

**VALNOKTAMİD; NÖROPATİK AĞRININ HAFİFLETİLMESİ ÜZERİNE
ETKİNLİĞİ VE OLASI MEKANİZMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Dilara NEMUTLU

Eskişehir, 2016

**VALNOKTAMİD; NÖROPATİK AĞRININ HAFİFLETİLMESİ ÜZERİNE
ETKİNLİĞİ VE OLASI MEKANİZMALARI**

Dilara NEMUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran, 2016

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen AUBAP-1409S395 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Dilara NEMUTLU' nun "Valnoktamid; nöropatik ağrının hafifletilmesi üzerine etkinliği ve olası mekanizmaları" başlıklı tezi 21/06/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

Üye (Tez Danışmanı) : Yard. Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN
Üye : Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Üye : Prof. Dr. Kevser EROL



ÖZET

VALNOKTAMİD; NÖROPATİK AĞRININ HAFİFLETİLMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ VE OLASI MEKANİZMALARI

Dilara NEMUTLU

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran, 2016

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN)

Antidepresanlar ve antikonvülzanlar, nöropatik ağrının tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Valproik asidin amid türevi olan valnoktamid, ağrı tedavisinde kullanılma potansiyeli olduğu öngörülen antikonvülzanlardan biridir. Yapılan çalışmalarla anti-allodinik etkinliği kanıtlanan bu ilacın olası antihiperaljezik etkinliği ve etki mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır. Planlanan bu tez çalışmasında; 40, 70 ve 100 mg/kg (i.p.) valnoktamidin sıçanlarda kronik konstrüksiyon sinir hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde, dinamik plantar test ve plantar test (Hargreaves metodu) yöntemleri kullanılarak olası anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinliğin değerlendirilmesi ve bu etkinliklere, sırasıyla serotonerjik, noradrenerjik, opioidderjik ve GABAerjik sistemlerin olası katkılarının 1 mg/kg (i.p.) ketanserin, yohimbin, nalokson ve 0.5 mg/kg (i.p.) bikukulin kullanılarak aydınlatılması amaçlanmıştır. 70 ve 100 mg/kg valnoktamid, nöropati ile birlikte düşen mekanik ve termal eşikleri anlamlı şekilde ($P<0.01$, $P<0.001$) yükselterek sırasıyla anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinlik göstermiştir. Anti-allodinik etkinliğe serotonerjik, noradrenerjik ve opioidderjik sistemin katkısının sınırlı, GABAerjik sisteminkinin ise anlamlı ($P<0.001$) olduğu görülürken antihiperaljezik etkinliğe opioidderjik ve GABAerjik sistemin kısmen, serotonerjik ve noradrenerjik sistemin ise anlamlı ($P<0.01$, $P<0.05$) bir katkı sağladığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak ve VCD'nin yan etki profilinin de düşük olduğu göz önünde bulundurularak VCD'nin nöropatik ağrının hafifletilmesinde tek başına veya diğer etkili tedavilerle kombine olarak kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğunu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Valnoktamid, Nöropatik ağrı, Kronik konstrüksiyon hasarı.

ABSTRACT

VALNOCTAMIDE; THE EFFECT ON RELIEVING OF NEUROPATHIC PAIN and POSSIBLE MECHANISMS

Dilara NEMUTLU

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June, 2016

Supervisor: Asst. Prof. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

(Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Rana ARSLAN)

Antidepressants and anticonvulsants are recommended as first step treatment of neuropathic pain. Valnoctamide, an amide derivative of valproic acid, is one of the anticonvulsant agents that are predicted to be potential to use in management of pain. Even though the studies demonstrated the anti-allodynic effect of this drug, possible antihyperalgesic activity and mechanism of action has not yet been clarified. In this study, it is aimed to assess the possible anti-allodynic and antihyperalgesic effect of valnoctamide at the doses of 40, 70 and 100 mg/kg (i.p.) in neuropathic pain model induced by chronic constriction injury in rats, by using dynamic plantar test and plantar test (Hargreaves method), and to investigate that the possible role of serotonergic, noradrenergic, opioidergic and GABAergic mechanisms by pre-treatment with 1 mg/kg (i.p.) ketanserin, yohimbine, naloxone and 0.5 mg/kg (i.p.) bicuculline, respectively. 70 and 100 mg/kg valnoctamide significantly ($P<0.01$, $P<0.001$) increased the mechanical and thermal thresholds decreasing with the development of neuropathy and demonstrated anti-allodynic and antihyperalgesic activity. Limited contribution of serotonergic, noradrenergic and opioidergic systems and significant ($P<0.001$) contribution of GABAergic system to the anti-allodynic activity have been identified whereas limited contribution of opioidergic and GABAergic systems and significant ($P<0.01$, $P<0.05$) contribution of serotonergic and noradrenergic systems to the antihyperalgesic activity have been identified. On the basis of these results and considering that valnoctamide has safer side-effect profile, it is possible to say that valnoctamide is a potential agent that might be used alone or in combination with the other effective therapies in the alleviating of neuropathic pain.

Keywords: Valnoctamide, Neuropathic pain, Chronic constriction injury.

