

## AĞRI FIZYOPATOLOJİSİ

### PAIN PHYSIOPATHOLOGY

Ülker YAĞCI, Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Isparta

**Cite this article as:** Yağcı Ü, Saygın M. Pain Physiopathology. Med J SDU 2019; 26(2): 209-220.

#### Öz

Ağrı, insanların hayatlarına rahatsızlık vermekle beraber aslında vücudun verdiği korumaya yönelik bir sinyaldir. Ağrı fiziyojjiindeki süreç nosiseptör adı verilen özelleşmiş reseptörlerin ağrı oluşturabilecek uyarın tarafından aktive olması ile başlar. Aδ lifleri hızlı; C lifleri ise yavaş ağrı uyarısını taşıyarak kortekste duygusal ve bilişsel ağrı oluşumundan sorumlu bölgelerle buluşuncaya kadar ağrı algısı gerçekleşmez. Ağrı sınıflandırılmasında bulunan ve önemli hastalık popülasyonunu oluşturan nöropatik ağrılar ise periferik veya merkezi sinir sisteminin hasarı veya işlev bozukluğunda ortaya çıkar. Ağrı sıklıkla yanıcı, keskin karakterlidir ve bazen elektrik çarpması şeklinde tarif edilir. Kimi zaman uyarı varlığından bahsetmeden oluşan ağrıda bellek kavramını bilmek gerekir. Ağrı belleğimizin çalışması, reseptörlerce değişimler sonucu gerçekleşmektedir. Son zamanlarda ağrıda rol alan fiziyojji ve kimyasal mekanizmaların anlaşılması ile ağrı tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Yeni tedavilere yol açacak olan reseptör ve transmitter ilişkisini tanımlamak araştırmacılar adına önem taşımaktadır. Ağrı fiziyojji hakkında bilgilerimizi geliştirerek yenilemek, klinik ve araştırma sahasında gelişen teknolojik unsurlarla insanoğlunun yaşam kalitesini arttırıcı, etkin ve güvenilir tedaviler sunulmasında temel oluşturabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı Fiziyojji, Glutamat, P maddesi.

#### Abstract

Pain is a signal to the protection given by the body, in fact giving people uncomfortable lives. The process in pain physiology begins with the activation of specific receptors, called nociceptors, by stimuli, which can cause pain. Aδ fibers are fast; C fibers carry a slow pain stimulus and the sensation of pain does not occur until the cortex is responsible for the formation of emotional and cognitive pain. Neuropathic pain, which is present in the classification of pain and constitutes an important disease population, occurs in the damage or dysfunction of the peripheral or central nervous system. Pain is often flammable, sharp, and sometimes it describe as electrical shock. Sometimes it is necessary to know the concept of memory in the pain that occurs without mentioning the presence of the stimulating. The work of our pain memory is the result of changes in receptors. Recent understanding of the physiological and chemical mechanisms involved in pain has made significant improvements in pain management It is important for researchers to identify the receptor and transmitter relationship that will lead to new treatments. Improving and refining our knowledge about pain physiopathology can be a basis for presenting effective and reliable treatments that increase the quality of life of human beings with the technological elements that develop in clinical and research.

**Keywords:** Pain Physiopathology, Glutamate, Substance P.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** mustafasaygin@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 16.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.11.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na (International Association for the Study of Pain=IASP) göre Ağrı; "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim" olarak tanımlanmaktadır (1).

Çevremizdeki insanların ağrılı olaylara karşı davranışlarının farklılık içerdiğini biliyoruz. Kimisi daha dayanıklı, kimisi ise daha hassastır. Ağrı eşiği adı verilen bu durum, vücuda özgü bir nitelik olarak karşımıza çıkar. Ağrı eşiğinin belirlenmesinde insanın kültürel özellikleri, yaşam şekli, bulunduğu çevre, aldığı eğitim, cinsiyeti, dili, dini ve birçok diğer inançları da etkin olmaktadır (2).

### Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı; başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge olarak üç kısımda incelenebilir.

Başlama sürecine göre; Akut ağrı, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi gibi durumlarla varlığını gösterir. Kronik ağrı ise 3-6 ay gibi ağrının geçmemesi ile kişinin hayat kalitesini değiştiren davranışların, psikolojisinin etkilenmesi ile sempatik ve nöroendokrin fonksiyonların katıldığı kompleks bir tabloya dönüşümüdür (3).

Mekanizmalarına göre; Nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak iki ana kısımda incelenebilir. Nosiseptif ağrı, nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan, tedavi ile sonlanan bir dönem iken Nöropatik ağrı sinirlerde, darbe ya da diyabet gibi metabolik bir hastalık sonucunda ağrı algılayıcılarının doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkan bir ağrıdır. Nöropatik ağrı mekanizmasının en belirgin farklılığı nosiseptif uyarı veren kaynağın bulunmamasıdır. Duysal bozukluğun yer aldığı bölgede algılanır. Aralıklı, kısa süreli, batıcı, saplanıcı bir ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca talamik ağrı sendromu gibi somatosensoryel uyarıların santral sinir sistemi ile ilişkisinin kesintiye uğradığı durumlardan söz edilen diğer bir ağrı çeşidi deafferantasyon veya reaktif ve psikosomatik ağrı mekanizmaları da farklı farklı ağrı çeşitleri sınıflandırılmasında ayrı bir kategori ile incelenmektedir (4).

Kaynaklanan bölgeye göre; somatik, viseral, sempatik ve periferik olarak 4 şekilde incelenmektedir (4). Ağrı lokasyonunda birçok sistemin ele alınması önemlidir. Örneğin; viseral bölge otonomik sinir sistemi ile birçok değişimi ardından getirebilmektedir. Bundan ötürü ağrı sınıflandırılmasında ağrı lokasyonu da büyük bir öneme sahiptir.

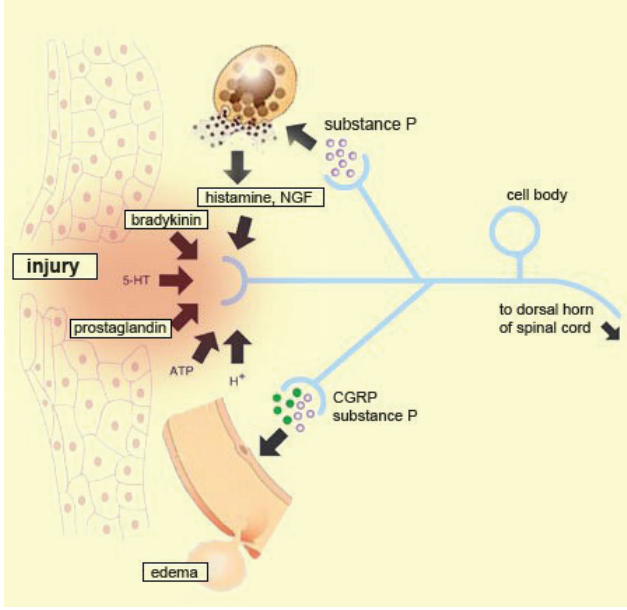
### Ağrının Nöroanatomisine Bir Bakış Ağrının Periferik Bileşenleri

Ağrı, nosiseptör adı verilen spesifik reseptörler tarafından algılanır. Doku harabiyetine neden olabilecek kadar şiddetli mekanik, kimyasal veya termal uyarılar (veya bunların birlikte etkisi) için bu reseptörlerin eşik değerleri yüksektir. Tüm ağrı reseptörleri, serbest sinir sonlanmalarıdır. Reseptörler kendilerine özgü enerji şekilleri ile uyarılır. Bu özgün uyarı tipine "reseptörün modalitesi" denir (5).

Duyusal reseptörler, ya ağrı reseptörlerinde olduğu gibi bir afferent sinirin serbest uçları; ya da işitme sistemindeki kohleada bulunan tüy hücreleri gibi özelleşmiş hücreler olabilir. Ancak bütün reseptörler için uyarılma mekanizması birbirine benzer, reseptöre gelen uyarılar önce reseptörde bir reseptör potansiyeli (jeneratör potansiyeli) oluşturur. Reseptör potansiyelinin yeterli büyüklüğe (eşik) ulaşması ile ilk aksiyon potansiyel meydana gelir. Bu aksiyon potansiyeli, akson boyunca "hep veya hiç yasası" uyarınca sinaptik uca kadar iletilir. Yaşamsal önemi olmayan bazı duylara adapte olarak pek çok uyarılara karşı da rahatsız olmaktan korur. Buna adaptasyon (akomodasyon) yani şiddeti değişmeyen uyarılara karşı reseptörün duyarsızlaşması ve Na<sup>+</sup> kanallarının giderek inaktive olması ile gerçekleşir. Homeostazisin korunması için hassas bir dengede tutulması gereken kan basıncı değişiklikleri, vücut sıvı ve elektrolitlerinin düzeyi, plazma pH'ı, postür ve pozisyonun sorumlu proprioseptif duyu ve organizmayı önlem almaya sevk eden ağrı duyusu reseptörleri kolay adapte olmaz. Bunlara tonik reseptörler denir. Organizma için yaşamsal önemi olmayan uyarılar ise fazik reseptör olarak söylenir. Uyarının şiddeti beyinde algılanması weber-fechner prensibi gereği duyunun algılanma şiddetindeki artış, uyarın şiddetinin logaritması ile orantılıdır (6, 7). Bunu 2 yol ile gerçekleştirir. Ya ilgili reseptörün aktivasyonu ile oluşan aksiyon potansiyelinin frekansının artması veya uyarılan reseptör sayısının artması ile (4, 8).

