrıya verilen tepkileri değiştirdiği tahminini test etmek için 72 genç yetişkin, soğuk ağrı uyarısı öncesinde ve sırasında ağızlarında tatlı, acı ve su çözeltilerini dengeli bir sırayla tuttu.	Tadın ağrı toleransı üzerinde önemli bir ana etkisi olmasının yanı sıra, dinlenme ortalama arter basıncı ile tolerans düzeyindeki tat arasında önemli bir etkileşim gözlemlenmiştir (Lewkowski ve diğerleri, 2003).
3	Mekanizmasının merkezi sinir sistemini içerdiği düşünülen tatlı tada bağlı analjezi ile ilişkili beyin aktivasyonu 3-T fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile araştırılmıştır. 12 sağlıklı birey, manyetik rezonans görüntüleme tarama portalında jelatin (tatsız) veya glikoz (tatlı) aldıktan sonra, ön kollarına soğuk pres testi uygulanmıştır.	Her iki koşulda da, soğuk baskı testi, ön singulat korteks, insula, arka paryetal korteks ve talamus olmak üzere ağrıyla ilgili sinir ağrını güçlü bir şekilde aktive etmiştir. Ağrı değerlendirmesindeki duygusal değişikliklerle birlikte çalışma bulguları, insan beyninde tatlı tat ile indüklenen analjezinin nesnel bir temsilini ortaya koymuştur (Kakeda ve diğerleri, 2010).
4	20-30 yaş arası 40 adet sağlıklı erkek erişkin üzerinde yapılan bu çalışmada ağrı duyarlılığı ve tatlı tat arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ağza hiçbir şey konmadığında, ağza su konduğunda ve ağza şeker konduğunda ağrının başlama süresi ve ağrıya tolerans süresi ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.	Çalışma sonuçları, ağızda şeker durumunun ağrı başlangıcı ve ağrı toleransı üzerinde bir etkisi olduğunu ve ağza şeker konduğunda ağrıya duyarlılığın azaldığını göstermiştir. Yetişkinlerde de tatlı tatlar ile analjezi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Priya, 2015).
5	Çalışmada kapsaisin uygulamasının aracılık ettiği tonik ağrı algısı üzerinde farklı değerliliğe sahip koku alma ve tat alma modülasyonları araştırılmıştır. Altmış sağlıklı gönüllü, iki ayrı deney grubuna (N = 30 koku; N = 30 tat) dahil edilmiş ve ağrılı uyaranlar alırken farklı koku ve tat uyarıları uygulanmıştır. Ağrı yoğunluğu (duyusal bileşen) ve tatsızlık (duygusal bileşen) algısı, iki deney sırasında sayısal bir derecelendirme ölçeği ile ölçülmüştür.	Ağrının verdiği rahatsızlık derecesi, koku deneyinde farklılıklar göstermiştir. Özellikle, hoş koku, daha düşük ağrı rahatsızlığına sebep olurken, yoğunluk farklılığı önemli bir etki oluşturmamıştır. Tat ile ilgili olarak, ağrı rahatsızlığı ve yoğunluklarda önemli bir ilişki bulunamamıştır (Cecchini ve diğerleri, 2020).

Koku deneyimleri hoş veya nahoş olarak ayrılabilir (Engen, 2012). Kokuların algılanan hoşluğunun veya nahoşluğunun hafızayı (Herz, 2016), atletik performansı (Raudenbush, Corley ve Eppich, 2001), kaygıyı (Bradley, Starkey, Brown ve Lea, 2007), ruh halini ve duyguları (Kadohisa, 2013) etkilediği gösterilmiştir. Ceccarelli ve diğerlerinin yaptığı bir çalışma, limon esansiyel yağı kokusuna maruz kalan sıçanlarda artan termal ağrı eşikliğini, koku alma stimülasyonunun ağrı yollarını ve ağrı modülasyonu ile



İlgili beyin alanlarını etkileme yeteneğini ortaya koymuştur (Ceccarelli ve diğerleri, 2004). Tashiro ve diğerleri, lavanta özlerinde bulunan bir monoterpen alkol olan linalool'un deri altı, intraperitoneal, intratekal ve oral uygulama yoluyla ağrı tepkilerini azalttığını tespit etmiştir (Tashiro ve diğerleri, 2016). Farelerde koku buharına maruz kalma altında davranışsal ağrı testleri gerçekleştirilmiş, incelenen altı koku molekülü arasında linalool, ağrı eşiğini önemli ölçüde artırmış ve ağrı davranışlarını azaltmıştır. Ayrıca linaloolün ağrı işleme için anahtar araçlardan biri olan hipotalamik oreksin nöronlarını aktive ettiği belirlenmiştir (Tashiro ve diğerleri, 2016).

Çevrede fiziksel bütünlüğü bozabilecek nesnelere karşılaşmamak için görme önemlidir. Doğumdan itibaren görme eksikliği, ağrılı uyaranlara karşı aşırı duyarlılığa neden olur. Bu alanda yapılan bir çalışma kör deneklerin dış tehdit sinyallerine karşı daha dikkatli olduklarını göstermiştir (Slimani ve diğerleri, 2013). Bu bulgular, doğuştan görme yokluğunun ağrılı uyaranlara karşı aşırı duyarlılığa neden olduğunu göstermiştir. Duyusal ağrı eşiklerinin azalmasına ek olarak, bu bireyler stimülasyon sırasında öznel olarak sağlıklı deneklerden daha yoğun ağrı yaşamışlardır. Doğuştan gelen ancak geç başlangıçlı körlükte de ağrı algısı arttığı gösterilmiştir (Slimani, Danti, Pfito ve Kupers, 2014) Anatomik çalışmalar, anterior singulat korteksi, görsel kortekste ağrılı uyaranların işlenmesinde rol oynayan bir anahtar alanla (Brodmann bölgesi 19) bağlayan bir yolun varlığına dair kanıtlar sunmaktadır (Vogt ve Pandya 1987).