TEŞEKKÜR

Bir araştırmacı olmanın yanı sıra bir birey olarak da beni şekillendiren bu süreçte yanımda olup beni değerli hissettirdikleri için ve bilimsel veya bilimsel olmayan katkılarından dolayı için teşekkür etmek istediğim birkaç iyi insan var. Onlar olmasaydı bu süreç ağırlı bir ilerleyiş olmaktan öteye geçemezdi. Öncelikle bilimsel verilerin değerlendirilip çalışmanın son halini almasında yoğun emekleri olan, girişimlerimde beni daima cesaretlendiren ve yol gösteren sevgili danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e, iki yıl boyunca farklı başlıklar altında pek çok bilgi edinmeme yardımcı olan ve çeşitli kongrelerde değerli vakit geçirmemi sağlayan başta ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Rana ARSLAN olmak üzere Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e ve diğer tüm hocalarıma, ayrıca deneylerimi yaptığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalında görev yapan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma sağladıkları sıcak ortam ve yardımları için ve son olarak da Ecz. Duygu YEŞİM DİKMEN'e deneylerimin son aşamasına özenli katılımları için çok teşekkür ederim.

Elbetteki en büyük teşekkürü öğrenim hayatımın her aşamasında desteklerini ve güvenlerini yanımda hissettiğim, bana karşı her zaman büyük bir sabır ve anlayış gösteren aileme borçluyum. Annem Serpil NEMUTLU, babam Selahattin NEMUTLU ve çocukluğumdan beri hem arkadaşım hem yol göstericim olan ablam Dilek ŞAHİN'in yanı sıra, kendilerine ayırmam gereken zamandan feragat edip oyunlarına katılmak için sabırla işimi sonlandırmamı bekleyen küçük yeğenlerim Sena'ya ve Hüseyin'e, dostluğunun ve muhabbetinin ötesinde profesyonel yardımları için kuzenim N. Müge SELÇUK'a, uzun yıllardır canım her sıkıldığında veya her heyecanlandığımda anında bildirimlerle bana destek olan, sıkıntılarımı ve mutluluklarımı içten bir şekilde paylaşan dostlarım Büşra AVKİ, Hatice ÇOBAN, Nazire KASIM ve Seda SEÇKİN'e, Eskişehir'de geçirdiğim son senemde aynı evi ve aynı dertleri paylaştığımız ve birlikte radikal çözümler ürettiğimiz dostum G. Nurdan CAN'a ve Eskişehir'den ayrıldıktan sonra her yeniden gelişimde beni kendi kızları gibi karşılayan ailesine ve elbette, motivasyonum her düştüğünde beni yeniden kendime getiren, sürekli yanımda olup bana güven aşılayan, zor olan herşeyi benim için kolaylaştıran en yakın arkadaşım, meslektaşım, en mutlu anlarımın ve anılarımın ortağı Ömer Faruk SAMUR'a sonsuz teşekkür ederim.

Dilara NEMUTLU

21/06/2016

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Dilara NEMUTLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GÖRSELLER DİZİNİ	xiii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. KAYNAK BİLGİSİ	3
1.1. AĞRININ TARİHÇESİ	3
1.1.1. Ağrının Tarihçesi Üzerine Genel Bakış	3
1.1.2. Ağrı Teorileri	3
1.1.3. Ağrı Tedavisinin Tarihsel Süreci	6
1.2. AĞRININ EPİDEMİYOLOJİSİ	8
1.3. AĞRI FİZYOLOJİSİ	9
1.4. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI	12
1.4.1. Nöropatik Ağrı	13
1.4.1.1. Nöropatik ağrının epidemiyolojisi	14
1.4.1.2. Nöropatik ağrının klinik belirtileri ve risk faktörleri	14
1.4.1.3. Nöropatik ağrının patofizyolojisi	15
1.4.1.3.1. Nöropatik ağrının periferik mekanizmaları	16
<i>Primer afferent nosiseptörlerin sensitizasyonu</i>	16
<i>Ektopik deşarjlar</i>	17
<i>Nöropeptidlerin ekspresyonunda</i> <i>fenotipik değişme</i>	17
<i>Coupling</i>	17

1.4.1.3.2. Nöropatik ağrının santral mekanizmaları	17
<i>Spinal reorganizasyon</i>	18
<i>Dorsal boynuzdaki inhibitör sinapsların</i>	
<i>depresyonu (disinhibisyon)</i>	18
<i>Ektopik aktivite</i>	18
<i>Wind-up fenomeni</i>	18
<i>GDA nöronların aktivasyonu</i>	18
1.5. NOSİSEPTİF GİRDİNİN SİNAPTİK İLETİMİ	20
1.5.1. Ağrı Modülasyonunda Serotonerjik Sistemin Rolü	20
1.5.2. Ağrı Modülasyonunda Noradrenerjik Sistemin Rolü	21
1.5.3. Ağrı Modülasyonunda Opioiderjik Sistemin Rolü	22
1.5.4. Ağrı Modülasyonunda GABAerjik Sistemin Rolü	24
1.6. NÖROPATİK AĞRININ HAYVAN MODELLERİ	25
1.7. NÖROPATİK AĞRININ TEDAVİSİ	28
1.7.1. Nöropatik Ağrının Antikonvülzanlar ile Tedavisi	30
1.7.1.1. Valnoktamid	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. KULLANILAN KİMYASALLAR	34
2.2. KULLANILAN CİHAZLAR	34
2.3. DENEY HAYVANLARI	34
2.4. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI ve İLAÇ	
UYGULAMALARI	34
2.5. DENEYSEL YÖNTEMLER	35
2.5.1. Kronik Konstriksiyon Sinir Hasarı (KKH)'na Bağlı	
Nöropati Modelinin Oluşturulması	35
2.6. AĞRI EŞİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
2.6.1. Dinamik Plantar Test	36
2.6.2. Plantar Test (Hargreaves Metodu)	36
2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
3. BULGULAR	38
3.1. DENEYSEL NÖROPATİ GELİŞİMİ	38
3.2. ANTİ-ALLODİNİK AKTİVİTENİN	
DEĞERLENDİRİLMESİ	39