Afferentden sorumlu miyelinsiz C-lifleri ile miyelini A-delta (A $\delta$ ) lifleri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçları olan nosiseptörler ile korteks arasındaki iletişimde rol alan, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarlarını çevrelemiş taşıyıcı komponentlerdir (Şekil 1). C-liflerinin uçları, şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olarak gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrı taşınımından sorumlu olurken A $\delta$  ise mekanik ve ısıdan etkilenir. Nosiseptörlerin aktivasyonu ile keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. Böylece hızlı – keskin ağrı yolu (birincil ağrı / 30 m/sn) A $\delta$  ile yavaş kronik ağrı (ikincil ağrı / 0,5-2 m/sn) ise C

lifleri üzerinden anterolateral sistem ile taşınmaktadır (10, 11).



**Şekil 1:** Serbest Sinir Uçlarının Yaralanma Sonucu Değişimin Gösterimi (9).

Nosiseptörlerin hücre gövdeleri dorsal kök ganglionunda yerleşmiş ağrı yolunun ilk nöronlarıdır. İkinci sıra nöronlar, spinal kordun dorsal boynuzunda yerleşiktir. Bu nöronların akson uzantıları spinotalamik traktusu oluşturmaktadır. Spinotalamik traktusun lateral kolunun ağrının uyarıcı lokalizasyonunu, yoğunluğu ve kalitesi ile ilişkili diskriminatif yönünü taşımada; medial kolunun ise ağrılı deneyimin hoş olmayan yönü ile ilişkili affektif yönü olabileceği düşünülmektedir. Üçüncü sıra nöronlar talamusta yer alır. Ağrının affektif kısmı, orta beyin retiküler formasyonu bağlantısı üzerinden talamusun intralaminer çekirdeklerine gelir, diskriminatif kısım ise talamusun ventral posterior lateral (VPL) ve medial (VPM) çekirdeklerine ulaşabileceği söylenilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada talamusun ventral posterior lateral (VPL) ve medial (VPM) çekirdeklerindeki uyarıcı nöronların, anterior singulat korteks'deki aktiviteyi değiştirerek affektif ağrı modülasyonunda etkin olduğu ortaya konulmuştur (12). Ağrının duysal sinyallerin taşımını özetlersek iki yol bulunmaktadır. Anterolateral sistem dediğimiz medial lemniskus sistemin lateral spinotalamik traktus yolu ile birincil ağrının taşınımında görevlidir. Diğer yol ise medial spinotalamik traktus ile de ikincil ağrı taşımını gerçekleştirmektedir (5, 10, 11).

### Ağrı İletiminde Sinaps İlişkisi

Arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlar projeksiyon, ek-

sitatör ve inhibitör olmak üzere üç çeşittirler. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri), oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlar iki gruba ayrılır. Birinci grup nöronlar nosiseptif spesifik (NS) nöronlardır ve lamina I'de yoğun bulunurlar ve sadece Aδ ve C-lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronlardır. İkinci grup ise Wide Dynamic Range (WDR) nöronlarıdır. WDR nöronları Lamina I ve V'de bulunurlar. Hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan nöronlardır. WDR nöronları, afferent A ve C-lifleri ile nosiseptif olmayan ve nosiseptif girişler dahil olmak üzere her tür somatosensoryal uyarıyı alırlar. WDR hücreleri bu sinyalleri merkezi sinir sisteminin daha yüksek alanına yansıtır. Bu nedenle, spinal WDR nöronu, ağrı koşullarında hipereksitabilite gösterdiği için ağrı derecesini değerlendirmek için uygundur. Nosiseptif işleme ve sinir hasarından sonra periferik uyarılara artmış spontan ateşleme ve artmış yanıt sergiler. WDR, zararlı tekrarlayıcı uyarı yoğunluğunun giderek artışta olması "windup" olarak bilinen fenomeni de gösterir. Windup, kalıcı ağrı ve hiperaljezik durumların gelişimini tetiklediği mekanizmalarda incelenen en önemli göstergedir (13). Eksituar nöronlar, ağrılı uyarıyı ya projeksiyon nöronlarına ya da spinal refleksleri uyarıcı motor nöronlara iletmekle görevli nöronlardır. İnhibitör nöronlar, nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynamaktadır (4, 10, 14).

Omuriliğin dorsal boynuzu, birincil duysal liflerin esas olarak yüzeysel lamina I'de ve derin laminada (V.) yer alan nöronları aktive ettiği ağrı yollarındaki ilk entegrasyon bölgesidir. Bu bağlantılar monosinaptik veya polisınaptiktir. İnternöron karmaşık ağrı denilebilir. Spinal dilimlerdeki in vitro kayıtlar, dorsal boynuzdaki nosiseptif giriş entegrasyonunun sadece sinaptik plastisiteye değil, aynı zamanda dorsal boynuz nöronlarının içsel elektriksel özelliklerine ve nörotransmitterler tarafından modülasyonuna dayandığını ortaya koymuştur. Spinal sensitizasyon için belirleyici olabileceği söylenilebilir (15).

Periferik reseptörlerden Aδ ve C-lifleri ile gelen ağrı; A beta (Aβ) lifleri ile gelen ağrısız (dokunma, propriyosepsiyon ve vibrasyon) uyarılar dorsal spinal gangliyon (DSG) yolu ile medulla spinalis arka boynuzundaki Rexed (1952) tarafından tanımlanan 8 farklı laminadan çeşitli ağrılı uyarılar belirli bölgelerle buluşurlar. A-delta ve C liflerinin sinaptik hedefi I. Laminada (lamina marginalis) ve II.-III. laminada (substansiya jelatinoza) bulunan nosiseptif-spesifik hücreler (ki bunlar sadece Aδ ve C lifleri ile sinaps yapar) ve V. Laminadaki WDR nöronlardır. WDR nöronlar ağrısız uyarıları taşıyan Aβ lifleri ile de sinaps yaparlar. Kalıcı ağrı ve hiperaljezinin altında yatan, tekrarlayan zararlı

tahrik edicilerce indüklenen bir merkezi nöronal hipe-reksitabilite durumunun temel bir hücrenel aracı olarak işlev görürler (11, 16, 17).

Merkezi sinir sistemi ve periferik afferentler arası ilk etkileşim alanı, arka boynuzda bulunan sinaps etkileşimi demiştik. Bu etkileşimi nasıl gerçekleştirir sorusuna cevap; bilgi iletiminde önemli rolü bu sinapslarda salınan nörotransmitterler üstlenmektedir (glutamat birincil ağrıda; glutamat ve P maddesi birlikte ikincil ağrıda rol alır) (5). Sinaps aralığındaki görevli nörotransmittere ayrıntılı bakarsak Glutamat, Aδ terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasittir. Ek olarak, glutamat reseptörü antagonistlerinin lokal enjeksiyonu nosiseptif davranışı zayıflatır (18). Nöropeptidler; P maddesi, Nörokinin-A, Kolesistokinin, Galanin ve Kalsitonin-Gen Related Peptid (CGRP) olarak sayılabilen nöropeptitler, özellikle C- lifleri eksitasyonu ile oluşurlar. Nitrik oksit (NO) ağrı ilişkisi ise NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nitrik oksit sentetazı (NOS) aktive eder ve NO oluşur. Prostaglandinler ve NO medulla spinaliste uyarıcı aminlerin serbestleşmesini sağlar. Nitrik oksitin nosiseptif olaylardaki rolü tam olarak açığa kavuşmamıştır ve akut nosisepsiyonda çok önemli değildir. Ancak kronik ağrı durumlarında NO indüksiyonu önem taşıyabilir ve hücre ölümünde önemli rol oynayabilir. Nitrik oksitin ağrı üzerinde bir pozitif feedback mekanizması oluşturduğu düşünülmektedir (19-22).

### Ağrının Santral Bileşenleri İle İlişkisi

Ağrı iletimi, iki yoldan oluşan ve kortekste birçok alan ile iç içe ilişkili geniş ağrı merkezlerin olması nedeniyle anti-nosiseptif inisiyasyon yolları, inhibisyon görevini hücrenel düzeyde enkefalinler ve monoaminlerjik etkilerde bulunarak nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K<sup>+</sup> iyonu membran iletkenliğini artırarak hiperpolarizasyona giren hücrede inhibisyon ortaya çıkarmış olur (10, 11, 5, 23, 24).

Ağrı için beyinde birçok alanın etkileşimde olması ve beyinde ağrının ortaya çıkmasına yardımcı bu merkezler ağrı nöromatriksini oluştururlar. Bu bölgeler primer ve sekonder somatosensör korteksler, insular korteks, anterior singulate korteks, prefrontal korteksler, talamus, periaquaduktal gri cevher, hipotalamus, amigdala, hipokampus, serebellumdan oluşmaktadır. Tüm bu merkezler ağrının duyuşsal, duygusal, bilişsel, motorsal, davranışsal ve bilinçsel olmak üzere pek çok yönünü desteklemektedir (25, 26).