Bel ağrısı olan hastalar, ağrılı bölgeyi boyutsal olarak değişmiş olarak algıladıklarından, sırtın ağrıyan kısmını kesin olarak tanımlamada sıklıkla güçlük çekerler (Illes, 2015) Vücuda göre ağrı algısının ortak mekanizmaları periferde değil, MSS'de yatmaktadır ve bu nedenle ağrı vücudumuzun multimodal temsilinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Ren ve Dubner, 1999).

Geçtiğimiz yıllarda görsel geri bildirim algılanan ağrıyı azaltabileceğini ifade eden bir çalışma yayımlanmıştır (Diers, Löffler, Zieglgänsberger ve Trojan, 2016). Çalışmada kronik sırt ağrısı olan hastalara odaklanılmış ve bireylerin sırt kısımlarını görmeleri amacıyla bir kamera kullanılarak hasta arkadan fotoğraflanmış ve ağrılı bir uyarı üretirken sırtlarının görüntüsü bir monitöre iletilmiştir. Çalışma sonucunda kronik ağrı yaşayan bireyler bu uyaranları sağlıklı bireylere kıyasla daha ağrılı şekilde değerlendirmiştir.

Öte yandan bu bireyler görsel geri bildirim kullanırken uyaranları kayda değer miktarda daha az ağrılı olarak algılamışlardır. Araştırma sonucunda, ağrılı bir bölgeyi görmenin uyarının sebep olduğu kötü deneyimi azaltabileceği ve uyarının görmeme durumuna kıyasla daha az tehdit edici olarak ifade edilmesine sebep olabileceği belirtilmektedir. Bu konuda geliştirilebilecek benzer ve üst kapsamlı yöntemlerin kronik ağrılı hastalarda ağrı algısını azaltabileceği düşünülebilir.

Moseley ve arkadaşları, kronik üst ekstremitte ağrısı olan hastalarda ağrının nasıl yönetilebileceğine dair ilginç bir çalışma ortaya koymuştur. Sağlıklı bireylerde, bir uzvun gerçekte olduğundan daha büyük hissettiği bir vücut görüntüsü bozukluğu, lokal anestezi veya kutanöz stimülasyon kullanılarak indüklenebilir. Bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmada, kronik el ağrısı olan hastalarda, hareket sırasında kendi uzuvlarını büyütmenin, hareketin neden olduğu ağrı ve şişliği önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Öte yandan, uzvu küçültme, hareketin neden olduğu ağrıyı ve şişmeyi önemli ölçüde azaltmıştır. Bu sonuçlar, vücut imajının vücut dokuları üzerinde yukarıdan aşağıya bir etkisinin olduğunu göstermekte, vücut imajı ile dokular arasındaki bağlantının ise çift yönlü olduğunu göstermektedir (Moseley, Parsons ve Spence, 2008).

2.10. Vücut algısı ve ağrıyı azaltmak

Gallace ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışma, vücuda göre konumlarına (yani yan yana mı yoksa çapraz mı olduklarına) bağlı olarak ellerde ağrı algısına odaklanan ilginç bir bulgu tanımlamıştır



(Gallace, Torta, Moseley ve Iannetti, 2011). Bu çerçevede yeni bir tanım ortaya konulmuştur: "çapraz el analjezisi". Çalışma, ağrı deneyiminin anatomik ve mekânsal olarak karmaşık bir bağlantıya sahip olduğunu belirlemiştir. Çalışmacılar, ellerin vücut orta hattı üzerinde çaprazlandığında dokusal uyarınları lokalize etme yeteneğinin azaldığını ve uyarıldığında ise ağrı eşliğinin arttığını göstermiştir. Çalışma sonuçları şunu göstermiştir ki, dış uyarınları lokalize etmede bireylere yardımcı olan vücut algısı iki referans çerçevesi üzerinden hareket etmektedir. Bu referans çerçevelerinden ilki anatomik, ikincisi ise uzamsaldır. Aslına bakılırsa söz konusu iki sistem vücuda benzer bilgiler taşımaktadır. Bu noktada ilginç bir durumdan bahsetmek mümkündür. Bireyler ellerini vücudun merkez eksenini boyunca çaprazladıklarında, her iki sistem tarafından işlenen bilgi yeni bir sorunu ortaya çıkarır. Uyarılmış potansiyel analiz kullanılarak yapılan deneyler, kollar çaprazlandığında uyarınlarda bir gecikme olduğunu göstermiştir. Bu hipotez, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmalarından elde edilen bulgularla da doğrulanmıştır (Torta ve diğerleri, 2013). Çaprazlanmış kolların ağırlı uyarınlara uyarılması sırasında, posterior parietal korteks, çaprazlanmamış kolların uyarılması sırasında olduğundan daha az aktive olmuştur. Buna karşılık, dikkat, homeostaz ve fiziksel temsilden sorumlu alanların (frontal korteks, singulat korteks ve insulanın), eller çaprazlandığında daha aktif olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bir şeyin bizi ne kadar şiddetli inciteceği sadece uyarılan kola değil, aynı zamanda kolun uzayda merkez eksene göre nerede konumlandığına da bağlıdır.