3.3. ANTİHİPERALJEZİK AKTİVİTENİN	
DEĞERLENDİRİLMESİ	39
3.4. ETKİ MEKANİZMASI DEĞERLENDİRMELERİ	40
3.4.1. DeneySEL Nöropati Gelişimi	40
3.4.2. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde	
Serotonerjik Sistemin Rolü	42
3.4.3. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde	
Noradrenerjik Sistemin Rolü	43
3.4.4. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde	
Opioiderjik Sistemin Rolü	44
3.4.5. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde	
GABAerjik Sistemin Rolü	45
4. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER	46
4.1. TARTIŞMA	46
4.2. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKÇA	54
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Nöropatik Ağrının Mekanizmaları, Semptomları ve Terapötik Girişimler için Olası Hedefler	15
Tablo 1.2. Çeşitli Nöropatik Ağrı Çeşitleri için Geliştirilmiş Farklı Deneysel Modeller	27
Tablo 3.1. Dinamik Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimi	38
Tablo 3.2. Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimi	38
Tablo 3.3. Etki Mekanizması Değerlendirmeleri için Oluşturulan Grupların Dinamik Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimleri	41
Tablo 3.4. Etki Mekanizması Değerlendirmeleri için Oluşturulan Grupların Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimleri	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Ağrı Sisteminin, Descartes'ın "Treatise Of Man" Kitabındaki Açıklaması Baz Alınarak Louis La Forge Tarafından Çizilmiş Görseli.....	4
Şekil 1.2. Melzack ve Wall Tarafından Önerilen Kapı-Kontrol Teorisinin Diyagramı	5
Şekil 1.3. Rexed Laminaları	6
Şekil 1.4. 16. yy. Trepanasyon Aletlerinin Örnekleri	7
Şekil 1.5. Rexed Laminaları ve Dorsal Boynuzda Primer Afferentlerin Sonlanması	10
Şekil 1.6. Çıkıcı ve İnici Ağrı Yolakları	11
Şekil 1.7. Ağrı Sürecinde Yer Alan Subkortikal ve Serebral Kortikal Yapılar	12
Şekil 1.8. Nöropatik Ağrının Patofizyolojik Mekanizmaları	19
Şekil 1.9. Periferik Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri	26
Şekil 1.10. Valnoktamid	31

Şekil 3.1. VCD'nin Anti-Allodinik Etkisinin Değerlendirilmesi	39
Şekil 3.2. VCD'nin Antihiperaljezik Etkisinin Değerlendirilmesi	40
Şekil 3.3. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde Serotonerjik Sistemin Rolü	42
Şekil 3.4. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde Noradrenerjik Sistemin Rolü	43
Şekil 3.5. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde Opioderjik Sistemin Rolü	44
Şekil 3.6. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde GABAerjik Sistemin Rolü	45

GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 1.1. Buz Adam Ötzi'nin Mumyılanmış Bedeninde Yer Alan Dekoratif Olmayan Çizgisel Karbon Dövmeleri	7
Görsel 2.1. Kronik Konstrüksiyon Sinir Hasarı (KKH) Modelinin Basamakları	36

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5- metil-4-izoksazolpropiyonik asit
BİK	: Bikukulin
KKH	: Kronik konstrüksiyon hasarı
DPN	: Diyabetik periferik nöropati
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
ED50	: Medyan etkin doz
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GDA	: Geniş Dinamik Alanlı
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Topluluğu
i.p.	: İntraperitoneal
KBZ	: Karbamazepin
KET	: Ketanserin
LC	: Locus koreleus
NA	: Noradrenalin
NLX	: Nalokson
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRM	: Nükleus Rafe Magnus
PAG	: Periaquaduktal gri
PHN	: Post-herpetik nevralji
RVM	: Rostral Ventral Medulla
SG	: Substantia gelatinosa
SSNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü

SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
TSA	: Trisiklik antidepresan
VCD	: Valnoksamid
VPA	: Valproik asit
YOH	: Yohimbin

