

Ağrı ve Bellek

Beyza Aslı BİLSEL* , Ebru DURUSOY** , Rifat MUTUŞ***

Öz

Ağrıya bağlı olası psikolojik ve bilişsel bozuklukların insan üzerinde etkileri olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. Ağrı, duysal/ayırt edici bir uyarıdır ve organizmanın tehlikeden korunma, iyileşme vb. için gerekli eylemleri teşvik edebilmektedir. Aynı zamanda motivasyonel ve duygusal bileşenleri de olan çok boyutlu bir uyarandır. Zararlı bir uyarana verilen yanıtta öğrenme deneyimi sağlayan bilişsel/değerlendirme boyutu yer alır. Öğrenilen ağrı deneyimleri, gelecekteki ağrı deneyimlerinin algılanmasını da etkileyebilmektedir. Ağrı yolları bilişsel, duygusal ve davranışsal etkileri olan kompleks bir duysal sistemi temsil eder. Yaygın nörotransmitterler ve nöral plastisitenin benzer mekanizmaları (örneğin, merkezi sensitizasyon, uzun süreli güçlenme (long term potentiation (LTP)), kronik ağrı ve hafıza arasında mekanik bir örtüşme olduğunu düşündürür. Bu anatomik ve mekanik bağıntılar, kronik ağrı ve hafızanın çeşitli seviyelerde yakından etkileşime girdiğini gösterir. Nörogörüntüleme çalışmaları, beyin aktivitesinin uzaysal-zamansal yeniden düzenlenmesinin, ağrının temsilinin yavaş yavaş duysal yapılardan duygusal ve limbik yapılara kaydığı kronik ağrıya geçişe eşlik ettiğini ileri sürmektedir. Ayrıca bu çalışmalar ağrıya ilişkin psikolojik ve sosyal faktörlerin, bireyin sağlığını, bilişsel durumunu etkilediğini de göstermektedir. Çok boyutlu bir deneyim olan ağrının temel sinirbilim süreçlerinin yanı sıra psikososyal faktörlerinin de incelenerek ağrıya dair biyopsikososyal değerlendirme ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ve araştırılması önem arz etmektedir. Bu derlemede bellek süreçleri ile ilişkili olarak ağrıya dair genel bir bakış açısı oluşturmak hedeflenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kronik ağrı, bellek, biyopsikososyal yaklaşım, nöroplastisite.

Pain and Memory

Abstract

It is increasingly accepted that potential psychological and cognitive disorders related to pain have effects on human health. Pain is a sensory/differential stimulus and can encourage the organism's need for protection from danger, recovery. It is a multidimensional stimulus that also has motivational and emotional components. Pain pathways represent a complex sensory system with cognitive, emotional and behavioral implications. Common neurotransmitters and similar mechanisms of neural plasticity (e.g., central sensitization, long-term potentiation) suggest a mechanistic overlap between chronic pain and memory. These anatomical and mechanical correlations suggest that chronic pain and memory interact closely at

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 20.02.2023 & **Kabul / Accepted:** 10.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1253543>

* Araş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: babilisel@gelisim.edu.tr [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-0611-4872) <https://orcid.org/0000-0002-0611-4872>

** Araş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-posta: edurusoy@gelisim.edu.tr [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-5239-4318) <https://orcid.org/0000-0002-5239-4318>

*** Prof. Dr., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: rmutus@gelisim.edu.tr [ORCID](https://orcid.org/0000-0001-5140-2462) <https://orcid.org/0000-0001-5140-2462>

various levels. Neuroimaging studies suggest that spatio-temporal reorganization of brain activity accompanies the transition to chronic pain, in which the representation of pain gradually shifts from sensory structures to emotional and limbic structures. Furthermore, these studies show that psychological and social factors related to pain affect the health and cognitive status of the individual. In addition to the basic neuroscience processes of pain, which is a multidimensional experience, psychosocial factors should also be examined. Biopsychosocial assessment and treatment methods for pain should be applied. In this review, it is aimed to create a general perspective on the connection between pain and memory processes.

Keywords: Chronic pain, memory, biopsychosocial approach, neuroplasticity.