Algısal bozulma, amputasyon sonrası hastaların var olmayan bir ekstremitede şiddetli ağrı yaşadığı fantom ağrısını da içerebilir (Browne ve diğerleri, 2022). Görmenin ağrı hissiyatı üzerindeki etkisinin kullanımıyla geliştirilen Ayna Terapisi ve Sanal Gerçeklik Teknolojileri özellikle bu tür problemleri olan hastalarda rehabilitasyon amaçlı kullanılmaktadır (Rajendram, Ken-Dror, Han ve Sharma, 2022) (Şekil 6).

Ramachandran tarafından ilk defa 1994 yılında tıp literatüründe tanımlanan ayna terapisi, fantom ekstremitede ağrısının tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Ramachandran, 1994). Üst ekstremitede amputasyonu olan hastalar ile kullanılmaya başlanan ayna terapisi, ilk olarak bir kutu şeklinde tasarlanmış ve "ayna kutusu (mirror box)" olarak adlandırılmıştır (Lamont, Chin ve Kogan, 2011). Ayna terapisi, Ramachandran tarafından ilk olarak 1993 yılında motosiklet kazası sonucu sol kolu dirsek üzerinden ampute edilen ve amputasyondan bir yıl sonra ortaya çıkan paralizisi şeklindeki fantom hissi ve fantom ağrısı şikayetleri 11 yıl boyunca süren bir hastaya uygulanmıştır. Sağlıklı (sağ) ekstremitelerini ve mümkün olduğu ölçüde ampute (sol) ekstremitelerini aynanın sağ ve sol bölmelerine yerleştiren hastadan, sağlıklı ekstremitelerinin aynadaki yansımalarına bakması ve her iki ekstremitesi ile bir orkestrayı yönetiyor gibi simetrik hareketler yapması istenmiştir. İlk denemede hasta, fantom ağrısının azaldığını ve fantom ekstremitesi üzerinde yeniden kontrol sahibi olduğunu hissetmekten mutlu olduğunu ifade etmiştir. Ardından Ramachandran, hastadan gözlerini kapamasını ve simetrik el hareketlerini sürdürmesini istemiştir, fakat hastanın ağrı ve rahatlama konusunda hiçbir geri bildirimde bulunmaması sonucu, ayna kutusu ile yapılan uygulamada görsel geri bildirim esas olduğu sonucuna varılmıştır (Ramachandran, 1994).



Şekil 6. Günümüzde ağrı rehabilitasyonunda sıkça kullanılmaya başlanan sanal gerçeklik uygulamaları (a) ve fantom ağrı ile mücadelede kullanılan ayna terapisi (b).

Ayna terapisinin fantom ekstremitte ağrısının yönetiminde başarılı sonuçlar vermesinin en önemli gerekliliklerinden biri, hastanın aynadaki yansıma bakarak görsel geri bildirim almasıdır (Casale, Damiani ve Rosati, 2009). Bu bilgidir hareketle Chan ve diğerleri (2007) üç deney grubuna ayırdığı, alt ekstremitte amputasyonu olan toplam 18 hasta ile yürüttüğü çalışmada, birinci gruptaki 6 hasta ayna terapisi uygularken, ikinci gruptaki 6 hasta yansıyan tarafı kapatılmış bir ayna ile ayna terapisi uygulamış ve üçüncü gruptaki 6 hastadan ise gözlerini kapatarak fantom ekstremitelerini hareket ettirdiklerini düşünmeleri istenmiştir. Dört haftanın sonunda ayna terapisi uygulayan hastaların ağrı puanlarında diğer iki gruba göre anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. Takip eden dört hafta boyunca ayna terapisi grubu uygulamalara devam etmiş ve ek olarak ikinci ve üçüncü gruptaki hastalar da ayna terapisi uygulamaya başlamıştır. Dört haftalık ikinci deney döneminin sonunda her üç gruptaki hastaların ağrı puanlarında anlamlı bir düşüş sağlanmıştır (Chan ve diğerleri, 2007). Bu sonuçlardan çıkarılabilecek sonuca göre, mevcut olmayan bir uzvun sözde hareketinden gelen görsel geri bildirim ile sağlıklı uzvudan gelen propriyoseptif geri bildirim arasında bir çatışma durumundan bahsetmek mümkündür. Ampute ekstremitenin hareketi hakkındaki bilgi, ağrı yönetim sistemlerinin uyarılmışlığını ciddi manada azaltabilir (Foell ve diğerleri, 2014). Birincil motor bölgelerdeki aktivite kontralateral olarak etkilenen tarafa doğru artar ve daha sonra etkilenen ekstremitedeki ağrı yoğunluğu azalır; fantom ağrısını iyileştirmektense önlemek daha iyidir. Bu bağlamda, planlı bir amputasyondan önce AT kullanımının fantom ağrı riskini azaltabileceğini gösteren bir çalışma yapılmıştır (Hanling ve diğerleri, 2010). Aynadaki sağlıklı ekstremitenin hareketinin yansımasıyla etkilenen yanılısama, beyindeki ayna nöronları aktive eder. Ayna nöronlar, bir etken ve bir amaç arasındaki hedefe yönelik eylemlerin gözlemlenmesi ve anlamlandırılmasında tamamlayıcı bir role sahiptir. Maymunlarla yapılan deneylerde, nöronların yalnızca hedefe yönelik yapılan eylemlerde değil, aynı zamanda bir başka maymunun eylem içerisinde izlenmesi sırasında da aktive olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Giummarra, Gibson, Georgiou-Karistianis ve Bradshaw, 2007). Ayna mekanizması, başkalarının davranışlarının duysal temsillerini, o davranışla ilgili kendi motor veya visseromotor temsillerine dönüştüren temel bir beyin mekanizmasını ifade etmektedir. Konumuna göre, bireylerin eylemleri ve duygularının da dahil olduğu bir dizi bilişsel işlevi yerine getirebilir (Rizzolatti ve Sinigaglia, 2016).