Ağrının bilinç boyutunda farkındalığı için uyarının alınıp kortekse taşınması yetmez. Ağrı nöromatriksi ile uyarımın algı içerisinde dönüşümü şarttır. Onun içindir ki tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturur, ancak tüm

ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz, denilmektedir. Ağrının iletimi ve algılanması konusunda Ken Casey'in "nosisepsiyon dorsal boynuzda doğar, beyine ulaşınca kadar onu ağrı olarak isimlendiremeyiz" demesi de ağrının algılanmasının sürecini doğrular (25, 27).

### Mekanizmalarına Göre Nosiseptif ve Nöropatik Ağrının İncelenmesi

Birçok mekanizma ile şekillenen ağrı, araştırmacıların çokça merak konusu olan bir alandır. Mekanizmalar bazında incelemek ve değerlendirmek bir o kadar da zor bir süreç denebilir. Ağrının nosiseptif süreç ile uyarılara karşı cevabın değişimi olan nöropatik ağrı mekanizması içlerinde en çok araştırma konularındandır. Bu yazımızda ikisinin arasındaki fiziopatolojik farkı moleküler seviyede inceleyeceğiz.

### Bir Ağrı Uyarısı Sonrası Nosiseptif Süreçteki Değişimler

Nosiseptörler ile bunları çevreleyen düz kaslar, kapiller ve aferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluşturmaktadırlar. Nosiseptörler mekanik uyarılarla uyarılmalarına ek olarak, endojen algenik madde olarak tanımlanan P maddesi, bradikinin, histamin, protonlar, prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler, TNF- $\alpha$ , CGRP biyokimyasal maddelerle de duyarlılıklarında artış veya eksite edilebilirler (Mekanik-Termal-Kimyasal-Polimodal Nosiseptörlerce). Periferik serbest sinir uçların uyarılması ile başlayan süreç, nörotransmitter salınımına yol açar. Bilgiler sempatik preganglionik nöronal bölgeye aktarılır ve periferik vasküler sistemin refleks cevapları çıkar. Ayrıca ventral boynuzun iletimi, alfa ve gama motonöronal bölgede artmış refleks cevaplara da neden olur. Substant P (SP) ve diğer taşıyıcıların lokal salınımı, vazodilatasyon oluşturur. Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). İlk olarak interkapiller hacim ve basınçta artış sonrası gerçekleşen vazodilatasyon, kapiller duvarına bazı mediyatörlerin doğrudan etkisi ile birlikte sıvının dokular arasına geçişine yol açar. Faktör XII'nin kinin sistemi ile aktivasyonu plazma kininojenlerden bradikini oluşmasına ve çevre damarlarda vazodilatasyona ek bir güç olarak katılması ile ağrı oluşumunda çok önemli bir mediyatörün salınmasına neden olur. Ortamdaki sıvı ilk aşamada transüdat diye adlandırılan ödem sıvısı iken ilerleyen zaman içinde marjinalizasyon – emigrasyon gerçekleşmesi ile ödem sıvısına eklenen lökosit ve makrofajların olduğu eksuda sıvısı oluşur. Ayrıca bradikininin, hücre zarları üzerine yıkıcı etkisi prostoglandin oluşumuna da katkıda bulunur. Trombositlerden salınan Serotonin, direkt olarak nosisep-

törü aktive eder. Direkt doku travması ile serotonin ve bradikinin hücre membranlarında fosfolipidlerden araknoidler serbestleştirir. Siklooksijenaz enzimleri tarafından araknoid asitin siklik endoperoksitler ve buradan da prostaglandinlere dönüşümü sağlanır (28). Böylece ortamda prostoglandinler ve lökotrienler serbest halde bulunurlar. Burada anahtar durumundaki öncü madde araşidonik asittir (29). Prostaglandinler, hem nosiseptif duyarlılığı artırırılar hem de lokal dolaşımında vazodilatasyonu artırarak daha fazla algojenik madde birikmesine yol açabilirler (4, 30, 31) (Tablo 1). Buraya kadar bir akut fazlı ağrı algılanması için periferde meydana gelen süreçten bahsettik. Nöropati ağrı için nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır, demiştik. Nöropatik ağrıyı anlamak için Santral veya periferik yaralanma sonrası yapısal veya fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonlarını iyi anlamak gerekir. Bu konunun temelinde ağrı hafızası terimi yatıyor. Santral sensitizasyon, plastisite olarak da bilinen bu mekanizma medulla spinalis arka boynuzunda tek bir sinaps düzeyinden başlayan ağrı belleği içinde düşünülmektedir (2).

Genel olarak öğrenme deneylerinden bilindiği gibi, bellek etkilerinin, Santral Sinir Sistemi (SSS) içindeki sinir hücresi toplulukları arasındaki sinaptik bağlantıların modifikasyonlarına dayandığı varsayılmaktadır. Bilginin uzun süreli bellekte saklanması, genellikle, SSS'nin farklı hiyerarşik düzeylerinde ilgili nöronların güçlü ve tekrarlı uyarılmasını gerektirir. Böyle başarılı bir öğrenme prosedürünün sonucu bir program olarak kabul edilir. Kronik ağrı tipinin, yukarıda belirtilen anlamda bir engram olarak saklandığı düşünülmektedir. Ağrı sinyalleri, periferik sinir sisteminin sinir hücrelerini ve merkezi sinir sisteminde değiştirerek, bu özgül ağrı hissi için bir ağrı hafızasını oluşturur (2, 32).

## Nöropatik Ağrıdaki Bellek Değişimleri

### Ağrının Sinaptik Düzeydeki Kısa ve Uzun Bellek Örneği

Nöronların sahip olduğu özelliklerden biri sinaptik aralıklarında sinyallerin iletimlerine olanak vermekle beraber, sinyal yoğunluklarına göre yapısal olarak geçici veya kalıcı değişiklikler oluşturarak sinyalin etkisini uzun süre üstünde taşımaya yöneliktir. Glutamatın işlevlerinde bulunduğu bu olaylarda gelen sinyallerin frekans, süre, yoğunluk, sinaptik özelliklerinde etkisi ile yanıtta fasilitasyon ya da sensitizasyon denilen bir artma veya depresyon, desensitizasyon denilen azalma görülmektedir (4, 8, 33).

### Windup (Kısa Süreli Tersiner Sinaptik Plastisite)

Medulla spinalis arka boynuzunda yerleşik ikinci duysal nöronlar düzeyinde gelişen ağrılı stimulus süresince görülen geçici sinaptik bir plastisite örneğidir. Deneysel olarak myelinize olmayan nosiseptif C liflerinin düşük frekanslı ardışık uyarımı ile arka kök nöronlarından çıkan aksiyon potansiyellerinin genliğinin giderek artışı ile karakterize aktiviteye bağımlı bir süreç. Dorsal boynuz ve ventral boynuz internöronlarının alt kümelerinde, L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları plato potansiyellerine aracılık eder, tekrarlanan stimülasyon ile artış ve genlik süresi artar; L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarının bloke edilmesi bu nöronların windup yanıtlarının azalmasına veya ortadan kalmasına neden olur (34). Windup, farklı deneysel protokoller kullanılarak ölçülebilir, ancak en yaygın olanı, spinal kordun derin dorsal boynuzundaki geniş dinamik aralık (WDR) nöron yanıtlarını kaydederken C-liflerini aktive edebilen kısa bir elektrik darbesi ile periyodik olarak uyarıcı lifleri uyarmaktır. Bu süreçte nosiseptif afferentler glutamat ve nöropeptid nörotransmitterlerden olan substans P ve CGRP'yi aracı olarak kullanırlar (2, 35, 36).

Tablo 1

Doku zedelenmesi ile oluşan nöroaktif substantlar (4).

Madde	Kaynak	Sinir sonundaki etkileri
Substans P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombosit, mast hücre	Aktivasyon
Protonlar	İskemi, zedeli doku	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon
TNF- $\alpha$	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon

### Santral Sensitizasyon (Uzamış Tersiner Sinaptik Plastisite)

Klasik santral sensitizasyon mekanizması en az 2 farklı sinapsa ihtiyaç duyduğu için heterosinaptik potansiyalizasyon da denmektedir. Windup benzeri tek sinaps üzerinden gerçekleşen duyarlılık artışına homosinaptik potansiyalizasyon denmektedir. Bu aktiviteye bağlı nörotransmitter olarak glutamat, nöromediatör olarak substans P, beyinden derivate nörotrofik faktör (BDNF) ve CGRP kullanılmaktadır. Ligant kapılı iyon kanalları (NMDA, AMPA, Kainat reseptörleri), G protein eşleşmiş metabotropik reseptör, substans P reseptörü nörokinin 1 (NK1), metabotropik glutamat (mgl) ve tirozin kinaz reseptörleri (trkB ve Eph) bu sistemde kullanılır. Mekanizma ise 2 temel aktiviteden oluşmaktadır: ilki iyon kanalları veya reseptörlerin aktivitesi; ikincisi de gen ekspresyonu ile yeni üretilen reseptörlerin sinaptik membrana taşınıp eklenerek görev almasıdır (2, 37). Windup ile santral sensitizasyon eşdeğer terim değildir. Windup, duyarlılaşma indüksiyonu sırasında meydana gelebilecek ilk pre-transkripsiyon olaylar için bir model olabilir. Ancak, windup sadece C fiberlerin aktivasyonuna bağlı bir olgudur. Tekrarlayıcı yoğun stimülasyonlu A fiberlerin uygulanması cevabın korunmasını sağlamaya meyillidir. Windup korunmasının değildir (38). Windup meydana geldikten sonra dorsal boynuz nöronların artırılmış uyarılabilirliği minimal ek inputlarla korunabilir. Ayrıca windup uyarı uyarılar kutanöz alıcı alanlarında geçici olarak genişlemesine ve C liflerinden gelen input cevapların artmasına neden olmak için yeterlidir. Her ne kadar santral sensitizasyon için windup gerekli olmasa da, ikisi ortak özellikleri paylaşır (39)