Giriş

Charles Darwin, acıyı türlerin hayatta kalması için gerekli olan 'homeostatik bir duygu' olarak tanımlamıştır¹. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ağrıyı “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya buna benzer hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyim” olarak tanımlamaktadır². Ağrı, tamamen duyu bir fenomenden ziyade bilişsel süreçlerden geçerek mekanizmanın işlenmesini içeren öznel algısal bir fenomendir³. Ayrıca, insanların doktora başvurularının çoğunlukla ana nedenini oluşturmaktadır⁴. Biliş, bir bireyin dikkat, bellek, işlem hızı, yargılama (judgement), problem çözme, planlama, dil, hayal gücü, algı ve yürütücü işlevler dâhil olmak üzere işleme, anlama ve bilgi edinme yeteneğini kapsayan zihinsel süreçler için genel bir terimdir⁵. Öğrenme süreci bilginin beyin tarafından edinilmesini, işlenmesini, depolanmasını ve geri çağrılmasını içerir. Ağrının değerlendirilmesi, önceki deneyimlerin öğrenilmesini ve hatırlanmasını gerektirdiğinden, büyük ölçüde biliş ile bağlantılıdır. Ayrıca çalışmalarda ağrı ve bilişsel bozulma arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Kronik ağrının kendisi bilişsel bozulmanın doğrudan bir nedeni olmayabilir, ancak buna sıklıkla eşlik eden, emosyonel sıkıntı, anksiyete ve depresif belirtiler gibi komorbid faktörlerle ilişkili olabilir^{5,6}. Bu nedenle ağrının eşlik eden psikojenik faktörlere doğrudan atfedilmesinden kaçınmak için özen gösterilmelidir. Ağrının bilişsel işlev üzerindeki etkilerine ilişkin klinik ve prelinik çalışmaların gözden geçirilmesi, ağrının genel bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğunu göstermektedir^{5,7}. Bu en çok yürütücü işlev, dikkat yetenekleri, işlem hızı ve hafızayı değerlendiren testlerde belirgindir. Bu bozukluklar, günlük yaşam aktiviteleri ve rehabilitasyon için daha fazla zorluk yaratır⁵.

Bilişsel değerlendirme; öğrenme, geçmiş deneyimlerin hatırlanması ve aktif karar vermeyi gerektiren öznel ağrı algısının hayati bir bileşenidir³. Bu bağlamda düşünülecek olursa ağrı algısı ve bireylerin tedaviye yönelik tutumları ve iyileşme beklentileri yaşanan toplumdan ve çevreden etkilenen biyopsikokültürel bir deneyim olarak da görülmektedir⁵. Ağrı hafızası veya bireylerin geçmişteki acı verici olaylar hakkında depoladığı hafıza, potansiyel tehlike, tehdit veya hasarı koruma, tahmin etme ve uyarma yeteneğinin önemli bir bileşenidir. Koşullar, orijinal yaralanma veya olay sırasında mevcut olanlarla karşılaştırılabilir olduğunda gelecekteki yanıtlara rehberlik eder. Önceki yaralanmalar ve ağrıya maruz kalma, sonraki ağrı tepkilerini değiştirebilir, ağrı

hafızası, ağrı algılarının modülasyonunda bir faktör olarak tanımlanır ve ağrı kronikliğine potansiyel bir katkıda bulunur. İlk fizyolojik tepkilerin kortikal ve subkortikal olarak önceden öğrenilmiş ağrı tepkileriyle uzlaştırıldığı birçok beyin bölgesinde plastik değişiklikler meydana gelir⁸. Anatomik olarak, hipokampus, amigdala ve anterior korteks; hafızanın kodlanması ve konsolidasyon merkezi olmak ile birlikte aynı zamanda ağrının deneysel yönleriyle de ilişkilidir⁹. Hatırlama yeteneği üç süreci içerir: *kodlama* (bilgiyi işleme ve tutarlı/birleşik bir bellek izi oluşturma), *depolama* (zaman içinde bilgiyi koruma) ve *alma* (bilgiye gönüllü veya istemsiz olarak erişme). Bu işlemlerden herhangi biri kusurluysa, bellek sorunları ortaya çıkabilir. Kronik ağrılı hastaların kontrollere kıyasla daha spesifik olarak kodlama veya geri alma zorlukları sergilediği görülmüştür¹⁰. Ağrılı uyaranların kodlanmasında ve bu deneyimler için bellek konsolidasyon süreçlerinde bireyler arası farklılıklar vardır. Bireyler arası bu farklılık, zararlı ve zararsız uyaranların bireyin kaygı düzeyine göre nasıl ele alındığına ve şekillendirildiğine dayanmaktadır. Medial talamus ve anterior singulat korteks (ACC), uyaranları ağrılı olarak kodlamaktan sorumlu iken somatosensoriyel korteks ise ağrısız uyaranları ayırt eder³. Bu derlemede bellek süreçleri ile ilişkili olarak ağrıya dair genel bir bakış açısı oluşturmak hedeflenmiştir.

Ağrıya Anatomik ve Nörofizyolojik Bakış

Algılama, işleme, aktarma ve ağrı modülasyonunda çoklu kortikal ve subkortikal beyin alanları yer alır. Sinirsel biliş sistemleri ile ağrı arasındaki yakın ilişkinin artan kanıtı, çift yönlü bir modülatör rol ile kendisini göstermektedir³.