3. Sonuç ve Öneriler

Günümüzde, antinosisepsiyon veya endojen analjezi anlayışımız stres anlayışımızın dönüşümüne benzer bir biçimde evrim geçirmektedir. Stres kavramı neredeyse günümüze kadar stresörlere spesifik olmayan adaptif bir cevap olarak tanımlanıyordu. Ancak son yıllarda, farklı işlevlere sahip farklı stresörlerin farklı derecelerde kendini gösteren özgüllüklerine dair daha fazla kanıt ulaşılmıştır.



Başlangıçta ağrıya karşı spesifik olmayan bir savunma tepkisi olarak kabul edilen antinosisepsiyon ile ilgili olarak, şimdi ağrının ne kadar yoğun olduğuna, nasıl başlatıldığına, hangi bağlamda değerlendirildiğine ve bununla yüzleşmenin en uygun yoluna varıncaya dek bir miktar özgüllük olduğu görülmektedir. "Ortak son yol" benzer olsa da opioid ve dopaminerjik sistemlerin aktivasyonundan oluşan, onları aktive eden yollar farklı olabilir.

Kaynaklar

- Abdollahi, M., Nikfar, S., & Habibi, L. (2000). Saccharin effects on morphine-induced antinociception in the mouse formalin test. *Pharmacological Research*, 42(3), 255–259. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0682>
- Abu-Saad Huijer H. (2010). Chronic pain: A review. *Le Journal Medical Libanais. The Lebanese Medical Journal*, 58(1), 21–27.
- Erdine S. (2005). Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı 2. Basım, Fersa Matbaacılık, s. 4-15
- al'Absi, M., Nakajima, M., & Bruehl, S. (2021). Stress and pain: Modality-specific opioid mediation of stress-induced analgesia. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 128(9), 1397–1407. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02401-4>
- Argoff C. (2011). Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. *Current Medical Research and Opinion*, 27(10), 2019–2031. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.614934>
- Arida, R. M., Gomes da Silva, S., de Almeida, A. A., Cavalheiro, E. A., Zavala-Tecuapetla, C., Brand, S., & Rocha, L. (2015). Differential effects of exercise on brain opioid receptor binding and activation in rats. *Journal of Neurochemistry*, 132(2), 206–217. <https://doi.org/10.1111/jnc.12976>
- Assa, T., Geva, N., Zarkh, Y., & Defrin, R. (2019). The type of sport matters: Pain perception of endurance athletes versus strength athletes. *European Journal of Pain (London, England)*, 23(4), 686–696. <https://doi.org/10.1002/ejp.1335>
- Assareh, N., Sarrami, M., Carrive, P., & McNally, G. P. (2016). The organization of defensive behavior elicited by optogenetic excitation of rat lateral or ventrolateral periaqueductal gray. *Behavioral Neuroscience*, 130(4), 406–414. <https://doi.org/10.1037/bne0000151>
- Bagley, E. E., & Ingram, S. L. (2020). Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*, 173, 108131. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108131>
- Bannister, K., Kucharczyk, M. W., Graven-Nielsen, T., & Porreca, F. (2021). Introducing descending control of nociception: a measure of diffuse noxious inhibitory controls in conscious animals. *Pain*, 162(7), 1957–1959. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002203>
- Benarroch E. (2022). What are the interactions between the midbrain dopamine system in pain?. *Neurology*, 98(7), 274–278. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013253>
- Benarroch, E. E. (2012). Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. *Neurology*, 78(3), 210–217. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823fcdde>



- Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Büchel, C., & May, A. (2007). Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain, 131*(1-2), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.005>
- Blass, E. M., & Ciaramitaro, V. (1994). A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monographs of The Society for Research in Child Development, 59*(1), I–81.
- Bloom, S.L. (1999). Trauma theory abbreviated. philadelphia, PA: Communityworks, from the final action plan: a coordinated community-based response to family violence, attorney general of pennsylvania's family violence task force. Retrieved March 5, 2022 from <http://iheartenglish.pbworks.com/f/Trauma+Theory+Explained+14+pages.pdf>
- Bodnar, R. J., Kelly, D. D., Brutus, M., & Glusman, M. (1980). Stress-induced analgesia: Neural and hormonal determinants. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 4*(1), 87–100. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(80\)90028-7](https://doi.org/10.1016/0149-7634(80)90028-7)
- Boecker, H., Sprenger, T., Spilker, M. E., Henriksen, G., Koppenhoefer, M., Wagner, K. J., Valet, M., Berthele, A., & Tolle, T. R. (2008). The runner's high: Opioidergic mechanisms in the human brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 18*(11), 2523–2531. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn013>
- Bonello, C., Girdwood, M., De Souza, K., Trinder, N. K., Lewis, J., Lazarczuk, S. L., Gaida, J. E., Docking, S. I., & Rio, E. K. (2021). Does isometric exercise result in exercise induced hypoalgesia in people with local musculoskeletal pain? A systematic review. *Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine, 49*, 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2020.09.008>
- Bradley, B. F., Starkey, N. J., Brown, S. L., & Lea, R. W. (2007). The effects of prolonged rose odor inhalation in two animal models of anxiety. *Physiology & Behavior, 92*(5), 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.06.023>
- Browne, J. D., Fraiser, R., Cai, Y., Leung, D., Leung, A., & Vaninetti, M. (2022). Unveiling the phantom: What neuroimaging has taught us about phantom limb pain. *Brain and Behavior, 12*(3), e2509. <https://doi.org/10.1002/brb3.2509>
- Carlson, J. D., Selden, N. R., & Heinricher, M. M. (2005). Nocifensive reflex-related on- and off-cells in the pedunculopontine tegmental nucleus, cuneiform nucleus, and lateral dorsal tegmental nucleus. *Brain Research, 1063*(2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.09.036>
- Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet (London, England), 353*(9169), 2051–2058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03313-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03313-9)
- Carstens, E., Hartung, M., Stelzer, B., & Zimmermann, M. (1990). Suppression of a hind limb flexion withdrawal reflex by microinjection of glutamate or morphine into the periaqueductal gray in the rat. *Pain, 43*(1), 105–112. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90055-I](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90055-I)
- Casale, R., Damiani, C., & Rosati, V. (2009). Mirror therapy in the rehabilitation of lower-limb amputation: are there any contraindications?. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 88*(10), 837–842. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181b74698>