GİRİŞ ve AMAÇ

Nöropatik ağrı, somatoduyusal sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalığın direkt sonucu olarak ortaya çıkan bir ağrı çeşididir [1]. Hastanın hayatını pek çok yönden olumsuz etkileyen bu ciddi ve sürekli rahatsızlığın tedavisinde hem farmakolojik hem non-farmakolojik yöntemler kullanılır [2]. Dünya Sağlık Örgütü, nöropatik ağrının basamaklı tedavisinde ilk sırayı antidepresanlara ve antikonvülzanlara vermektedir; ancak yan etki, tolerans gelişimi ve tolerabilite gibi çeşitli sorunlar nedeniyle yeni ilaç araştırma ve geliştirmeleri halen sürmektedir [3]. Nöropatik ağrının oluşumunda çeşitli periferik ve santral mekanizmaların yer aldığı bilinmektedir. Periferik mekanizmalar primer afferentlerde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak gelişirken santral mekanizmalar; dorsal boynuz nöronlarında plastisiteye, omurilik düzeyinde reorganizasyona, segmenter ve supraspinal ağrı inhibisyonunda disfonksiyona bağlıdır [4]. Nöropatik ağrının tedavisinde mekanizma bazlı tedavi yaklaşımlarının etkili bir analjezi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu yaklaşımlar genellikle serotonerjik, adrenerjik ve GABAerjik sistemi, nitrik oksit yolağını, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) glutamat reseptörlerini ve çeşitli iyon kanallarını hedef alır [5]. Farklı antikonvülzan ilaçların Na^+ , Ca^{++} kanal blokajı, gamma-aminobütirik asit (GABA) artışı, glutamat inhibisyonu ve/veya NMDA reseptör blokajı yaparak veya serotonerjik yolları kullanarak etki gösterdiği bilinmektedir [6, 7]. Bu bağlamda, antikonvülzan ajanların çok yönlü mekanizmalara sahip olmalarının yanında, epilepsinin ve nöropatik ağrının patofizyolojilerinin de benzer olmasından dolayı bu ajanların nöropatik ağrının ana belirtileri olan allodiniyi veya hiperaljeziyi hafifletebilmeleri güçlü bir olasılıktır. Valnoktamid (VCD), hayvanlarda ve insanlarda stereoselektif farmakokinetikler gösteren valproik asit (VPA)'in yapıcı benzer amidi olan valpromidin santral sinir sisteminde aktif yapısal izomeridir [8]. VCD, anksiyolitik ve antibipolar özellikleri bulunan antikonvülzan bir ilaçtır [9]. Ayrıca daha önce Winkler ve ark., yaptıkları bir çalışma (Winkler vd., 2005, s. 198-208) ile bu bileşiğin dinamik plantar testinde mekanik allodiniyi doza bağlı olarak geri döndürmede etkili olduğunu göstermiştir [10]. Fakat bu çalışmada, VCD'nin anti-hiperaljezik etkinliği değerlendirilmemiş ve etki mekanizmaları aydınlatılmamıştır. Halbuki mekanik allodini ve termal hiperaljezi birbirinden farklı kavramlardır ve mekanik ve termal uyarana karşı oluşan ağrılı uyaranların kullandıkları yollar, bu yollarda rol alan mekanizmalar, nosiseptörler ve iletimde görevli lifler farklılık göstermektedir [11]. Dolayısıyla anti-allodinik etkili bir bileşik anthiperaljezik etki göstermeyebilir ya da daha güçlü bir etki gösterebilir [12, 13]. İnsandaki nöropatik ağrının bazı yönlerini tetiklemek için çeşitli hayvan modelleri

geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan modellerden biri de siyatik sinire yapılan tek taraflı gevşek ligasyon sonucunda unilateral periferik mononöropati oluşturan kronik konstriksiyon sinir hasarı (KKH) modelidir [14; 15]. Bu model, insandaki kronik nöropatik ağrının allodini ve hiperaljezi gibi pek çok patofizyolojik özelliğini göstermektedir [15]. Nöropati ile birlikte mekanik ve termal uyarılara karşı düşen eşikleri değerlendirmek ve test edilen bileşiğin bu eşik değerlerine etkisini araştırmak için çeşitli test cihazları geliştirilmiştir. Bunlardan mekanik uyarana karşı cevabı değerlendiren “dinamik plantar (Von Frey)” ve termal uyarana karşı cevabı değerlendiren “plantar (Hargreaves)” testleri nöropatik ağrı ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu bilgilerden hareketle; bu tez çalışmasında, sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanan 40, 70 ve 100 mg/kg VCD'nin, KKH modeli ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinliklerinin, sırasıyla dinamik plantar aesteziyometre ve plantar test aparatı kullanılarak değerlendirilmesi, elde edilen bulguların referans ilaç olarak kullanılan 32 mg/kg (i.p.) karbamazepin (KBZ) ile karşılaştırılarak yorumlanması ve VCD'nin indüklediği anti-allodinik ve antihiperaljezik aktiviteye serotonerjik, noradrenerjik, opioidderjik ve GABAerjik sistemlerin katkısının sırasıyla serotonin 5HT_{2A/2C} reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg, i.p.), α_2 -adrenerjik reseptör antanogisti yohimbin (1 mg/kg, i.p.), non-selektif opioidderjik reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, i.p.) ve GABA_A reseptör antagonisti bikukulin (0.5 mg/kg, i.p.) kullanılarak araştırılması amaçlanmaktadır.