Ağrı yolları, zararlı uyaranlara karşı koruyucu bir tepkiyi saptamak ve entegre etmek için evrimleşmiş bilişsel, duygusal ve davranışsal unsurlarla birlikte karmaşık bir duyuşel sistemi temsil eder. İnsanlarda bu sistem hem ilkel spinal refleksi hem de karmaşık bilinçli ve bilinçaltı supraspinal tepkileri içerir⁹. Zararlı uyaranlar, bir dizi özelleşmiş nosiseptör aracılığıyla, Aδ (dokunma, sıcaklık) ve C lifleri (ağrı) tarafından iletilen tanımlanabilir bir sinyale dönüştürülür. Çoğu duyu lifi daha sonra duyuşel girdinin merkezi sinir sistemine iletiildiği dorsal kök ganglionuna yansır³. Primer afferent nöronlar ayrıca dorsal boynuzda daha derinde bulunan, ağrının yoğunluğunu işaret eden "geniş dinamik aralık" nöronları olarak adlandırılan projeksiyon nöronları ile sinaps yapar ve yanıtın özellikleri girdilere göre değiştirilebilir⁹. Kalıcı zararlı stimülasyon durumunda, C liflerine ek olarak ağrıyı algılamak için A liflerinde bir artış vardır; bu hiperaljeziye yol açan durumdan merkezi sensitizasyon sorumludur¹¹. Öncelikle C lifleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör konfigürasyonunu ve hassasiyetini düzenleyerek dorsal kök ganglion seviyesinde modülasyona katkıda bulunur. Artan ağrının ilave bir modülasyonu, gama-aminobütirik asit salınımı yoluyla omurilik seviyesinde meydana gelir. Ayrıca Lamina II'nin fonksiyonel kaybı, kronik nöropatik ağrının gelişiminde rol oynamaktadır³.

Ağrı ve sıcaklık duyumlarını ileten spinotalamik yollar ventrolateral omurilik boyunca ventral arka çekirdeğe ve talamusun merkezi çekirdeğine doğru ilerler. Daha sonra, talamik

projeksiyonlar beyin sapı retiküler oluşumuna, hipotalamusa ve daha yüksek kortikal merkezlere aktarılır. Retiküler formasyona, periakvaduktal gri maddeye (PAG) ve medial talamik çekirdeklere yönelik bu projeksiyonlar, ağrının motivasyonel ve afektif alanlarının önemli bileşenleridir³. Ağrılı uyarıların algılanması, lokalizasyonu ve modülasyonunda yer alan geniş bir kortikal sinir devresi vardır. Bu ağ çoğunlukla medial ve lateral ağrı sistemlerinden oluşur.

Anatomik olarak yürütücü işlev, dorsolateral prefrontal korteks (DLPC), anterior singulat korteks (ACC), orbitofrontal korteks dahil olmak üzere ön loblar tarafından düzenlenen daha yüksek bir zihinsel işlevdir³. Beyinde yürütücü işlevlerden ve ağrı algısından sorumlu yollarda işlevsel bir örtüşme vardır. Gri madde azalması, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve bozulmuş yürütme işlevi ve azalan işlem hızı ile ilişkilidir. Yaşa bağlı bu gri madde değişiklikleri, kronik ağrı sendromlarında hızlandırılır. Anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteks, kronik ağrısı olan hastalarda hacim olarak azalır¹². Bu alanlar aynı zamanda ağrı nöromatriksinin bir parçası olduğu için, bu alanların kaybı, bilişsel yürütme işlevindeki ve işlem hızındaki değişikliklerle ilişkilidir¹³.

Tablo 1. Ağrı, hafıza ve öğrenme arasındaki yapısal değişiklikler ve anatomik örtüşme ile ilgili fizyolojik bağlantılar⁹

Paylaşılan Özellikler	Kronik / Kalıcı Ağrı	Öğrenme ve Hafıza
Yapısal Değişiklikler	Merkezi sensitizasyon, protein sentezini ve sinaptogenezi içerir.	LTP, protein sentezini ve sinaptogenezi içerir.
	Limbik ve kortikal alanlardaki bağlantıda değişiklikler kronik ağrıya katkıda bulunur.	Kortikal yeniden yapılanma öğrenmeye ve belleğe eşlik eder.
Anatomik Örtüşme	Kortiko-limbik yollar ağrı kronikliğine geçişte rol oynar.	Kortiko-limbik devreler duygusal öğrenme için çok önemlidir.
	Kronik ağrı, hipokampus ve amigdalaadaki fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir.	Hipokampus ve amigdala, önemli ölçüde duygusal olayların uzun süreli anılarının oluşumunda sinerjik olarak hareket eder.
	Hipokampal aktivite, ağrının anksiyete ile alevlenmesi ile ilişkilidir.	