- Ceccarelli, I., Lariviere, W. R., Fiorenzani, P., Sacerdote, P., & Aloisi, A. M. (2004). Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Research*, 1001(1-2), 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.063>
- Chan, B. L., Witt, R., Charrow, A. P., Magee, A., Howard, R., Pasquina, P. F., Heilman, K. M., & Tsao, J. W. (2007). Mirror therapy for phantom limb pain. *The New England Journal of Medicine*, 357(21), 2206–2207. <https://doi.org/10.1056/NEJMc071927>
- Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Reports*, 3(2), e634. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>
- Colloca L. (2019). The placebo effect in pain therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, 191–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021542>
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews. Disease primers*, 3, 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
- Dampney, R. A., Furlong, T. M., Horiuchi, J., & Iigaya, K. (2013). Role of dorsolateral periaqueductal grey in the coordinated regulation of cardiovascular and respiratory function. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 175(1-2), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.12.008>
- David, V., Durkin, T. P., & Cazala, P. (2002). Differential effects of the dopamine D2/D3 receptor antagonist sulpiride on self-administration of morphine into the ventral tegmental area or the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 160(3), 307–317. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0981-2>
- Diers, M., Löffler, A., Zieglgänsberger, W., & Trojan, J. (2016). Watching your pain site reduces pain intensity in chronic back pain patients. *European Journal of Pain (London, England)*, 20(4), 581–585. <https://doi.org/10.1002/ejp.765>
- Dos Santos, R. S., Sorgi, C. A., Peti, A., Veras, F. P., Faccioli, L. H., & Galdino, G. (2019). Involvement of Spinal Cannabinoid CB₂ Receptors in Exercise-Induced Antinociception. *Neuroscience*, 418, 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.041>
- Ellingson, L. D., Koltyn, K. F., Kim, J. S., & Cook, D. B. (2014). Does exercise induce hypoalgesia through conditioned pain modulation?. *Psychophysiology*, 51(3), 267–276. <https://doi.org/10.1111/psyp.12168>
- Engen, T. *The Perception of Odors*. Academic Press, 2012.
- Enning, F., & Schmahl, C. (2022, 2022/05/01). Behandlung dissoziativer Symptome mit Nalmefen bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und komplexer posttraumatischer Belastungsstörung. *Der Nervenarzt*, 93(5), 503-505. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01239-1>



- Farrell, S. M., Green, A., & Aziz, T. (2018). The current state of deep brain stimulation for chronic pain and its context in other forms of neuromodulation. *Brain Sciences*, 8(8), 158. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080158>
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., & Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *European Journal of Pain (London, England)*, 18(5), 729–739. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x>
- Forte, G., Troisi, G., Pazzaglia, M., Pascalis, V., & Casagrande, M. (2022). heart rate variability and pain: a systematic review. *Brain Sciences*, 12(2), 153. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020153>
- Freyenhagen, R., & Baron, R. (2009). The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Current Pain and Headache Reports*, 13(3), 185–190. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0032-y>
- Gallace, A., Torta, D., Moseley, G. L., & Iannetti, G. D. (2011). The analgesic effect of crossing the arms. *Pain*, 152(6), 1418–1423. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.029>
- Gear, R. W., Aley, K. O., & Levine, J. D. (1999). Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 19(16), 7175–7181. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-16-07175.1999>
- Giummarra, M. J., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Bradshaw, J. L. (2007). Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Research Reviews*, 54(1), 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.009>
- Grundy, L., Erickson, A., & Brierley, S. M. (2019). Visceral Pain. *Annual Review of Physiology*, 81(1), 261–284. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114525>
- Harrison, D., Beggs, S., & Stevens, B. (2012). Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*, 130(5), 918–925. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3848>
- Hanling, S. R., Wallace, S. C., Hollenbeck, K. J., Belnap, B. D., & Tulis, M. R. (2010). Preamputation mirror therapy may prevent development of phantom limb pain: A case series. *Anesthesia and Analgesia*, 110(2), 611–614. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b845b0>
- Herz R. S. (2016). The role of odor-evoked memory in psychological and physiological health. *Brain Sciences*, 6(3), 22. <https://doi.org/10.3390/brainsci6030022>
- Hockley, J. R., González-Cano, R., McMurray, S., Tejada-Giraldez, M. A., McGuire, C., Torres, A., Wilbrey, A. L., Cibert-Goton, V., Nieto, F. R., Pitcher, T., Knowles, C. H., Baeyens, J. M., Wood, J. N., Winchester, W. J., Bulmer, D. C., Cendán, C. M., & McMurray, G. (2017). Visceral and somatic pain modalities reveal NaV 1.7-independent visceral nociceptive pathways. *The Journal of Physiology*, 595(8), 2661–2679. <https://doi.org/10.1113/JP272837>
- Holstege, G. (2014). The periaqueductal gray controls brainstem emotional motor systems including respiration. *Prog Brain Res*, 209, 379–405. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63274-6.00020-5>