### Uzun Süreli Potansiyalizasyon (LTP)'nin Ağrı ile İlişkisi

Sinaptik iletimin uzun vadeli güçlenmesi (LTP), merkezi nosiseptif yollarda katkıda bulunan bir öğrenme ve hafıza formasyonu modelidir. LTP, hipokampusda bilinmekle beraber diğer kortikal alanlarda ve medulla spinalisteki öğrenme süreçlerinde de bellek mekanizmalarında da kullanılan bir mekanizmadır. Duyusal işlemdeki anormal değişikliklerin kronik ağrının gelişimine katkıda bulunmasına rağmen ortaya çıkan kanıtlar, klasik öğrenme ve hafızanın altında yatan mekanizmalara benzer mekanizmaların nosiseptif dorsal boynuz nöronlarındaki uyarılara karşı merkezi duyarlılaşmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir. İn vivo ve iv vitro koşullarında yapılan çalışmalarda LTP oluşum için myelinsiz C lifleri ve ince myelinli Aδ lifleri 100- 400 Hz 'lık uyarım gerekli olduğu söylenilmektedir (40-42).

Ağrı taşınımında görevli afferent liflerin uyarımı ile spinal arka boynuz nöronlarında hızlı bir Ca<sup>++</sup> artışı

ortaya çıkar ve sonrasında PKC gibi kinazlar aktive olup Ca<sup>++</sup> geçişini sağlayacak olan kanalları NMDA, AMPA aktive olur ve postsinaptik aksiyon potansiyelin daha güçlü ve uzun süreli olmasına sebep olur. Mekanizma ise şöyledir; Ca<sup>++</sup> geçici olarak yükselmesi ile kalsiyum-calmudin bağımlı protein kinaz-II (CaMKII), PKA, PKC'ler ile AMPA reseptöründeki sinaptik fosfo-proteinleri fosforiller ve Ca<sup>++</sup> girişi daha da artar. NMDA reseptörlerinin önemli bir özelliği bu kanalların istirahat sırasında voltaja bağlı Mg<sup>+</sup> blokaj altında olmasıdır. Postsinaptik alanda artan Ca<sup>++</sup> artışı ile Mg<sup>+</sup> blokaj kaldırılır, böylece NMDA reseptörleri AMPA reseptörlerinden biraz gecikmiş olarak sonradan devreye girmiş olur. Bu şekildeki bir çalışma ile ardışık gelecek uyarılar güçlü yanıt olarak verilebilecektir. Yani önceki gelen sinyal belleğe alınmış yeni gelen eskisinin üzerine eklenerek uzun süreli bellek elde edilmiş olur (2, 37). Nosiseptif sinaptik LTP oluşumu yüksek frekanslı elektriksel stimülasyon (HFS) ile indüklenen iletim, esas olarak stimülasyon sahasında insanlardaki Delta ve Abeta liflerinin aracılık ettiği doğal somatosensorik algıları modüle eder. Bu algısal değişimlerin altında yatan homo ve heterosinaptik mekanizmaların nispi katkısı belirsiz kalmıştır (41).

Ağrı üzerinde çalışan araştırmacıları zorlayan durum, uzun süreli bellek geliştiren sinaptik bir model oluşturma ve nöropatik ağrının kalıcı yapısını bu yolla açıklayabilmektir. Ağrı ve hafıza arasındaki bu türden kavramsal bir köprü, sinir sistemine zarar verdikten sonra kronik ağrının tedavisi için daha etkili stratejilerin geliştirilmesine rehberlik edebilir (43).

### Sinaptik Düzeyde Uzun Süreli Kalıcı Ağrı Belleği

Ağrının uzun süreli hissedilmesinde postsinaptik iyonik aktiviteler rol almaktadır. (Windup, santral sensitizasyon ve LTP). Ancak bu sürecin daha uzun süreli devamı için gen ekspresyonun devreye girmesine ihtiyaç var. Böylece yeni proteinlerin üretimi ile yeni kanalların yapılması gereklidir. Geç LTP de denilen bu mekanizma hipokampus ve kortikal seviyede yapılan çalışmalarda gösterilse de Medulla spinalis için tam olarak bilinmemekte ancak aynı mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmekte diye kayda geçmiştir (44, 45).

### Kortikal Seviyede Ağrı Belleği

Beyinde ağrı kognitif ve afferent işlevlerin limbik sistemde yürütüldüğü kabul edilmektedir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda singulat kortekste hafıza posterior singulat korteksin kaudal parçasında iken ağrı ile ilgili alan ise rostral bölümde yerleşik olduğu görülmüştür. Medulla spinalisten yukarı merkezlere çıkıldıkça güçleşen bir süreç girer, bizim ağrı ve hafıza değerlendirmemizi nasıl oluşmasından, nasıl kullanıldığına kadar ağrıyı tanım-

lamak için çok boyutlu ele alınması gerektiği ortaya çıkar. Elektroensefalografiden de yararlanılan araştırmacılar kortikal elektriksel aktivitede çok belirgin değişikliklerle karşılaşmışlardır (46).

### Nöropatik Ağrıda Gerçekleşen Değişimler

Ağrı duyusu için özel reseptör bulunmaz. Subepidermal serbest sinir sonlanması tarafından algılanır. Bu reseptörler yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimuluslara karşı hassastır. Reseptör fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi elektriksel sinyallere dönüştürüp uyarının primer afferent lifler yoluyla ilgili alanlarla buluşmasını sağlamaktır. Üst merkezlere iletilip öznel deneyimlerle ağrı algısının gerçekleşmesi gerekmektedir (47).

Elbette her bir reseptör çap ve kalınlıktaki farklılığı ile sinir iletimlerin hızlarını etkileyerek medulla spinalis iletim yollarında farklılık oluşturacaktır. Duyu iletiminden sorumlu lifler başlıca 4 gruba ayrılır: grup I lifler (A $\alpha$ ) kalın bir myelin tabakası (12-22 mm) ve hızlı bir iletime (70-120 m/sn) sahiptir. Kas içcikleri ve golgi tendon organından çıkan afferent uyarıyı taşırlar. Grup II lifler (A $\beta$ ) daha ince myelinli (6-12 mm) ve biraz daha yavaş bir iletim hızına (35-75 m/sn) sahip olup yüzeysel dokunma duyusunu algılayan Meissner reseptörleri ile bağlantılı ve aktivasyon eşikleri düşüktür. Grup III lifler (A $\delta$ ) ise oldukça ince bir myelinli tabakası (1-5mm) ile kaplı, düşük iletim hızına (4-30 m/sn) sahip liflerdir. Aktivasyon eşikleri daha yüksektir, hem termal hem de mekanik uyarılara yanıt verirler. Grup IV lifler (C) en küçük çaplı (0.3-1.5 mm) myelinsiz lifler olup en düşük iletim hızına (0.4-2 m/sn) sahiptir. C lifleri aktivasyon eşikliği en yüksek olan liflerdir ve bu yüzden seçici olarak nosiseptif ya da ağrılı uyarıyı taşırlar. Grup III ve Grup IV liflerine ortak olarak nosiseptörler ya da ağrılı lifler adı verilir (4, 48) (Tablo 2).

C lifleri deriden gelen tüm afferentlerin % 60- 90'ını oluştururlar ve 2 gruba ayrılırlar. Tip I- C lifleri SP (Substans P) ve CGRP gibi peptidler içerirler. Tip-I liflere peptiderjik C lifleri de denir. Fibroblastlar ve Schwann hücreleri gibi değişik yapılardan salgılanan NGF (Nerve Growth Factor)'nin bağlandığı TrkA (tyrosine kinase A) reseptörleri taşırlar. Bu liflerden salgılanan peptidler, istirahat halindeki çevrede veya periferde bulunan mast hücrelerinden histamin, serotonin, sitokinler ve proteazlar salınmasına yol açar. Histamin salınması o bölgede iltihabi olayların belirtilerinden olan kızarıklık, ödem ve hiperaljezi gibi lokal enflamasyona neden olur. Ayrıca diğer enflamatuar hücreler lezyon bölgesinde toplanmaya ve içerikleri olan mediyatörleri salgılamaya başlar. Tip- II C lifleri ise SP ya da CGRP gibi peptidler taşımadıkları için non-peptiderjik C lifleri adını taşırlar. Schwann hücrelerinde üretilen GDNF (glial-derived neurotrophic factor)'nin bağlandığı Trk-RET (tyrosine kinase- rearranged in transfection) reseptörü yanı sıra ATP'nin bağlandığı purinerjik reseptörlerden biri olan P2X3 reseptörü taşırlar. İntradermal ATP'nin de kütanöz C-liflerini duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir. ATP'nin somatosensöriyel sistemler üzerindeki bu etkileri, P2X3 reseptörlerinin, yoğun bir şekilde gözden geçirildiği gibi, birçok kas iskelet sistemi ve nöropatik ağrı modelinde artmış nosiseptif davranışlara katkıda bulunduğu önemli bir kanıtın parçasını oluşturur. Tip-II C liflerine ait DRG nöronlarının santral uzantıları ise arka boynuzdaki lamina II'nin iç tabakalarında bulunan internöronlar ile bağlantı yaparlar. Bu tip C liflerinin ise kapı-kontrolü ile ağrı iletiminin arka boynuzdaki modülasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir (37, 45, 48-50).