Kronik Ağrı ve Nöroplastisite

Üç aydan uzun süren, biyolojik iyileşme sürecinden farklı olarak devam eden, beraberinde biyopsikososyal durumda bozukluğa sebep olan multidisipliner bir tedavi gerektiren karmaşık bir tablodur^{2,14}. Toplumda en az %50'yi ve bakım evlerinde %80'i etkileyen yaşlı yetişkinler (65 yaş ve üstü) için yaygın bir sorun olarak kabul edilen kronik ağrı¹⁵ Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir hastalık olarak kabul edilmekte ve önemli ölçüde sakathğa ve muazzam toplumsal maliyetlere yol açan dünya çapında en yaygın hastalıklardan biridir¹⁶. Kronik ağrılı hastalar, sosyal aktiviteler ve günlük yaşam aktiviteleri dahil olmak üzere günlük işlevsellikte kısıtlamalar yaşadıklarını bildirmektedir¹⁷. İşlevsellikteki diğer bozulmalara göre daha az fark edilse de, kronik ağrılı

bireyler sıklıkla ağrı, iştah değişiklikleri, ilaç yan etkileri ve reçete edilen eliminasyon diyetleriyle bağlantılı yeme bozuklukları sergilerler. Beslenme durumundaki ve kilodaki değişiklikler sadece yeme bozukluğu gelişme riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli komorbiditelere de yol açabilir¹⁸. Kronik ağrıya karşı Nörobilişsel Dikkat Modelini göz önünde bulundurarak yapılan bir çalışmada, depresyonun bilişsel performans ve hafıza şikayetlerinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır¹⁹. Sıklıkla “zayıf hafızalarından” şikayet eden kronik ağrılı hasta gruplarının değerlendirildiği çalışmaların konu alındığı bir derlemede; hem çalışma belleği hem de uzun süreli bellek süreç performanslarında tutarlı bir şekilde orta derecede bir düşüş bildirildiği fonksiyon bozukluklarını bildirmedeki bu tür zorlukları nesnel olarak doğrulanmıştır¹⁰. Bir başka çalışmada ise kalça osteoartriti olan kronik ağrılı bireyler, sağlıklı kontrol grubuna göre sözel ve görsel kısa süreli ve uzun süreli bellek ile seçici dikkat testlerinde anlamlı derecede daha düşük performans göstermekle beraber problem çözme ve planlama işlevlerinde de bozulmalar görülmüştür²⁰. Kronik ağrılı hastalarla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada kronik ağrılı bireylerde bilişsel işlemenin azaldığına dair kanıtlar bulundu. Ayrıca Kronik ağrılı katılımcılar, uzun süreli hafıza, seçici dikkat, işlem hızı ve yürütme işlevi gibi bilişsel ölçümlerde ağrısız katılımcılara göre önemli ölçüde daha kötü performans gösterdi⁵.

Kronik ağrı, hipokampus ve prefrontal korteks dâhil olmak üzere frontal beyin bölgelerindeki değişiklikler, hafıza ve bilişsel esneklikteki bozulmalar dâhil olmak üzere frontal beyin bölgeleriyle ilişkili bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir⁹. Uzun süreli bellek, protein sentezi ve gen düzenlemesindeki değişikliklerden kaynaklanan yeni nöronal süreçleri ve sinapsları içerir. Sinaptogenez, öğrenme ve hafızada merkezi bir rol oynar ve bu süreç kronik ağrının gelişiminde önemlidir²¹.

Nöroplastisiteye dayalı yeniden yapılanma değişiklikleri, ağrının kalıcılığında ve ağrı modülasyonunda önemli bir role sahiptir³. Ağrı bağlamında nöroplastisite, kronik ağrı veya aşırı duyarlılık geliştirerek bireyin ağrıya tepkisini değiştiren değişiklikleri ifade eder¹¹. Bununla birlikte, nöroplastisite, öğrenme ve hafızanın yanı sıra kronik ağrının gelişimi ve kalıcılığının nörokimyasal temellerinden biridir⁹.

Öğrenme ve bellek süreçlerinde rolü olan amigdalanın kompleksi; hafıza konsolidasyonunu etkileyen glukokortikoid varlığında aktive olur. Ayrıca, yüksek glukokortikoid seviyeleri ile çalışma belleği performansı ve geri çağırma bozulur⁹. Limbik sistemde, amigdala, ağrının duygusal-duygusal bileşeni ve bunun modülasyonu ile ilişkilidir³. Son zamanlarda zararlı bilgilerin işlenmesinde ve ağrıyı etkilemede önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Amigdalanın merkezi çekirdeği, spino-parabrakio-amigdaloid yol aracılığıyla parabrakiyal çekirdekten doğrudan nosiseptif girdilerin yanı sıra lateral ve bazolateral amigdala yoluyla daha yüksek oranda işlenmiş kortikal ve talamik girdi alır¹. Duyusal yapılar kadar duygusal ve limbik yapılarla bağlantılı olduğu tespit edilen kronik ağrının; akut bir ağrı devamında kronik duruma

dönüşmesi; limbik-kortikal devrenin bir çeşit aktivitesi kaynaklı olan plastisite olduğu ileri sürülmektedir³. Kanıtlar, amigdala düzeyinde yanıtın modülasyonu için kortiko-limbik etkileşimde medial prefrontal korteksin (mPFC) ilişkisini göstermektedir.