- Hussein, A. E., Esfahani, D. R., Moissak, G. I., Rzaev, J. A., & Slavin, K. V. (2018). Motor cortex stimulation for deafferentation pain. *Current Pain and Headache Reports*, 22(6), 45. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0697-1>
- Hviid, J. T., Thorlund, J. B., & Vaegter, H. B. (2019). Walking increases pain tolerance in humans: an experimental cross-over study. *Scandinavian Journal of Pain*, 19(4), 813–822. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2019-0070>
- Illés S. T. (2015). A derékfájás: mikor és mit tegyünk? [Low back pain: when and what to do]. *Orvosi Hetilap*, 156(33), 1315–1320. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30232>
- Itoi, K., Jiang, Y. Q., Iwasaki, Y., & Watson, S. J. (2004). Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 16(4), 348–355. <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01172.x>
- Jermakowicz, W. J., Hentall, I. D., Jagid, J. R., Luca, C. C., Adcock, J., Martinez-Arizala, A., & Widerström-Noga, E. (2017). Deep brain stimulation improves the symptoms and sensory signs of persistent central neuropathic pain from spinal cord injury: A case report. *Frontiers In Human Neuroscience*, 11, 177. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00177>
- Jezova, D., Skultetyova, I., Tokarev, D. I., Bakos, P., & Vidas, M. (1995). Vasopressin and oxytocin in stress. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 771, 192–203. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44681.x>
- Ji, N. N., Kang, J., Hua, R., & Zhang, Y. M. (2018). Involvement of dopamine system in the regulation of the brain corticotropin-releasing hormone in paraventricular nucleus in a rat model of chronic visceral pain. *Neurological Research*, 40(8), 650–657. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1460702>
- Johnson, R. L., & Wilson, C. G. (2018). A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of Inflammation Research*, 11, 203–213. <https://doi.org/10.2147/JIR.S163248>
- Kadohisa M. (2013). Effects of odor on emotion, with implications. *Frontiers In Systems Neuroscience*, 7, 66. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00066>
- Keay, K. A., & Bandler, R. (2015). *The rat nervous system* (pp. 207-221): Elsevier.
- Killian, P., Holmes, B. B., Takemori, A., Portoghese, P., & Fujimoto, J. (1995). Cold water swim stress- and delta-2 opioid-induced analgesia are modulated by spinal gamma-aminobutyric acidA receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(2), 730-734.
- Klinger, R., Colloca, L., Bingel, U., & Flor, H. (2014). Placebo analgesia: Clinical applications. *Pain*, 155(6), 1055–1058. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.007>
- Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N., & Hillard, C. (2014). Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. *The Journal of Pain*, 15(12), 1294–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.006>



- Kuner, R. (2010, 2010/11/01). Central mechanisms of pathological pain. *Nature Medicine*, 16(11), 1258-1266. <https://doi.org/10.1038/nm.2231>
- Lamont, K., Chin, M., & Kogan, M. (2011). Mirror box therapy: Seeing is believing. *Explore (New York, N.Y.)*, 7(6), 369-372. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2011.08.002>
- Le Bars, D., & Willer, J.-C. (2010, 01/01). Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). *The Senses: A Comprehensive Reference*, 5, 762-773. <https://doi.org/10.1016/B978-012370880-9.00193-6>
- Lemley, K. J., Hunter, S. K., & Bement, M. K. (2015). Conditioned pain modulation predicts exercise-induced hypoalgesia in healthy adults. *Medicine and Science In Sports and Exercise*, 47(1), 176-184. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000381>
- Leone, C., & Truini, A. (2019). The CPM Effect: Functional assessment of the Diffuse Noxious Inhibitory Control in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of The American Electroencephalographic Society*, 36(6), 430-436. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000599>
- Lewkowski, M. D., Ditto, B., Roussos, M., & Young, S. N. (2003). Sweet taste and blood pressure-related analgesia. *Pain*, 106(1-2), 181-186. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00333-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00333-6)
- Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 13(10), 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>
- Li, G., Rhodes, J. S., Girard, I., Gammie, S. C., & Garland, T., Jr (2004). Opioid-mediated pain sensitivity in mice bred for high voluntary wheel running. *Physiology & Behavior*, 83(3), 515-524. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.09.003>
- Loyd, D. R., & Murphy, A. Z. (2009). The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: Are the anatomy and physiology really that different? *Neural Plasticity*, 2009, 462879. <https://doi.org/10.1155/2009/462879>
- Macfarlane G. J. (2016). The epidemiology of chronic pain. *Pain*, 157(10), 2158-2159. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000676>
- Maione, S., Bisogno, T., de Novellis, V., Palazzo, E., Cristino, L., Valenti, M., Petrosino, S., Guglielmotti, V., Rossi, F., & Di Marzo, V. (2006). Elevation of endocannabinoid levels in the ventrolateral periaqueductal grey through inhibition of fatty acid amide hydrolase affects descending nociceptive pathways via both cannabinoid receptor type 1 and transient receptor potential vanilloid type-1 receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 969-982. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.093286>
- Mazei-Robison, M. S., & Nestler, E. J. (2012). Opiate-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area and locus coeruleus catecholamine neurons. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a012070. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012070>
- McAuliffe, C. G., & Luther, J. M. (2022). *ALPHA-2 AGONISTS*. Hypertension Secrets E-Book.