Nosiseptörler; sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi iyon kanalları yanı sıra aside duyarlı kanallar (ASIC), bradikinin ve adreno reseptörler ile TRPV reseptörleri gibi bir takım reseptörler taşırlar. Burada çalışan re-

Tablo 2 Sinir Liflerinin Özellikleri (4).

Grup	Çap ( $\mu$ )	İleti hızı (m/sn)	Myelin	Fonksiyon
A (alfa)	12-20	70-120	+	Motor (eff.), duyuusal
A (beta)	6-12	30-70	+	Motor (aff.), (proprioseptif -dokunma)
A (gama)	2-8	2-30	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
A (delta)	2-5	2-30	+	Otonom ( efferent pregangliyoner)
B	3	3-15	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	0.5-2	-	Otonom (postgangliyoner sempatik)

septör ve kanallardan üçü nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan farklılaşmasına katkıda bulunacağı söylenilmekte: ASIC (Acid-Sensing Ion Channels), Nav (voltaj bağımlı sodyum kanalları) ve TRP (Transient Receptor Potential) kanalları. Ayrıca doku hasarından sonra ortama çıkan H<sup>+</sup> iyonları ile uyarıldıkları zaman eşlik ettikleri kanal ya da reseptörün uyarılma eşiğinin düşmesine neden olur (51, 52).

Voltaj kapılı sodyum kanalları tetrodoksine (TTX) verdikleri yanıtı göre 2 gruba ayrılırlar. Tetrodoksine duyarlı (TTX-s) kanallar aktivasyonundan sonra hızla inaktive olma özelliklerine sahiptir. Oysa tetrodoksine dirençli (TTX-r) kanallar yavaş inaktive olurlar. Bunun sonucu olarak hücre içine giren sodyum miktarı ve dolayısıyla aksiyon potansiyelinin süresi artar. TTX-s kanallar myelinli ve myelinsiz primer afferent lif sonlanmalarında bulunurlar. TTX-r kanallar ise daha çok C lif membranında yer alırlar. Voltaj kapılı sodyum kanallarının 10 izoformu saptanmış olup bunlar Nav 1.5, Nav 1.8, Nav 1.9 TTX'e dirençli olarak yavaş inaktivasyon hızına sahiptir. Voltaj kapılı sodyum kanalları ağrı ve doku enflamasyonuna eşlik eden hipersensitivitede anahtar bir rol oynarlar ve özellikle Aδ ve C nosiseptörlerin sensitize olmasına yol açarlar. Bunun sonucunda spontan boşalmalar, uyarılma eşiklerinin düşmesi ve uyarılara karşı yanıt fonksiyonlarının değişmesi gibi tepkiler ortaya çıkar. Bu tepkiler spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi nöropatik ağrı karakterlerinin ortaya çıkmasına neden olur (51).

Zararlı uyarıyı algılayan ve ileten en önemli iyon kanalı ailesi, geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanal ailesidir. Bu aile, seçici olmayan kalsiyum geçirgen kanallardan korunmuş proteinler içerir. Genel olarak TRP kanalları, pH, kimyasal ajanlar, sıcaklık ve ozmolarite değişimlerinden, çoklu uyarıların moleküler sensörleri olarak işlev görür. İyon kanallarının TRP ailesi vanilloid (TRPV), ankirin (TRPA), melastatin (TRPM), polikistin (TRPP) ve mukolipin (TRPML), standart (TRPC) olarak sınıflandırılır, 28 üyeden oluşan altı alt familyası vardır (53). TRPA1 iyon kanalı zararlı bir soğuk algılayıcıdır. Nosiseptif ağrı rolü bulunmaktadır. Ayrıca enflamatuar ağrı ya ek olarak kronik süreçte de hiperaljezinde görev alır. TRPM kanallarında nörojenik ağrı soğuk hipersensitivitede algılayıcıdır. TRPV ise ağrı yaygın olarak çalışan grubudur. Ayrıca bu kanalın özellikle nöronlarda ve daha ziyade arka kök gangliyon hücrelerinde inflamatuar ve ağrı mekanizmaları üzerinde önemli ölçüde rol aldığı daha sonra yapılan araştırmalarda anlaşılmıştır. Aynı zamanda, bu kanalların PKA ve PKC gibi ikincil haberciler yoluyla aktive olduğu da ispatlanmıştır. Bu kanallar, kalsiyum geçirgen ve seçici olmayan katyon kanallarıdır. TRPV1 kanal fonksiyonunun artışı ya

kanalın direkt aktivasyonu ya da aktivasyon eşiğinin düşürülmesi şeklinde olur. Başka bir kanal ise ATP'nin bağlandığı purinerjik reseptörlerdir. ATP bağlanması ile açılan katyon kanalları olmakla beraber, hem periferde hem de santralde duyuşal sinyallerin iletilmesi ve işlenmesinde rol oynarlar. Örneğin; Purinerjik reseptörler, hem istirahat halinde hem de aktive olmuş durumlarında mikroglia sinyalleşmesinde önemli rol oynarlar. In vivo çalışmaları ATP ile uyarılmış mikrogliaların intratekal enjeksiyonu, birkaç saat içinde allodini gelişimine neden olur. Böylece BDNF'nin spinal mikroglia tarafından salgılanmasına, sırayla lamina I GABAerjik internöronların tonik inhibisyonunu azalttığı belirtilmiştir. Gerçekten de, benzodiazepinler veya 3a indirgenmiş nörosteroidler gibi GABAA reseptörleri fonksiyonunun pozitif allosterik modülatörlerinin intratekal enjeksiyonları, çeşitli hayvan modellerinde ve insan ağrı durumlarında ağrı tepkilerini azaltmıştır. Sinir hasarlarından sonra ATP düzeylerinin artışı DRG nöronlarda depolarizasyona neden olur. Sonuç olarak nöropatik ağrı teşvik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca hiperaljezinin gelişimine katkıda bulunur (2, 4, 10, 45, 49, 53-56).

#### Hiperalezi ve Allodini

Hiperalezi, rahatsız edici uyarı ile ortaya çıkan abartılmış bir ağrı yanıtıdır. Allodini ise rahatsız edici özelliği bulunmayan bir uyarıya karşı ortaya çıkan ağrı duyumdur. Zedelenme bölgesinde açığa çıkan kimyasalların, duyuşal sinir sonlanmalarındaki reseptörleri nasıl doğrudan ileri derecede uyardığını böylece yangılı bir ağrıya neden olduğunu göstermektedir. Zedelenmiş hücrelerden çıkan potasyum da sinir sonlanmalarını doğrudan depolarize eder böylece nosiseptörle daha duyarlı hale gelir (sensitizasyon = duyarlılaştırma). Zedelenmiş hücrelerden serbestlenen bradikinin ve P maddesi de sonlanmaları daha duyarlı kılar. Sadece sinir sonlanmalarında kimyasal araçlarla duyarlılaştırma değil, perifer ve SSS'de oluşan bazı değişiklikler de kronik ağrıya katkı sağlar. Doku hasarı sonrasında salınan NGF sinir sonlanmalarında alınır ve retrograd taşınma ile arka kök ganglionlardaki hücre gövdesine ulaştırılır ve burada gen ekspresyonunu aktive eder. Aksonal taşınmanın kolaylaştırmasında zardaki TrkA reseptörlerinin uyarılması iledir. NGF, P maddesi üretimini artırır ve nosiseptif olmayan reseptörleri de nosiseptif reseptörlere dönüştürür. Bu fenotipik bir değişiklik olarak görülmektedir. NGF ayrıca, arka kök ganglionlarında tetrodoksine dirençli sodyum kanalı (Nav 1.8) ekspresyonunu ve böylece kanalların etkinliğini daha da artırmaktadır. Hasarlanmış sinir liflerinde tomurcuklanma uyarılır ve dokunma reseptörlerinden kalkan lifler, normalde yalnızca nosiseptif girdiler almakta olan omurilik arka kök nöronlarında yeni sinaptik bağlantılar oluştururlar. Bu olay,