Nöronlar bellek ve öğrenmede nöroplastisitenin odak noktası olmasına rağmen, glia sadece öğrenme ve bellekle ilgili değil, aynı zamanda ağrı ile ilgili alanlarda da sinaptik ve yapısal plastisiteyi düzenlemede kritik bir rol oynar⁹. Oligodendrositler ayrıca hafıza oluşumu için gerekli olan hızlı uyarı iletim yolları için gerekli olan miyelin üretimini de destekler. Bu nedenle, glia'nın katılımı, öğrenme ve hafızanın altında yatan plastisite ve kronik ağrı arasındaki başka bir işlevsel benzerliği temsil eder³. Çalışmalarda öğrenme ve hafızanın nörobiyolojik kontrolünde serotonerjik iletim ve diğer nörotransmitterler arasındaki etkileşimi gösteren serotonin; sinyal düzensizliğinin kronik ağrı da rolü vardır²². Ayrıca çeşitli nörotrofik faktörler, nöro-modülatör lipidler ve nöropeptitler, plastisitenin gelişiminde rol oynar³. Kronik migren ağrısının bilişsel-duygusal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu hipoteziyle yapılan bir çalışmada, artmış endojen μ -opioid reseptör mediated nörotransmisyon, kronik migren hastalarının limbik sisteminde, özellikle atak sıklığı, ağrı şiddeti ve hassasiyet tarafından yüksek oranda modüle edilen sağ amigdalada görülmüştür. Yine aynı çalışma kronik migren hastalarının endojen μ -opioid mekanizmaları üzerindeki baş ağrısı ataklarının kronifikasyonunun ve alevlenmesinin olumsuz etkisini göstermektedir²³. Başka bir çalışmada ise kronik gerilim tipi baş ağrısı teşhisi koyulan hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla basit bir motor eğitim görevinde öğrenmede bozulmalar olduğu görüldü²⁴.

Tablo 2. Ağrı, hafıza ve öğrenme arasındaki sinaptik plastisite ile ilgili fizyolojik bağlantı⁹

Paylaşılan Özellikler	Kronik / Kalıcı Ağrı	Öğrenme ve Hafıza
Sinaptik Plastisite	Aktiviteye bağlı sinaptik plastisite (kurma, merkezi duyarlılık) inflamatuvar ve nöropatik ağrının temelini oluşturur.	Öğrenme ve hafıza, CNS sinapslarında aktiviteye bağlı LTP'ye dayanır.
	Merkezi sensitizasyonda NMDA reseptörü tutulumu	LTP'de NMDA reseptör aktivasyon katılımı.
	BDNF, merkezi sensitizasyonda C-fiber ile uyarılmış tepkileri geliştirir	BDNF, çeşitli öğrenme türleri ile ilişkili sinaptik plastisiteye katkıda bulunur.
	Serotonin düzensizliği kronik ağrının bir özelliğidir.	Serotonin sinyali, diğer nörotransmitter sistemleriyle etkileşimler yoluyla öğrenme ve hafızada rol oynar.
	NMDA reseptörleri veya voltaja bağlı kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum sinyali, merkezi duyarlılaşmaya katkıda bulunur.	NMDA reseptörleri veya voltaja bağlı kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum sinyali, bellekle ilişkili LTP'ye katkıda bulunur.

Merkezi Sensizitasyon

Kronik nonspesifik ağrısı olan birçok insanda, merkezi sinir sistemi sensizitasyonu; açık bir nosiseptif girdi kaynağı olmadığında veya yaşanan ağrı şiddeti, sakatlık ve diğer semptomları açıklamaya yetecek kadar doku hasarı olmadığında neden ağrıdan muzdarip olduklarını açıklayabilir¹⁶. Bu bağlamda merkezi sentizizasyon, membran uyarılabilirliği ve sinaptik etkinlikteki artışların yanı sıra azaltılmış inhibisyon nedeniyle nosiseptif yollardaki nöronların ve devrelerin işlevindeki değişiklikleri temsil eder²⁵. Tekrarlayan zararlı uyaranlar genellikle merkezi sinir sistemi düzeyinde maladaptif bir değişikliğin gelişmesine yol açar. Bir sinir sistemi fenomeni olan sensizitasyon artan nosisepsiyon nedeniyle normalde zararsız girdinin ağrılı olarak algılanmasına neden olur¹¹. Hatta bazen hiçbir uyarı olmadan da ağrı oluşumuna sebep olabilir²⁶. Merkezi sinir sistemi sensizitasyonu olarak tanımlanan bu maladaptif değişim kronik ağrı veya yanıt vermeyen ağrının gelişmesinden sorumludur. Bu uyumsuzluk sonucu hafif dereceli zararlı uyaranların ağrılı algılandığı hiperaljezi; öte yandan zararlı olmayan bir uyarıcının zararlı bir uyarıcı olarak algılanması olan allodini görülür³. Merkezi sensizitasyon ile ilgili bilgi, klinisyenlerin kasların ve eklemlerin ötesinde düşünmesine ve merkezi sinir sistemindeki ağrı modülasyonunun rolünü hesaba katmasına izin veren kronik ağrının anlaşılmasında ve yönetiminde bir paradigma kaymasını ortaya çıkarmıştır¹⁶. Duyusal uyaranlar, değiştirilmiş merkezi sinir mekanizmalarına etki ettiğinde, çıktı, bu acı verici uyaranların hafızasından etkilenir. Ağrıyı katastrofize etme, anksiyete, depresyon ve ağrı beklentisi gibi maladaptif durumlar da Merkezi Sentizasyonla karşılıklı etkileşime girebilmektedir²⁶. Bilişsel duygusal duyarlılığı ele almak için, bilişsel davranışçı terapi gibi müdahaleler, maladaptif ağrı bilişlerini hedefler. Bireysel ağrı koşullarında, merkezi sensitizasyonun varlığı ve büyüklüğü açısından hastalar arasında önemli farklılıklar vardır ve bu bireysel değerlendirmenin önemini vurgular²¹.