- McGowan, A. L., Chandler, M. C., Brascamp, J. W., & Pontifex, M. B. (2019). Pupillometric indices of locus-coeruleus activation are not modulated following single bouts of exercise. *International Journal of Psychophysiology*, *140*, 41-52.
- Moseley, G. L., Parsons, T. J., & Spence, C. (2008). Visual distortion of a limb modulates the pain and swelling evoked by movement. *Current Biology: CB*, *18*(22), R1047-R1048. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.09.031>
- Moussa, N., & Ogle, O. E. (2022). Acute pain management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, *34*(1), 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.014>
- Muley, M. M., Krustev, E., & McDougall, J. J. (2016). Preclinical assessment of inflammatory pain. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *22*(2), 88-101. <https://doi.org/10.1111/cns.12486>
- Neubert, M. J., Kincaid, W., & Heinricher, M. M. (2004). Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain*, *110*(1-2), 158-165. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.017>
- Ng, K. Y., Leong, M. K., Liang, H., & Paxinos, G. (2017). Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Structure & Function*, *222*(7), 2921-2939. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>
- Nikfar, S., Abdollahi, M., Etemad, F., & Sharifzadeh, M. (1997). Effects of sweetening agents on morphine-induced analgesia in mice by formalin test. *General Pharmacology*, *29*(4), 583-586. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(96\)00575-7](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(96)00575-7)
- Nijs, J., Kosek, E., Van Oosterwijck, J., & Meeus, M. (2012). Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*, *15*(3S), ES205-ES213.
- Orbach, I., Mikulincer, M., King, R., Cohen, D., & Stein, D. (1997). Thresholds and tolerance of physical pain in suicidal and nonsuicidal adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *65*(4), 646-652. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.65.4.646>
- World Health Organization. (2013). *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44540>
- Pacak, K., Palkovits, M., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (1995). Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. *Frontiers In Neuroendocrinology*, *16*(2), 89-150. <https://doi.org/10.1006/frne.1995.1004>
- Pagano, R. L., Fonoff, E. T., Dale, C. S., Ballester, G., Teixeira, M. J., & Britto, L. (2012). Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. *Pain*, *153*(12), 2359-2369. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.002>
- Panerai A. E. (2011). Pain emotion and homeostasis. *Neurological Sciences: Official Journal of The Italian Neurological Society and of The Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *32* Suppl 1, S27-S29. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0540-5>



- Priya, S. A., Siddanagoudar, S., Nallulwar, S. C., & Neelam, D. (2015). Correlation of pain sensitivity and sweet taste in healthy male adults. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5(1), 25.
- Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L., & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain*, 150(2), 309–318. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.013>
- Kreitler, S. (2007). *The handbook of chronic pain*. New York: Nova Biomedical Books.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised international association for the study of pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rajendram, C., Ken-Dror, G., Han, T., & Sharma, P. (2022). Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: A meta-analysis and systematic review. *BMJ Military Health*, 168(2), 173–177. <https://doi.org/10.1136/bmjilitary-2021-002018>
- Ramachandran V. S. (1994). Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and freudian psychology. *International Review of Neurobiology*, 37, 291–372. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60254-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60254-8)
- Raudenbush, B., Corley, N., & Eppich, W. (2001). Enhancing athletic performance through the administration of peppermint odor. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 23(2), 156-160. <https://doi.org/10.1123/jsep.23.2.156>
- Reggio P. H. (2010). Endocannabinoid binding to the cannabinoid receptors: What is known and what remains unknown. *Current Medicinal Chemistry*, 17(14), 1468–1486. <https://doi.org/10.2174/092986710790980005>
- Ren, K., & Dubner, R. (1999). Central nervous system plasticity and persistent pain. *Journal of Orofacial Pain*, 13(3), 155–171.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2016). The mirror mechanism: A basic principle of brain function. nature reviews. *Neuroscience*, 17(12), 757–765. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.135>
- Rokyta, R., & Yamamotova, A. (2010). *STRESS AND COPING*. Medical and Health Sciences-Volume V.
- Sajedi, H., & Bas, M. (2016). The evaluation of the aerobic exercise effects on pain tolerance. *Sport Science*, 9, 7-11.
- Santos, M., de Andrade, S. M., González, A. D., Dias, D. F., & Mesas, A. E. (2018). Association between chronic pain and leisure time physical activity and sedentary behavior in schoolteachers. *Behavioral Medicine (Washington, D.C.)*, 44(4), 335–343. <https://doi.org/10.1080/08964289.2017.1384358>



- Schlereth, T., & Birklein, F. (2008). The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Medicine*, 10(3), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6>
- Sellick, M., Tarumi, Y., & Watanabe, S. M. (2021). Somatic pain. *Palliative Medicine: A Case-Based Manual*, 22.
- Sharma, R. S., & Das, G. (2018). What is the minimum knowledge of pain medicine needed for other specialty?. *Journal on Recent Advances in Pain*, 4(1), 32-35. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10046-0098>
- Sil, S., Cohen, L. L., & Dampier, C. (2016). Psychosocial and functional outcomes in youth with chronic sickle cell pain. *The Clinical Journal of Pain*, 32(6), 527–533. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000289>
- Slimani, H., Danti, S., Ptito, M., & Kupers, R. (2014). Pain perception is increased in congenital but not late onset blindness. *PloS One*, 9(9), e107281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107281>
- Slimani, H., Danti, S., Ricciardi, E., Pietrini, P., Ptito, M., & Kupers, R. (2013). Hypersensitivity to pain in congenital blindness. *Pain*, 154(10), 1973–1978. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.036>
- Sparling, P. B., Giuffrida, A., Piomelli, D., Roskopf, L., & Dietrich, A. (2003). Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 14(17), 2209–2211. <https://doi.org/10.1097/00001756-200312020-00015>
- Stagg, N. J., Mata, H. P., Ibrahim, M. M., Henriksen, E. J., Porreca, F., Vanderah, T. W., & Philip Malan, T., Jr (2011). Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*, 114(4), 940–948. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210f880>
- Stevens, B., Yamada, J., Ohlsson, A., Haliburton, S., & Shorkey, A. (2016). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD001069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001069.pub5>
- Tanrıverdi, L. H., & Parlakpınar, H. (2019). Güncel bir tıbbi kavram: Nosebo. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 2(3), 151 – 159. <https://doi.org/10.5336/jtracom.2019-71227>
- Tashiro, S., Yamaguchi, R., Ishikawa, S., Sakurai, T., Kajiya, K., Kanmura, Y., Kuwaki, T., & Kashiwadani, H. (2016). Odour-induced analgesia mediated by hypothalamic orexin neurons in mice. *Scientific Reports*, 6, 37129. <https://doi.org/10.1038/srep37129>
- Ter Riet, G., de Craen, A., de Boer, A., & Kessels, A. (1998). Is placebo analgesia mediated by endogenous opioids? A systematic review. *Pain*, 76(3), 273–275. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00057-8)
- Tesarz, J., Schuster, A. K., Hartmann, M., Gerhardt, A., & Eich, W. (2012). Pain perception in athletes compared to normally active controls: A systematic review with meta-analysis. *Pain*, 153(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.005>