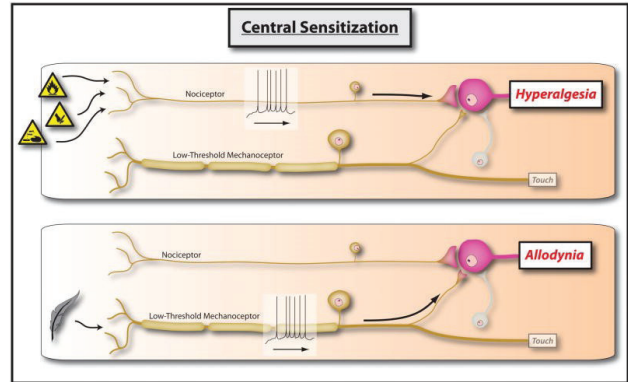


hasarlanma sonrası zararsız uyarıların nasıl olup da ağrıya yol açtığını açıklamaktadır. Omurilik nosiseptif aferentlerinden P maddesi ve glutamatın birlikte salınımı ile spinal nöronlardaki NMDA reseptörlerinde uyarılma artar ve ağrının yukarıya doğru iletiminde adeta “kurulmuş ve boşalmakta olan” (wind-up) bir hızlanma ve şiddet artışı gerçekleşir. Medulla spinalisteki diğer bir değişiklik, duyuusal sonlanmalardan salınan aracılardan komşu mikroglia’yı da etkinliğini artırır. Ekstraselüler nükleotitlerin mikroglia’yı güçlü stimulatörleri olduğu bilinmektedir. İyonotropik P2X reseptörlerini (P2XR) ve metabotropik P2Y reseptörlerini (P2YR) üzerinden etkinlik gösterir. Ayrıca, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik iletimi ve plastisiteyi modüle etmede hayati bir rol oynayan klasik bir nörotrofik faktördür. Ortaya çıkan kanıtlar BDNF sinyalleşmesinin kronik ağrı gelişimi için itici bir güç olduğunu göstermektedir. Bu da, presinaptik iletili ve postsinaptik reseptör uyarılabilirliğini değiştirerek, ağrının iletiminden sorumlu olan pro-enflamatuar sitokin ve kemokinlerin meydana çıkmasına neden olur ( 37, 42, 57, 58).

Periferik sinir hasarından sonra istirahatteki immün hücreler de aktive olur ve mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri gibi nöronal olmayan hücreler hasar bölgesinde toplanırlar. Toplanmış olan bu hücrelerden TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, Histamin, PGE2 (Prostaglandin E2) ve NGF (Nerve Growth Factor) gibi duyuusal anormallikleri başlatan ve sürdüren faktörler salgılanır. Bu faktörler ya direkt olarak aksonu aktive ederler ya da retrograd olarak DRG'lere taşınarak nöronun gen yapısını değiştirir. Yeni mediatörlerin salınması için salınan kemotaktik salınımlar olayı inflamatuvar bir karışım haline sokar. Bu karışım, nosiseptörleri ya direkt olarak aktive eder ya da uyarılma eşiğini düşürerek duyarlı hale sokar. Bunun sonucunda zararlı uyarılara duyarlı olan nosiseptörler, zararsız uyarılara karşı da duyarlı hale gelirler (2, 5, 14).

Hasarlı dokuda açığa çıkan kallikrein, kininojenler üzerinden etki ederek hasar bölgesinde bradikinin (BK) ve kallidin oluşmasına yol açar. Bir nöropeptid olan BK en potent proinflamatuvar mediatörlerden biridir. Doku permeabilitesinde artış, vasküler dilatasyon ve duyuusal sinirlerin stimülasyonuna neden olur. Bradikinin etkinliğini G proteinine bağlı B1 ve B2 reseptörler vasıtasıyla göstermektedir. B1 normal dokuda bulunmazken bir doku hasarı ile beraber NGF, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerle ortaya çıkmaktadır. B2 ise dokuda bulunmaktadır. Duyusal sinir hasarlanması sonrasında B2 reseptör sayısı B1 olarak yer değiştirir. Bradikinin, hücre içinde protein kinaz C (PKC) aktivasyonu sonucunda sodyum kanalları açılır, nosi-

septörde eksitasyona neden olur. Bunu fosfolipaz C $\beta$  (Asetilkolin, bradikinin, dopamin, anjiyotensin II ve diğer hormonları ve nörotransmitterleri bağlayan reseptörlere bağlanan G $\alpha_q$  stimülasyonunun ana efektörü) üzerinden yapar. Ayrıca fosfolipaz A2 üzerinden ise hücre fosfolipid tabakasından arasıdonik asidin üretimi ile COX yolağı ve PGE2 gibi prostaglandinler yönündeki ortaya çıkan son ürünler ile ağrının oluşumu ve sürdürülmesinde (hiperaljezi) önemli rol oynarlar. Nöropatik ağrı oluşumunda en önemli faktör nörotofifindir. Makrofajlar tarafından gelişim evresinde büyüme faktörü olarak salınan bu maddeler, gelişim tamamlanınca fonksiyonel değişime uğrar ve her biri başka bir duyuusal nöronun yaşamını sürdürülmesini ve büyümesini destekler. Bunlar; NGF myelinsiz C lifleri, BDNF A $\delta$  liflerini, NT-3 ve NT-4/5 A $\beta$  liflerini etkilemektedir denilse de yapılan son çalışmalarda her bir alanda her bir nöromediyatörün artışı ya da azalışı ortaya konulmuş ve tam bir ayırma koymak için daha etkin metodların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır (2, 59-63, 64) (Şekil 2).



Şekil 2: Hiperaljezi ve allodini tanımlanması (64).

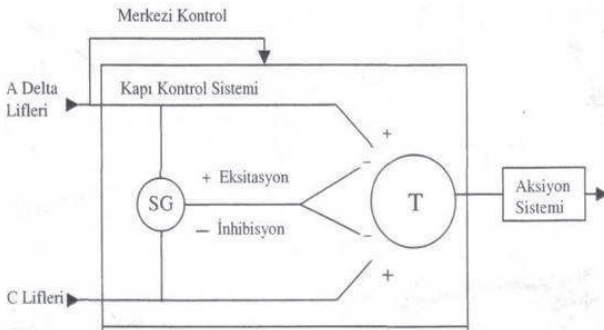
Tüm bu olayların yanında ağrı iletimi tek nosiseptif reseptör veya alan içinde yer almaz. Medulla spinalis arka boynuzu duyuusal afferent impulsların modüle edildiği ve üst merkezlere yönlendirildiği önemli bir merkezdir. Arka boynuz Rexed laminaları denilen ve fonksiyonel olarak ayrılmış laminalardan oluşur. Nosiseptif bilgiler genellikle ilk laminalarla bağlantılıdır. Zararlı ağrı bilgilerini taşıyan tip 1 (peptiderjik) C lifleri Lamina -I ve Lamina-II (substansiya jelatinoza)'nın dış tabakalarında sinaps yapar (2).

Tip-II C lifleri ise lamina II iç tabaka interlökünlerde son bulur. A $\delta$  liflerinin çok büyük bölümü lamina I'de sinaps yaparsalar da asıl lamina IV ve V'de sonlanır. Lamina I nöronları çoğu zararlı uyarılara (%75'i ağrı, %15'i zararlı soğuk) karşı spesifiktir. Lamina IV ve V

nöronları hem zararlı hem zararsız uyarıların iletilmesinde rol oynar. Lamina I den çıkan ikinci duyuşal nöronun küçük bir kısmı lamina V ikinci duyuşal nöronlara katılarak traktus spinotalamikusu (STT) oluştururlar. Bu traktus spinal kordun lateralinden yükselerek talamusun lateral çekirdeklerinde son bulur. Buradan da primer duyuşal korteks ile insular kortekse ulaşır. Bu yolak ile nosisepsiyonun duyuşal ayırımını sağlamış olur. Diğer lamina I'den kalkan liflerde traktus spinoparabrakiyalis olarak mezensefalın, pons ve medulla gibi supraspinal merkezlerdeki periakvaduktal gri cevher (PAG) ile parabrakial nucleus (PBN) de sonlanır. Buradan amigdala ve hipotalamusa gider. Böylece korku, kaçınma ve anksiyete gibi ağrı ile ilgili emosyonel davranış ve otonomik davranış ile ağrıyı oluşturan yapılarla bir ilişki halindedir (5, 25). Arka boynuz zararlı uyarılara karşı ilk yanıtın verildiği yer olmakla beraber, bu impulsların da modifiye edilerek verilecek cevabın hazırlandığı ve üst merkezlere iletimin düzenlendiği yani ağrı belleğinin oluştuğu en önemli merkez denilebilir (2, 25).

### Kapı Kontrol Teorisi ve Nosiseptif ile Nöropatik Ağrıdaki Rolü

Ronald Melzack ve Patrick David Wall 1962'de "kapı kontrol teorisi" denilen ve arka boynuzun substantia gelatinosa denilen tabakasında inhibitör internöronların periferden gelen bilginin üst merkezlere iletiminde önemli rol oynadığını söyleyen bir teoridir. Örneğın dokunma duyuşunu taşıyan düşük uyarılma eşliğine sahip A $\beta$  liflerin ateşlenmesi azaltılır. Üst merkezlere iletim engellenmiş olur. Ancak C lifleri bu inhibitör internöronları inhibe ederek (dizinhibisyon) indirekt olarak projeksiyon nöronların ateşlenmesini artırmış olur (26, 27). Ancak aynı zamanda A ve B grubu geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon ara nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır (65) (Şekil 3).



Şekil 2: Hiperaleji ve allodini tanımlanması (64).