Ağrı kontrolü için rutin olarak kullanılan yöntemler ağrının duyuşal bileşenini hedefler. Bu hedefler, ağrı iletiminin ve nöronal uyarılabilirlik modülasyonunun kontrolünü içerir³. Opioid reseptörleri, ağrı sinyali ve algısı ile ilişkili tüm nöral lokuslarda benzersiz bir şekilde bulunur. Opioid sistemi, ağrı algısını değiştirmek için beyin ağında iyi konumlandırılmıştır. Opioid analjezikler ayrıca rostral, subkortikal ve kortikal bölgeler düzeyinde de etki ederek vücudun afektif ve somatik tepkilerini değiştirerek analjezik bir etkiye neden olur²⁷. Endokannabinoidler (EC'ler), vücudun yerleşik antinosiseptif sistemidir. Mevcut araştırmalar, bu EC sistemini daha iyi anlamaya ve daha güvenli ağrı kontrolü sağlama potansiyelini en üst düzeye çıkarmaya odaklanmaktadır³. EC'ler, AEA ve 2-AG, enzim modülatörleri, yağ asidi amid hidrolaz ve monoasilgliserol lipaz ile birlikte, ağrı algısının modülasyonu ve çoğu terapötik müdahalenin hedefi için temel bileşenlerdir²⁷.

Biyopsikososyal Bakış Açısı

Biyomedikal ağrı teorileri, hem tanı hem de tedavide nörofizyolojik problemlere odaklanır²⁸. Biyopsikososyal model, biyomedikal modelde yer alan eksik boyutları tamamlamak için

oluşturulmuş bilimsel bir modeldir. Hasta sözcüğü, insanı daha geniş bir sosyal sistem açısından ifade eder. Hastanın demografik bilgilerine ve yaşadığı ortama göre tanımlanması, o hastayı etkileyen, çevresinin bir parçası olan diğer sistemleri de tanımlar²⁹. George Engel de 1977'de, hastalığın belirleyicilerini anlamak ve doğru tedaviye, sağlık bakım modellerine ulaşmak için gerekli tıbbi yaklaşımların sağlanmasında bireyin bulunduğu sosyal bağlamın da dikkate alınması gerektiği sonucuna vardı. Biyopsikososyal yaklaşımı destekledi. Biyopsikososyal yaklaşım "İnsanların; biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutlarının ayrılmaz bir şekilde iç içe geçmiş olduğu biyopsikososyal organizmalar" olduğu görüşüne dayanır^{29,30}.

Ağrı deneyiminin kendisi biyopsikososyal modelin temel ilkelerini yansıtmaktadır. Ağrıya özgü psikolojik faktörler, ağrıyı katastrofik hale getirme, ağrıyla başa çıkma, korkudan kaçınma ve ağrı için öz yeterliliği içerir. Sosyal faktörler grubuna giren ırk, etnik köken, kültür, sosyoekonomik durum, yaş ayrımcılığı, sosyal destek vb. kronik ağrı deneyimini etkileyebilmektedir. Biyolojik faktörler arasında ise genetik, yaş, cinsiyet, uyku, hormonlar ve endojen opiate sistemleri yer almaktadır³¹. Geleneksel bir biyomedikal yaklaşım, ağrının ortaya çıkışını ve sürdürülmesini değiştirebilen psikososyal ve nörodavranışsal mekanizmaları (örneğin, kinezofobi, felaketeleştirme) değerlendirmede etkisizdir³². Ancak tüm insanlar kronik ağrıdan eşit şekilde etkilenmez. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control (CDC)) 'den elde edilen veriler, kadınlarda, düşük sosyoekonomik geçmişe sahip bireylerde, askeri gazilerde ve kırsal alanlarda ikamet eden kişilerde daha yüksek yaygınlık oranları bulmuştur³³. Yaşlı yetişkinlere ait kronik ağrı durumunu biyopsikososyal modale göre incelendiği durumlarda ortaya çıkan başlıca sonuçlar, fiziksel işlev, bilişsel işlev ve yaşam kalitesi olmuştur³².