- Torta, D. M., Diano, M., Costa, T., Gallace, A., Duca, S., Geminiani, G. C., & Cauda, F. (2013). Crossing the line of pain: FMRI correlates of crossed-hands analgesia. *The Journal of Pain*, 14(9), 957–965. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.009>
- Ucha, M., Roura-Martínez, D., Contreras, A., Pinto-Rivero, S., Orihuel, J., Ambrosio, E., & Higuera-Matas, A. (2019, 2019-February-20). Impulsive action and impulsive choice are differentially associated with gene expression variations of the GABAA receptor Alfa 1 Subunit and the CB1 Receptor in the lateral and medial orbitofrontal cortices. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00022>
- Vianna, D. M., & Brandão, M. L. (2003). Anatomical connections of the periaqueductal gray: specific neural substrates for different kinds of fear. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 36(5), 557–566. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2003000500002>
- Vogt, B. A., & Pandya, D. N. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 262(2), 271–289. <https://doi.org/10.1002/cne.902620208>
- Wang, S., Veinot, J., Goyal, A., Khatibi, A., Lazar, S. W., & Hashmi, J. A. (2022). Distinct networks of periaqueductal gray columns in pain and threat processing. *NeuroImage*, 250, 118936. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118936>
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 24(2), 119–128. <https://doi.org/10.3109/15360281003706069>
- Williams, A., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>
- Wood P. B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(5), 781–797. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.781>
- Xiao, C., & Ye, J. H. (2008). Ethanol dually modulates GABAergic synaptic transmission onto dopaminergic neurons in ventral tegmental area: role of mu-opioid receptors. *Neuroscience*, 153(1), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.040>
- Xu, J., Sun, Z., Wu, J., Rana, M., Garza, J., Zhu, A. C., Chakravarthy, K. V., Abd-Elseyed, A., Rosenquist, E., Basi, H., Christo, P., & Cheng, J. (2021). peripheral nerve stimulation in pain management: A systematic review. *Pain Physician*, 24(2), E131–E152.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L. A., & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.033>

Beyanlar

Çalışma daha önce sunulmamış ve basılmamıştır, başka bir çalışmanın parçası değildir ya da herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemektedir. Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.



Çalışma, bir derleme çalışması olduğu için etik kurul izni gerektiren bir çalışma değildir. Yazarlar eşit oranda katkı vermiştir.

Extended Abstract

Pain can be expressed as tissue injury or possible tissue damage or all of the unwanted sensations experienced by the person in his/her previous life. Due to the fact that pain has unique definitions and experiences, it is not possible to measure pain clearly physically and chemically. Pain, which functions as a protective mechanism in the body, consists of "transduction, transmission, modulation, perception" stages. Pain is classified according to its duration, neurophysiological mechanisms, the region of origin and etiological factors. Today, pain is now seen as a homeostatic emotion. It is possible to distinguish pain according to its neurophysiological mechanisms. Pain can be divided according to its origin and etiology. There are several important structures in the central nervous system associated with pain control. Pain relief can occur at the peripheral level, in the spinal cord and supraspinal structures. The trigger zone in stress responses is the activation of the supraoptic nuclei of the hypothalamus and paraventricular nucleus, which produce corticotropin-releasing hormone, vasopressin and oxytocin. In the processing of the stress stimulus, a cascade of events is initiated, consisting of a gradual activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. There is co-activation of two different interacting systems, the hypothalamo-pituitary adrenal/cortisol system and the sympatho-adreno-medullary system. There is positive feedback between the Corticotropin-releasing hormone secreting paraventricular nucleus and the Noradrenergic Locus Coeruleus. Corticotropin-releasing hormone stimulates noradrenaline production. The intensity of stress is almost entirely dependent on feedback-control mechanisms. Periaqueductal gray has a central role in the modulation of pain systems. Physical exercise is a major stressor. Opioids reduce presynaptic release of excitatory neurotransmitters and postsynaptic excitability and promote descending inhibition. Modulation of pain can be done peripherally or centrally by stimulation of cannabinoid receptors. Diffuse Noxious Inhibitory Control is a pain modulatory mechanism that reflects the activity of the descending endogenous analgesia system. Consumption of sweet-tasting food and drink is perhaps the most natural analgesic. In summary, the concepts of antinociception or endogenous analgesia are being renewed. Antinociception is in a process of change, from how intense the pain is, how it is initiated, in what context it is evaluated, and the most appropriate way to face it. Although the "common end pathway" is similar, the pathways that activate the opioid and dopaminergic systems may differ.