1. KAYNAK BİLGİSİ

1.1. AĞRININ TARİHÇESİ

1.1.1. Ağrının Tarihçesi Üzerine Genel Bakış

İngilizce’de ‘pain’ olarak bilinen ağrı kelimesinin kökeni latince ‘ceza’ anlamına gelen ‘poena’ kelimesidir ve genellikle fiziksel ağrıyı ifade etmekte kullanılır [16]. Günümüzde ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Topluluğu-IASP (International Association for the Study of Pain) tarafından ‘var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duysal ve emosyonel bir deneyim’ olarak tanımlanır [1]. Günümüze kadar yapılan farklı tanımlarla anlaşılma çalışılan ağrı kavramı, bilimin asla tanık olunmamış ama üzerinde sonsuz spekülasyonlar yapılan koca ayak efsanesidir [16]. Tarihsel sürecine bakıldığında, ağrının biyolojik anlamı üzerine iki ters görüş göze çarpar. Bir görüş; ağrının görme ya da duyma gibi bir duyu, yaklaşan tehlikelere karşı kişiyi uyaran, beyne hasara ilişkin doğru bilgileri ileten ve iyileşmeye yardım eden duysal repertuarın bir parçası olduğunu ileri sürer. Aristoteles’in öne sürdüğü karşıt görüşe göre ise acı (ağrı) ve onun zıttı olan haz bir duyu değil, ruhun bir ıstırapıdır, yani her duysal deneyimi duygusal hislerle nitelemek ve verilen uyarıya, pozitif ya da negatif, güçlü bir dürtü sağlamaktır [17]. Aydınlanma çağının ardından 17. yy’da Descartes, zihin-beden ayrımının kanıtlarıyla geldiğinde ağrı duygusal ve sosyal boyutlarını almaya başlamıştır [16]. Ağrı üzerine bilimsel çalışmalar başladıktan sonra ağrı ile ilişkili çeşitli teoriler ortaya atılmış ve bu teoriler çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açmıştır [18].

1.1.2. Ağrı Teorileri

Ağrı algısını açıklayabilmek için “özgünlük” teorisinden “kapı kontrol” teorisine kadar uzun bir süreç yaşanmıştır. Özgünlük teorisi, periferik ve santral sinir sisteminde spesifik olarak ağrı ile ilişkili bilgiyi işlemeye adanmış elemanların olduğunu ileri sürer [17]. Descartes, insanlarda somatoduysal yolu detaylı olarak tanımlamış ve bu teoriyi en iyi özetlemiş olan ilk batılı filozoftur (Bkz. Şekil 1.1). Descartes’in teorisinin gelişmesinde esas olan, hem duysal hem motor bilgiyi taşıyan içi boş tübüller olarak algılanan sinirleri açıklamasıdır [19].



Şekil 1.1. Ağrı Sisteminin Descartes'ın "Treatise Of Man" Kitabındaki Açıklaması Baz Alınarak Louis La Forge Tarafından Çizilmiş Görseli.

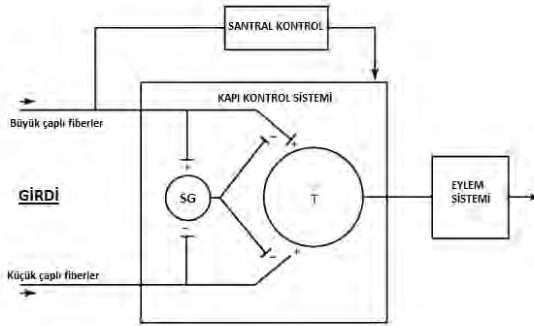
Kaynak: Moayedi and Davis, 2013, s. 7

Eğer ateş (A) ayağın (B) yakınına gelirse, bu ateşin çok hızlı hareket eden ufak partikülleri, ayakta dokundukları noktaları hareket ettirecek güce sahip olur ve bu yolla cilt noktalarına bağlı ince lifleri (C) çekerek bu ipliklerin son bulduğu porları (d, e) açar. Porun açılması zile bağlı bir ipin çekilmesine benzer. Açılan por "can ruhları (animal spirit)"nın kaviteden (F) fibrile doğru akmasına izin verir. Bu durum, vücudu korumak adına bir takım kasları aktive eder ve ayağı ateşten çekmek, gözü ve başı ateşin geldiği yöne çevirmek ve elleri korunma amaçlı kullanarak vücudun postürünü değiştirmek gibi hareketlere neden olur.