Bu teoriye göre, A- $\beta$  gibi büyük çaplı liflerin uyarılmasının nosiseptif uyarılara omuriliğın bağlantı nöronlarının yanıtlarını inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu teknikten tedavide de yararlanılabilmektedir. Kapı kontrol teorisi ile işleyiş hakkındaki bilgiye ek olarak ağrı durumlarında inen inhibitör yollarda önemli rolü olan opioid reseptörlerinde de bir takım değişiklikler görülür. Üç farklı opioid reseptörü bulunmaktadır (OR). Bunlar;  $\mu$ -OR,  $\delta$ -OR, K-OR olup hepsi de G- proteinine bağlı reseptörler (GPCR) şeklindedir.  $\mu$ -OR, NMDA reseptörü ile bir reseptör çifti şeklinde çalışır ve  $\mu$ -OR'ün uyarılması NMDA reseptörünün açılmasına yol açar (67).

Bir periferik sinir hasarından sonra arka boynuzdaki  $\mu$ -OR sayısında belirgin bir düşme görülür. Çünkü kronik hasar durumlarında ortamda bulunan protein-kinaz C (PKC),  $\mu$ -OR'nin morfin ile ilk kez uyarılmasından sonra  $\mu$ -OR'ü ile NMDA reseptörü arasındaki bağın kopmasına neden olur. Bu da hiperaleji ve allodini gelişimine katkıda bulunur ve nöropatik ağrıda neden morfinin yeterli analjezik etki sağlamadığını açıklamış olur.  $\delta$ -OR, ise tüm perifer ve santral sinir sisteminde bulunmakla beraber en belirgin olarak da arka boynuz internöronlarında bulunmaktadır. K-OR daha çok nosiseptif alan olan beyin bölgelerinde yer alır. Kapı kontrol teorisini desteklercesine bir fonksiyon gören opioidler arka boynuzda bulunan internöronları ve ikinci duyuşal nöronu hiperpolarize ederek internöronu dizinhibisyona uğrattır. Ayrıca presinaptik sonlanmada nörotransmitter salgılanmasını inhibe ederek de fonksiyonunu yerine getirmekte olduğu söylenilmektedir (2).

Opioidler sadece nosiseptif nöronlardaki klasik OR yoluyla değil, aynı zamanda glial hücreler üzerindeki OR'lerine de bağlanarak nosisepsiyonda önemli rol oynar. Bu ROS (Reaktif Oksijen Türleri), NO, GF (Growth Factor) ve eksitator aminoasitler gibi nosiseptif mediyatörler ile IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflatuvar sitokinler salgılanır. Glia aktive eden yalnız OR reseptörü değil, sinir hasar sonrası ortaya çıkan tüm ürünler ve etkilenen tüm yapılar glial aktivasyonu direkt ya da indirekt yolla katkıda bulunur. Periferik sinir hasarı, hasarlı nöronlarda HSP (Heat Shock Protein)'lerin uzun süreli artışına yol açar. Bu ise glial TLR (Toll-Like Receptor)'lerin sürekli aktivasyonuna neden olur. TLR'ler tehlike işareti olarak görülen endojen ve eksojen çok çeşitli paterni tanıyan bir reseptör ailesidir. Bu sayede organizmanın savunması ve yaşamını sürdürmesi için immün sistemin aktive olmasını sağlarlar. TLR'ler içinde özellikle TLR- 2 ve TLR-4 subtipleri nosiseptif süreçlerle ilgilidirler ve hasarlı, ölmekte olan veya ölmüş olan nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan tehlike sinyallerini tanıyan re-

septörlerdir. Hasarlı nörondaki HSP artışı bu reseptörlerin aktivitesi ile nöropatik ağrının sürmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda biriken kanıtlar, mikroglial Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) ve otofajinin nörodejeneratif hastalıklara karıştığını, ancak nöropatik ağrıdaki ilişkisinin ve rolünün belirsizliğini koruduğunu göstermektedir (2, 68).

Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar, merkezi sinir sisteminde glial hücrelerin aktivasyonunun, ağrının kolaylaştırılmasına canlı olarak katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Mikroglia ve astrositlerin nöropatik ağrı, kanser ağrısı ve inflamatuvar ağrı hayvan modellerinde aktif olduğu bildirilmektedir. Minosiklin, mikroglia aktivasyonunu ve omurilikte potasyum klorid ko-transporter 2'nin (KCC2) yukarı regülasyonunu baskılayarak diyabetik sıçanlarda mekanik hiperaljeziyi tamamen önlediği doğrulanmıştır. Minosiklin, kanser ağrılı hayvan modellerinde mikroglial nöropatik ağrının ve nikotin yoksunluğuna bağlı hiperaljezi ile ilişkili BDNF'nin yukarı regülasyonunu baskılayabileceği söylenilmiştir. Dahası, minosiklin, C-fiber uyarılmış alan potansiyellerinin BDNF ile indüklenmiş uzun süreli potansiyonunu (LTP) bloke edebileceği de söylenilmektedir (57).

## Sonuç

Ağrı; uyarım, algılama ve inhibisyon ile biten acılı bir süreçtir. Ağrı işletilmesi birçok karmaşık düzenlenmeler ile yapılmaktadır. Bununla beraber ağrı tek bir olay içinde gerçekleşmemesi fiziksel, ruhsal ve sosyoekonomik olarak etkilenimler içinde olması değerlendirme ve tedavi süreçleri konusunda araştırmacıları multidisipliner alanda çalışmaya itmiştir. Her bir disiplinin ağrı kompleksini incelerken yeni gelişimlerden haberdar olması elzemdir. Toplumun çok büyük bir kesimini ilgilendiren ağrı ile baş edebilmek için ağrı mekanizmalarının iyi bilinmesi ve ağrının fizyopatolojik yönden detaylı moleküler mekanizmalarının ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Tan E. Nöropatik Ağrı. Ankara, Türkiye, Nobel Matbaası, 2009; 1-63.
3. <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
4. Aydın O.N. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3(2): 37-48.
5. Rodney A.R, David R.B. Tıbbi Fizyoloji (Ed. Ağar E.). İstanbul, Türkiye, İstanbul Tıp Kitabevi, 2017; 61-67.
6. Johnson K.O, Hsiao S.S, Yoshioka T. Neural coding and the basic law of psychophysics. Neuroscientist 2002; 8(2) :111-21.
7. Laming D. Fechner's law: where does the log transform come from? Seeing Perceiving 2010; 23(2): 155-71.
8. Pınar L. Sinir Ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri. 4. Baskı. Ankara. Türkiye, Akademisyen Kitabevi, 2016; 151-155.
9. [http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_m/a\\_03\\_m\\_dou/a\\_03\\_m\\_dou.html](http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_m/a_03_m_dou/a_03_m_dou.html)
10. Velioglu S.K. Ağrı Anatomisi: Ağrı Yolakları, Beyin Sapı ve Beyin. Türk Klinikleri Dergisi Nöroloji 2017; 10(4): 329-335.
11. Savrun F. Ağrıda Nörofizyolojik Yöntemlerin Yeri. Türk Klinikleri Dergisi Nöroloji 2017; 10(4): 339-347.
12. Kramer P.R, Strand J, Stinson C, Bellinger L.L, Kinchington P.R, Yee M.B, Umoren M, Peng Y.B. Role for the Ventral Posterior Medial/Posterior Lateral Thalamus and Anterior Cingulate Cortex in Affective/Motivation Pain Induced by Varicella Zoster Virus. Front Integr Neurosci. 2017; 11: 27.
13. Yang F, Zhang C, Xu Q, Tiwari V, He S.Q, Wang Y, Dong X, Vera-Portocarrero L.P, Wacnik P.W, Raja S.N, Guan Y. Electrical stimulation of dorsal root entry zone attenuates wide-dynamic-range neuronal activity in rats. Neuromodulation 2015; 18(1): 33-40.
14. Woojin Kim, Yeongu Chung, Orcid, Seunghwan Choi, Byung-II Min, Sun Kwang Kim. Duloxetine Protects against Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain and Spinal Neuron Hyperexcitability in Rodents. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(12): 2626.
15. Cecilia Reali, Pascal Fossat, Marc Landry, Raúl E Russo, Frederic Nagy. Intrinsic membrane properties of spinal dorsal horn neurons modulate nociceptive information processing in vivo. J Physiol. 2011; 1,589(Pt 11): 2733-2743.
16. Wall P.D. The Laminar Organization Of Dorsal Horn And Effects Of Descending Impulses. J-Physiol. 1967; 188: 403-423.
17. Qian Xu, Wei-yan Li, Yun Guan. Mu-opioidergic modulation differs in deep and superficial wide-dynamic range dorsal horn neurons in mice. Neurosci Lett. 2013; 9(549): 157-162.
18. Luo R, Guo Y, Cao D.Y, Pickar J. G, Li L, Wang J, Zhao Y. Local effects of octreotide on glutamate-evoked activation of Aδ and C afferent fibers in rat hairy skin. Brain Research 2010; 1322: 50-58.
19. Yılmaz İ. Farelerde Dipirona Karşı Gelişen Analjezik Toleransta Nitrik Oksidin Rolü. 2008. DOI: 10.13140/RG.2.2.16698.39365.
20. Staunton C.A, Barrett-Jolley R, Djouhri L, Thippeswamy T. Inducible nitric oxide synthase inhibition by 1400W limits pain hypersensitivity in a neuropathic pain rat model. Exp Physiol. 2018 doi: 10.1113/EP086764.
21. Shao Rui, ChenXiao, GaoJinHui, LinPan. Endogenous nitric oxide inhibits spinal NMDA receptor activity and pain hypersensitivity induced by nerve injury. Neuropharmacology 2017; 125: 156-165.
22. Richard D'Mello, Claire A. Sand, Sophie Pezet, James M. Leiper, Egle Gaurilcikaite, Stephen B. McMahon, Anthony H. Dickenson, Manasi Nandi. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 is involved in spinal nociceptive plasticity. Pain 2015; 156(10): 2052-2060.
23. Ertekin C. Yegül İ (Editör). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi Ağrı ve tedavisi. İzmir, Türkiye, Yapım Matbaacılık, 1993; 1-18.
24. Raj P.P. Erdine S. (Editör) Ağrı taksonomisi. İstanbul, Türkiye, Alemdar Ofset, 2000; 12-20.
25. Barrett K.E. (Ed. Gökbel H.). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015; 157-173.
26. Kurtcan S, Toprak H, Aralşmak A. Ağrı Görüntülenmesi. Türk Klinikleri Dergisi Nöroloji 2017; 10(4): 335-339.
27. Melzack R,Wall P.D. Pain Mechanism: a New Theory. Science 1965; 150(3699): 971-978.
28. Hwang S.H, Weckler A.T, Wagner K, Hammock B.D. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. Curr Med Chem. 2013; 20(13): 1783-99.
29. Ricciotti E, Fitz Gerald G.A. Prostaglandins and Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31(5): 986-1000.
30. Samad T.A, Moore K.A, Saperstein A: Interleukin-1b- Mediated Induction of Cox-2 in The Cns Contributes to Inflammatory Pain Hypersensitivity. Nature 2001; 410: 471-475.