Bu modelin de yardımıyla ağrı ilgili dört boyut ortaya çıkmış olup bu boyutlar nosisepsiyon, ağrı, acı çekme ve ağrı davranışı başlıklarını oluşturmaktadır³⁴. Kronik ağrı dikkat ve hafıza ile ilgili sorunların yanında yüksek düzeyde depresyon ve kaygı ile yakından bağlantılıdır. Özellikle dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlemler, sosyal ilişkilerin yanı sıra bir işi sürdürmek için de önemlidir. Aynı zamanda da hem psikolojik (depresyon, anksiyete) hem de ağrı gibi fizyolojik faktörlerden olumsuz etkilenir³⁵.

Biyopsikososyal açıdan incelendiğinde bellek problemleri kadar ağrı hafızası da dikkat çekmektedir. Ağrı anıları ilk tepkileri ayarlamak için kullanılır ve bu tepkiler daha sonra ileride tekrar başvurulmak üzere kodlanarak saklanır. Ağrı algısı, bu anıları hatırlamaya, deneyimle mevcut girdiyi uzlaştırmaya ve duruma uygun yanıt vermeye dayanır. Ağrı ile ilişkili nörofizyolojik tepkiler çevresel faktörler tarafından şekillendirilir, ancak araştırmalar giderek artan şekilde bunların bilinçli ve bilinçaltı bilişsel, duygusal ve çevresel faktörlerden etkilenebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda ağrı, basit bir tepkisel duygusal deneyimden daha fazlasıdır; bunun yerine, ağrı tahmin edicidir ve anılarla ve önceki ağrı deneyimlerinden öğrenilenlerle şekillenir⁸. Bu model ağrı tedavisi için Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği

(International Association for the Study of Pain (IASP)) tarafından da desteklenmektedir. Multidisipliner ve interdisipliner çalışmalar önerilmektedir³⁶.

Ağrıya biyopsikososyal yaklaşım çerçevesinde ise multidisipliner bir ekiple kilo kontrolünü de içerebilecek bireyselleştirilmiş öz bakım stratejileri uygulanmalıdır. Egzersiz, doğru beslenme, uygun uyku hijyeni, sigara bırakma, ergonomik düzenlemeler dahil sağlıklı bir yaşam tarzı hastaya benimsetilmeli ve hasta merkezli bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Bu bağlamdaki çok boyutlu diğer tedaviler fizyoterapi ve ergoterapi uygulamalarını, cerrahi müdahaleleri, psikolojik ve bütünlendirici tedavileri, zihin beden egzersizlerini içerebilmektedir³³.

Sonuç

Görüntüleme çalışmaları, ağrının temsiline yavaş yavaş duyu yapılarından duygusal ve limbik yapılara kaydığı, kronik ağrı ile ilişkili olarak beyin aktivitesinin uzaysal-zamansal olarak yeniden düzenlenmesini önermiştir. Kesin olarak altta yatan psikolojik ve sinirsel mekanizmalar, kronik ağrı durumuyla ilişkili bilişsel eksiklik ve subjektif faktörlerin rolü, ağrının doğası ve süresi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Nosisepsiyon/patoloji ve ağrı arasında basit bir ilişki yoktur. Ağrı, biyolojik nosiseptif ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aktivitesinden ve ayrıca duygusal eğilim, biliş ve dikkat, işlevsel ve öznel sakatlık, sağlık sistemlerine erişim sorunları gibi psikososyal ve sosyoekonomik faktörlerden gelen girdilerle yaygın olarak karmaşık bir fenomen olarak kabul edilmektedir.

Kronik kalıcı ağrıyı yönetmek için esrar türevli ürünlerin faydasını keşfetmeye artan bir ilginin yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda, esrar içerikli ürünlerinin kronik ağrı yaşayan yetişkinlerde depresyon ve anksiyete riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, hastanın profiline göre analjezik tedavinin (tip ve doz) bireyselleştirilmesi, ağrı ve ağrıya bağlı bilişsel gerilemenin önlenmesi için esastır. Bu anlayış, ağrı yönetimi tedavisini bireyin gereksinimlerine göre uyarlamak için çok önemlidir.