Özgünlük teorisine dair yapılan çalışmalar Dekartçı ağrı iletimi anlayışını modern tıp ve fizyolojiye ilerletmiş olsa da 19. yy'da özgünlük teorisini tam olarak geliştiren ve ağrının dokunmaktan bağımsız, kendi duyuşal aparatı olan spesifik bir his olduğu ortaya koyan Schiff (1858) ve Von Frey (1894) olmuştur [20]. Von Frey; insan cildinde soğuk, sıcak, ağrı ve dokunma hislerini algılayan çok sayıda duyuşal 'nokta' olduğunu ileri sürmüş ve serbest sinir uçlarının spesifik ağrı reseptörleri olduğunu ve bu reseptörlerin sinyallerini beyne ileten spesifik bir ağrı yolağı olduğunu ortaya koymuştur [17, 19]. Daha sonra araştırmacılar bu bilgiler ışığında; spesifik ağrı reseptörlerini, spesifik periferik sinir liflerini, reseptörlerden omurilik ve beyne giden ağrı yollarını, talamusta ve kortekste spesifik ağrı merkezlerini göstermiştir [21]. "Yoğunluk-sumasyon teorisi", her uyarının eğer yeterince güçlüyse ağrı oluşturabileceğini ve uyarı yoğunluğu ile santral sumasyonun, ağrının önemli belirleyicileri olduğunu öne süren Goldscheider (1898) tarafından detaylandırılmıştır. 20. yy'ın ortalarında Sinclair (1955) ve Weddell (1955) tüm sinir sonlanmalarının benzer olduğunu ve onların deşarjlarının uzamsal ve zamansal paternlerinin non-spesifik nosiseptörlerin yoğun stimülasyonu ile meydana geldiğini öne süren "periferik patern teorisini" ortaya atmıştır. Aynı yıllarda, Strong'un (1895) ağrının hem ağırlı uyarana hem de psişik bir reaksiyona dayalı bir deneyim olduğunu ileri süren

dualite kavramı, Hardy ve ekibi tarafından (1952) ağrının dördüncü teorisi olarak yeniden tanıtılmıştır. Golscheider'in yoğunluk-sumasyon teorisinin detaylandırılması, Noordenbos'u (1959) "duyusal etkileşim teorisi"ni ileri sürmeye yönlendirmiştir [20]. Noordenbos, ağrı iletiminin birebir sinaptik iletim sistemi olmadığını, aksine sinapslar arasında kompleks etkileşimlerle birlikte bir multisinaptik modifikasyon sürecini kapsadığını ortaya koymuştur [22]. Bu teori, Melzack ve Wall'un (1965), ağrının hem fizyolojik hem psikolojik komponentini birlikte açıklayabilen "kapı kontrol" teorisi üzerindeki özgün çalışmalarına zemin hazırlamıştır [22, 23].

Melzack ve Wall'un kapı kontrol teorisi, ağrının substantia gelatinosa (SG), dorsal kolon lifleri ve bilgiyi omurilikten beyne taşıyan iletim/transmisyon hücreleri (T hücreleri) arasındaki etkileşim ile açıklanabileceğini ileri sürmüştür. Bu teoriye göre ağrı ile ilgili mesajlar, beyne iletilmeden önce, beyne iletilmelerine izin verilip verilmeyeceklerini kontrol eden kapılarla karşılaşır (Bkz. Şekil 1.2) [24, 25].



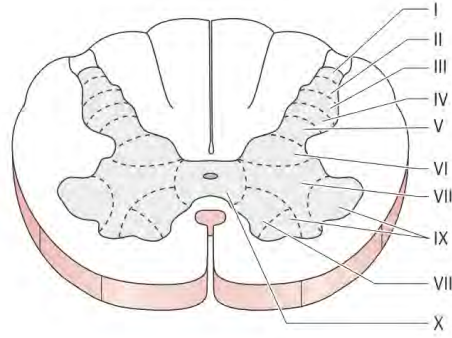
Şekil 1.2. Melzack ve Wall Tarafından Önerilen Kapı-Kontrol Teorisinin Diyagramı.

SG: Substantia gelatinosa, T: Transmisyon hücreleri.

Kaynak: Calvino and Grilo, 2006, s. 12

Ağrıyı ileten liflerin akson kollateralleri dorsal boynuza girer ve Rexed laminaları olarak bilinen laminalarda yer alan nöronlarda sinaps yapar (Bkz. Şekil 1.3) [26, 27]. Burada önemli olan laminalar II., III. ve V. laminalardır. II. ve III. laminalardaki küçük hücreler, SG'yi oluşturur ve vücuttan gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanır. Bu hücreler V. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle eder. Bunu da V. laminada bulunan ve duyusal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan T hücrelerini frenleyerek yapar [28]. SG hücreleri, periferik liflerden santral hücrelere giden sinir impulslarının sinaptik iletimini modüle eden kapı kontrol sistemi olarak işlev görür [24]. Hem küçük lifler (ağrı

lifleri) hem de geniş çaplı lifler (dokunma, baskı ve diğer deri duyuları için normal lifler) bilgiyi T hücrelerine veya duyuusal bilginin iletimini engelleyen inhibitör nöronlara (SG hücrelerine) taşır [19]. Kalın lifler, SG hücrelerini (inhibitör nöronları) uyarak iletimi inhibe eder (kapıyı kapatır), ince lifler ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırır (kapıyı açar) [29].