31. Kayihan H. Fizyoterapi'de Isı Işık Su, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları 8, 1992.
32. Othmar J. W. A neural model for chronic pain and pain relief by extracorporeal shock wave treatment. *Urological Research* 2008; 36(6): 327–334.
33. Sandkuehler J. Learning and Memory in Pain Pathways. *Pain* 2000; 113-118
34. Johnson K.P, Tran S.M, Siegrist E.A, Paidimarri K.B, Elson M.S, Berkowitz A. Turtle Flexion Reflex Motor Patterns Show Windup, Mediated Partly by L-type Calcium Channels. *Front Neural Circuits* 2017; 11: 83.
35. Aguiar P, Sousa M, Lima D. NMDA Channels Together With L-Type Calcium Currents and Calcium-Activated Nonspecific Cationic Currents Are Sufficient to Generate Windup in WDR Neurons. *Journal of Neurophysiology* 2010; 104(2): 1155-1166.
36. Guan Y, Raja S.N. Wide-dynamic-range neurons are heterogeneous in windup responsiveness to changes in stimulus intensity and isoflurane anesthesia level in mice. *J Neurosci Res.* 2010; 88(10): 2272-83.
37. Iyengar S, Ossipov M.H, Johnson K.W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017; 158(4): 543-559.
38. Ivan Rivera-Arconada, Carolina Roza, Jose A. Lopez-Garcia. Spinal Reflexes and Windup In Vitro: Effects of Analgesics and Anesthetics. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2016; 22: 127–134.
39. Rachael L. Bosma, Elham Ameli Mojarad, Lawrence Leung, Caroline Pukall, Roland Staud, Patrick W. Stroman. Neural Correlates of Temporal Summation of Second Pain in the Human Brainstem and Spinal Cord. *Human Brain Mapping* 2015; 36: 5038–5050.
40. Randic A.M, Jiang M.C, Cerne R. Long-Term Potentiation and Long –Term Depression of Primary Afferent Neurotransmission in The Rat Spinal Cord. *J Neurosci.* 1993; 13: 5228-5241.
41. Thomas Klein, Simon Stahn, Walter Magerl, Rolf-Detlef Treede. The role of heterosynaptic facilitation in long-term potentiation (LTP) of human pain sensation. *Pain* 2008; 139: 507–519.
42. Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Makoto Tsuda, Hiroyuki Miyata, Kazuaki Ueda, Shinichi Kohsaka, Kazuhide Inoue. P2Y12 Receptors in Spinal Microglia Are Required for Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. *The Journal of Neuroscience* 2008; 28(19): 4949 – 4956.
43. Andrew M. Tan Stephen G. Waxman. Spinal cord injury, dendritic spine remodeling, and spinal memory mechanisms. *Experimental Neurology* 2012; 235(1): 142-151.
44. Ji RR, Kohno T, Moore KA. Central Sensitization and LTP: Do Pain and Memory Share Similar Mechanism? *Trends neurosci.* 2003; 26: 696-705.
45. The Core Curriculum for Professional Education in Pain, 3rd edition ed. J. Edmond Charlton. 2005 IASP Press. USA. (<https://issuu.com/iasp/docs/core-corecurriculum>)
46. Lutzenberger W, Flor H, Birbaumer N. Enhanced Dimensional Complexity of The EEG During Memory For Personal Pain in Chronic Pain Patients. *Neurosci Lett.* 1997; 266: 167-170.
47. William D.W Jr. The Somatosensory System, With Emphasis On Structures Important For Pain. *Brain Res Rev.* 2007; 55: 297-313.
48. Çelik Ö.A, Şengün İ.Ş. Nöropatik Ağrının Fizyopatolojisi Türk Klinikleri Dergisi Nöroloji 2017; 10(4): 378-384.
49. Şengün, İ.Ş. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları. In: Nöropatik Ağrı, Tan E, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, Türkiye, 2009; 25-47.
50. Anthony P. Ford ve Bradley J. Udem. The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2013; 7: 267.
51. Coutaux A, Adam F, Willer J.C. Hyperalgesia and Allodynia: Peripheral Mechanism. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 359-371.
52. Ji Ru-Rong ve Strichartz Gary. Cell Signaling and the Genesis Of Neuropathic Pain. *Science's STKE* 2004; 252: [DOI: 10.1126/stke.2522004re14]
53. Ricardo González-Ramírez, Yong Chen, Wolfgang B. Liedtke ve Sara L. Morales-Lázaro. *Neurobiology of TRP Channels.* 2nd edition. TRP Channels and Pain. (Chapter 8) Emir TLR, editor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017.
54. P.E.Juif, M.Melchior, P.Poisbeau. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology* 2015; 91: 117-122.
55. Lauriane Ulmann, Jon P. Hatcher, Jane P. Hughes, Séverine Chaumont, Paula J. Green, François Conquet, Gary N. Buell, Alison J. Reeve, Iain P. Chessell and Francois Rassendren. Up-Regulation of P2X4 Receptors in Spinal Microglia after Peripheral Nerve Injury Mediates BDNF Release and Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience* 2008; 28(44): 11263-11268.
56. Kumar A, Kaur H, Singh A. Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacol Rep.* 2017; 70(2): 206-216.
57. Ya-QunZhou, Dai-QiangLiu, Shu-PingChen, JiaSun, Xiao-Me-iWang, Yu-KeTian, WeiWucDa-WeiYe. Minocycline as a promising therapeutic strategy for chronic pain. *Pharmacological Research* 2018.
58. Martins LB, Teixeira AL, Domingues RB. Neurotrophins and Migraine. *Vitam Horm.* 2017; 104: 459-473.
59. Sekino Y, Nakano J, Hamaue Y, Chuganji S, Sakamoto J, Yoshimura T, Origuchi T, Okita M. Sensory hyperinnervation and increase in NGF, TRPV1 and P2X3 expression in the epidermis following cast immobilization in rats. *Eur J Pain* 2014; 18(5): 639-48.
60. Tseng PT, Chen YW, Tu KY, Wang HY, Chung W, Wu CK, Hsu SP, Kuo HC, Lin PY. State-dependent increase in the levels of neurotrophin-3 and neurotrophin-4/5 in patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016; 79: 86-92.
61. Morcuende S, Muñoz-Hernández R, Benítez-Temiño B, Pastor AM, de la Cruz RR. Neuroprotective effects of NGF, BDNF, NT-3 and GDNF on axotomized extraocular motoneurons in neonatal rats. *Neuroscience* 2013 Oct 10; 250: 31-48.
62. Harvey AR, Lovett SJ, Majda BT, Yoon JH, Wheeler LP, Hodgetts SI. Neurotrophic factors for spinal cord repair: Which, where, how and when to apply, and for what period of time? *Brain Res.* 2015; 1619: 36-71.
63. Hodgetts SI, Harvey AR. Neurotrophic Factors Used to Treat Spinal Cord Injury. *Vitam Horm.* 2017; 104: 405-457.
64. Woolf C.J. Central sensitization Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152(3 Suppl) S2-15.
65. Özveren H. Ağrı Kontrolünde Farmakolojik Olmayan Yöntemler, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi 2011; 83-92.
66. <http://320volt.com/pic16f84-ile-elektronik-kas-uyarim-cihazı>
67. Przewłocki R, Przewłocki B. Opioids in chronic pain. *European Journal of Pharmacology* 2001; 429(1-3): 79-91.
68. Piao Y, Gwon DH, Kang DW, Hwang TW, Shin N, Kwon HH, Shin HJ, Yin Y, Kim JJ, Hong J, Kim HW, Kim Y, Kim SR, Oh SH, Kim DW. TLR4-mediated autophagic impairment contributes to neuropathic pain in chronic constriction injury mice. *Mol Brain.* 2018; 11(1): 11.