Mevcut araştırmalar, kronik ağrılı hastalarda biliş üzerinde daha uzun vadeli etkilerle ilgili çıkarım yapmak için kanıttan yoksundur. Kronik ağrı ve tedavisi ile ilişkili patofizyoloji ve bilişsel bozulma mekanizmaları konusundaki anlayışımızı geliştirmeye ihtiyaç vardır. Bu alan, gelecekteki araştırmaları temellendirmek için çeşitli fırsatlar sağlar, kronik ağrıyı ve buna bağlı bilişsel gerilemeyi önlemek için zamanında müdahalelerin kurulmasına yardımcı olur ve sonuçta hasta bakımını iyileştirir. Cinsiyet, dil, kültürleşme, sosyoekonomik faktörler, aile katılımı ve sağlık sistemi ile etkileşimler gibi faktörlerin rolü, bu faktörlerin ağrı yönetimini nasıl etkilediğine dair bilgimizi geliştirmek için mutlidisipliner çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Allen HN, Bobnar HJ, Kolber BJ. Left and right hemispheric lateralization of the amygdala in pain. *Progress in Neurobiology*. 2021;196:101891.
2. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes And Definitions of Pain Terms*. 2nd edition. Seattle, WA: IASP Pres; 1994.
3. Khera T, Rangasamy V. Cognition and pain: a review. *Front Psychol*. 2021; 12: 673962.
4. Sauver JLS, Warner DO, Yawn BP, et al. Why patients visit their doctors: Assessing the most prevalent conditions in a defined American population. Paper presented at: *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(1): 56-67.
5. Nadar MS, Jasem Z, Manee FS. The cognitive functions in adults with chronic pain: A comparative study. *Pain Research and Management*. 2016;2016.
6. Bussone G, Grazi L, Panerai AE. Pain, emotion, headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52:98-101.
7. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*. 2011;93(3):385-404.
8. Sueki DG, Dunleavy K, Puentedura EJ, Heard L, Van Der Heide P, Cheng MS. The differing effects of nociception and pain memory on pain thresholds in participants with and without a history of injury: A pretest-posttest quasi experimental study. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2022;12(8):359-379.
9. McCarberg B, Peppin J. Pain pathways and nervous system plasticity: Learning and memory in pain. *Pain Medicine*. 2019;20(12):2421-2437.
10. Mazza S, Frot M, Rey AE. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;87:183-192.
11. Walankar PP, Panhale VP, Patil MM. Psychosocial factors, disability and quality of life in chronic shoulder pain patients with central sensitization. *Health Psychology Research*. 2020;8(2):79-83.
12. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Gray matter structural alterations in chronic and episodic migraine: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Pain Medicine*. 2020;21(11):2997-3011.
13. Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, Chen WT, Wu JC, Wang SJ. Cortical morphological changes in chronic migraine in a Taiwanese cohort: Surface-and voxel-based analyses. *Cephalalgia*. 2020;40(6):575-585.
14. Aydın O. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;3(2):37-48.
15. Pask S, Dell'Olio M, Murtagh FE, Boland JW. The effects of opioids on cognition in older adults with cancer and chronic noncancer pain: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020;59(4):871-893. e871.

16. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, et al. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3203-16.
17. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022;163(2):e328-e332.
18. Sim L, Harbeck Weber C, Harrison T, Peterson C. Central sensitization in chronic pain and eating disorders: A potential shared pathogenesis. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2021;28:40-52.
19. Castel A, Cascón- Pereira R, Boada S. Memory complaints and cognitive performance in fibromyalgia and chronic pain: The key role of depression. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2021;62(3):328-338.
20. Kazim MA, Strahl A, Moritz S, Arlt S, Niemeier A. Chronic pain in osteoarthritis of the hip is associated with selective cognitive impairment. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2022:1-9.
21. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: Latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(5):e383-e392.
22. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised IASP definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
23. Jassar H, Nascimento TD, Kaciroti N, et al. Impact of chronic migraine attacks and their severity on the endogenous μ -opioid neurotransmission in the limbic system. *NeuroImage: Clinical*. 2019;23:101905.
24. Vallence A-M, Smith A, Tabor A, Rolan PE, Ridding MC. Chronic tension-type headache is associated with impaired motor learning. *Cephalalgia*. 2013;33(12):1048-1054.
25. Ray AL. Neuroplasticity, sensitization, and pain. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches: The American Academy Of Pain Medicine Textbook on Patient Management*. 2013:759-768.
26. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: An update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(12):1671-1683.
27. Wildes M, Bigand TL, Layton ME, Wilson M. Cannabis use and cognition in adults prescribed opioids for persistent pain. *Pain Management Nursing*. 2020;21(1):94-99.
28. Bendelow G. Chronic pain patients and the biomedical model of pain. *AMA Journal of Ethics*. 2013;15(5):455-459.
29. George E, Engel L. The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry*. 1980;137(5):535-544.
30. Melchert TP. *Foundations of professional psychology: The end of theoretical orientations and the emergence of the biopsychosocial approach*. Elsevier; 2011.

31. Miaskowski C, Blyth F, Nicosia F, et al. A biopsychosocial model of chronic pain for older adults. *Pain Medicine*. 2020;21(9):1793-1805.
32. Cheatle MD. Biopsychosocial approach to assessing and managing patients with chronic pain. *Medical Clinics*. 2016;100(1):43-53.
33. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097.
34. Seth B, de Gray L. Genesis of chronic pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016;17(9):431-435.
35. Datzman JN. *Pain, Attention, and Memory in the Biopsychosocial Model*, Stephen F. Austin State University; 2015.
36. Mescouto K, Olson RE, Hodges PW, Setchell J. A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: Time for a new approach? *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(13):3270-3284.