Şekil 1.3. Rexed Laminaları

Kaynak: Patestas and Gartner, 2006, s. 61

1.1.3. Ağrı Tedavisinin Tarihsel Süreci

Çeşitli dini inanışlara bakıldığında ağrının ilahi bir cezalandırma, kişisel davranışların bir sonucu ya da bir çeşit test olduğuna dair fikirler yer almakta ve kabullenişin ağrının üstesinden gelmede temel kavram olduğu görülmektedir [30, 31]. Ağrının tedavisine yönelik yaklaşımlar ele alındığında, tarih öncesi dönemlerde ağrı tedavisine yönelik girişimlerin, ağrıyan bölgeleri dere ya da göl suyuna daldırmak ya da sıcak, soğuk veya basınç uygulaması gibi içgüdüsel davranışlar olduğu görülmektedir [32, 33]. Ağrının kötü ruhlar gibi bazı dış güçler tarafından meydana getirildiğine dair inanışlar, trepanasyon gibi, negatif güçlerin çıkışına izin verecek bir vücut boşluğunun açılmasına dayanan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Bkz. Şekil 1.4) [33, 34].



Şekil 1.4. 16. yy. Trepanasyon Aletlerinin Örnekleri

Kaynak: <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/techniques/trephination>, (Erişim Tarihi: 02.04.2016)

Ayrıca günümüzde ağrı tedavisinin en etkili kaynağını teşkil eden afyon gibi doğal ağrı kesici bitkilerin kullanıldığı da bilinmektedir [30, 33]. 1991 yılında İtalyan Alpleri'nde bulunan ve en az 5300 yıl önce yaşamış olduğu düşünülen Buz Adam Ötzi'nin mumyalanmış bedeninde dekoratif olmayan pek çok çizgisel karbon dövmelerinin olduğu dikkat çekmiştir (Bkz. Görsel 1.1). Bu "tıbbi" dövmelerin, Ötzi'nin kas-iskelet sisteminde kronik ağrı bölgelerinin varlığı ve konumu için delil olabileceği iddia edilmekte ve ağrı için akupunktur-benzeri bir tedavi amaçlı yapılmış olabileceği düşünülmektedir [35, 36].



Görsel 1.1. Buz Adam Ötzi'nin Mumyalanmış Bedeninde Yer Alan Dekoratif Olmayan Çizgisel Karbon Dövmeleri

Kaynak: <http://www.iceman.it/en/tattoos>, (Erişim Tarihi: 05.04.2016)

Antik Mısır'da ve daha sonra Yunan ve Romalılarda ağrının bazı tipleri, elektrik şoku üretebilen elektrik balıklarıyla rahatlatılmaktaydı. Bu mekanizma günümüzde kullanılan transkütan elektriksel sinir stimülasyonu, perkütan elektriksel sinir stimülasyonu ve omurilik stimülasyonu ile benzerdir [37]. Antik Çin tıbbında ‘yin ve yang’ denilen, doğadaki olayları birbirine dönüşebilen karşıtlıkların dengesi ile açıklayan felsefe, vücuttaki denge bozulursa hastalıkların meydana geleceğini söyler [38]. Günümüzde akupunktur olarak bilinen yaklaşım, bu dengeyi sağlamak için belirlenmiş özel noktalara (meridyenlere) iğne batırmak suretiyle yapılır [38,39].

Ağrı tedavisinde dönüm noktası, morfin ve asetilsalisilik asidin keşfi olmuştur. Antik çağlarda ‘joy plant’ (keyif bitkisi) olarak adlandırılan haşhaş (papaver somniferum)'ta, bulunan afyondan 1803 yılında Friedrich Serturmer tarafından morfin ekstrakte edilmiş ve opioid analjeziklerin keşfinin önü açılmıştır [40]. Salisilik asit ise antik çağlardan beri söğüt ve kavak ağaçlarının kabuk ve yaprakları aracılığıyla ağrı, ateş ve inflamasyonun tedavisinde kullanılmaktadır [41]. İlk defa 1852 yılında German Gerland tarafından asetilsalisilik asit sentezlenmiş ve Witthauer ve Wohlgemuth tarafından asetilsalisilik asitin (asprinin) ağrı ve romatik ateş üzerine yararlı etkileri açıklanmış, 1971 yılında ise J. Vane tarafından etki mekanizması aydınlatılmıştır [41, 42].

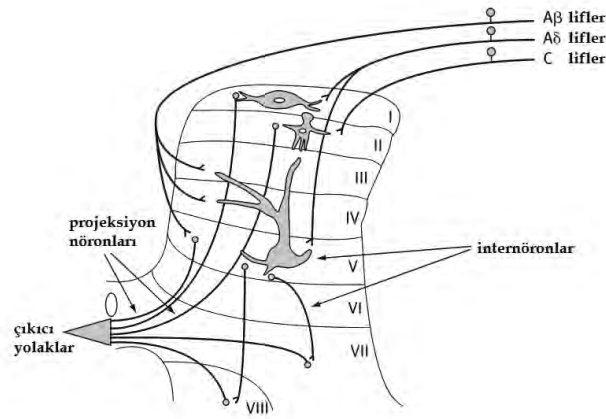
1.2. AĞRININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Her birey, yaşamının belirli dönemlerinde bir doku hasarı ile ilişkili olarak veya herhangi bir patolojik neden olmaksızın ağrıyı deneyimler. Ağrı, günlük tıp pratiğinde insanları hekime başvurmaya yöneltten ve sağlık hizmetlerinde yüklü masraflara yol açan en yaygın şikayettir [43]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dünya genelinde yetişkin popülasyonunun her yıl yaklaşık % 20'sinin kronik ağrıdan muzdarip olduğunu ve % 10'una da, yaklaşık 60 milyon insan, kronik ağrı teşhisi konulduğunu ortaya koyar [44, 45]. Hatta bu oran ülkelere ve bölgelere göre % 55'lere çıkabilir [46]. Türkiye'de ağrı prevalansının belirlenmesine yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır. Erdine vd., (2001, s. 22-30) yaptıkları çalışmada, Türkiye'deki erişkinlerin ağrı prevalansının % 63.7 olduğunu ve bu ağrıların % 76.6'sının kronik ağrılar olduğunu belirlemiştir [47]. Türkiye'de baş, sırt, alt ekstremiteler ve abdomen ağrıları için prevalanslar sırasıyla % 34.4, % 14.1, % 12.0 ve % 10.9'dur [48].

1.3. AĞRI FİZYOLOJİSİ

Ağrının fizyolojik bileşeni, eksternal ağrılı uyarana cevap olarak oluşturulan nöral sinyallerin transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve algı süreçlerini kapsayan nosisepsiyon terimi ile açıklanır [49,50]. Nosisepsiyon, ağrılı uyarının sinir sistemi tarafından kodlanması sürecidir [51]. Nosiseptif bilgi, organizmanın bütünlüğüne zarar verebilecek bir uyarının uygulanmasıyla algılanır ve yalnızca, nosiseptörler olarak adlandırılan özelleşmiş, serbest, çıplak sinir uçlarıyla algılanır ve yine bu nosiseptörler aracılığıyla elektrik impulslarına kodlanır [50, 51, 52]. Bu kodlanma sürecine transdüksiyon denir [52]. Transmisyon süreci ise nosiseptif bilginin periferden santral sinir sistemine, yani vücuttan beyne iletilme sürecidir [52, 53]. Transmisyon süreci, ağrılı uyarının dokuda hasar meydana getirerek prostanoidler, serotonin, sitokinler, histamin ve bradikinin gibi endojen inflamatuvar kimyasal yan ürünlerin salıverilmesine yol açmasıyla başlar. Bu kimyasal maddeler, subjektif olarak farklı ağrılı girdileri alan periferik nosiseptörleri aktive eder [54]. Duyusal bilgiler omuriliğe, hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonu (DRG)'nda bulunan üç ana primer afferentle ulaşır. Bu primer afferent nöronlar çaplarına, miyelinizasyon seviyelerine ve iletim hızlarına göre sınıflandırılır [55]. En geniş çaplı afferent lifler en çok hafif dokunma, titreşim veya hareketli uyarıya cevap veren A β lifleridir; bunlar başlıca deriyi innerve eden sinirlerde bulunur ve iletim hızları oldukça yüksektir (saniyede 35 m-75 m) [55, 56]. Normalde bu lifler non-nosiseptif girdilerin iletiminde rol oynar ve bu nedenle bu liflerin aktivitesi ağrı oluşturmaz aksine, A β liflerin stimülasyonu, SG'deki nosiseptif girdileri inhibe eden inhibitör internöronları devreye sokar [56]. Diğer iki sınıf primer afferent ise küçük çaplı, miyelinsiz C lifler ve daha büyük çaplı, miyelinli A-delta (A δ) lifleridir. Bu lifler derideki ve derin somatik ve viseral yapılardaki sinirlerde bulunur. Pek çok A δ ve C lifi yalnızca ağrılı uyarılara cevap verdiği için bu lifler ağrı reseptörleri olarak tanımlanır [55]. A δ lifler hem mekanik hem kimyasal uyarıya yanıt veren, ancak sıcaklık eşiği nispeten daha yüksek olan yüksek-eşikli mekanik nosiseptörler ve çok daha düşük termal eşikle birlikte çok yüksek mekanik eşiği olan nosiseptörler olarak iki ana gruba ayrılır [57]. Bu lifler keskin, lokalize, iğne gibi batan ağrının algılanmasında rol alır [58]. C lifler ise çoğunlukla termal, mekanik ve kimyasal uyarılara cevap veren polimodal nosiseptörlerdir [53, 56]. Bu lifler uzun süreli, hafif ve yaygın ağrının algılanmasında rol alır [58]. Primer afferent aksonlar diğer primer somatoduyusal nöronlar gibi psödonipolar yapıdadır ve omuriliğe santral projeksiyon yapan ve dokuları innerve

etmek için periferik projeksiyon yapan iki dalı vardır [55, 59]. Primer afferent liflerin santral projeksiyon yaptığı omurilik dorsal boynuz, daha önce bahsedildiği gibi laminalara ayrılmıştır ve farklı tip nosiseptörler farklı laminalara projeksiyon yapmaktadır. Örneğin A δ nosiseptörleri yüzeysel lamina I'ın yanı sıra daha derinde bulunan lamina V'e projekte olurken C nosiseptörler daha çok lamina I ve II'ye projekte olmaktadır. Lamina III ve IV nöronları ise genellikle A β lifleri tarafından iletilen zararsız uyarılara cevap veren niteliktedir (Bkz. Şekil 1.5) [57].

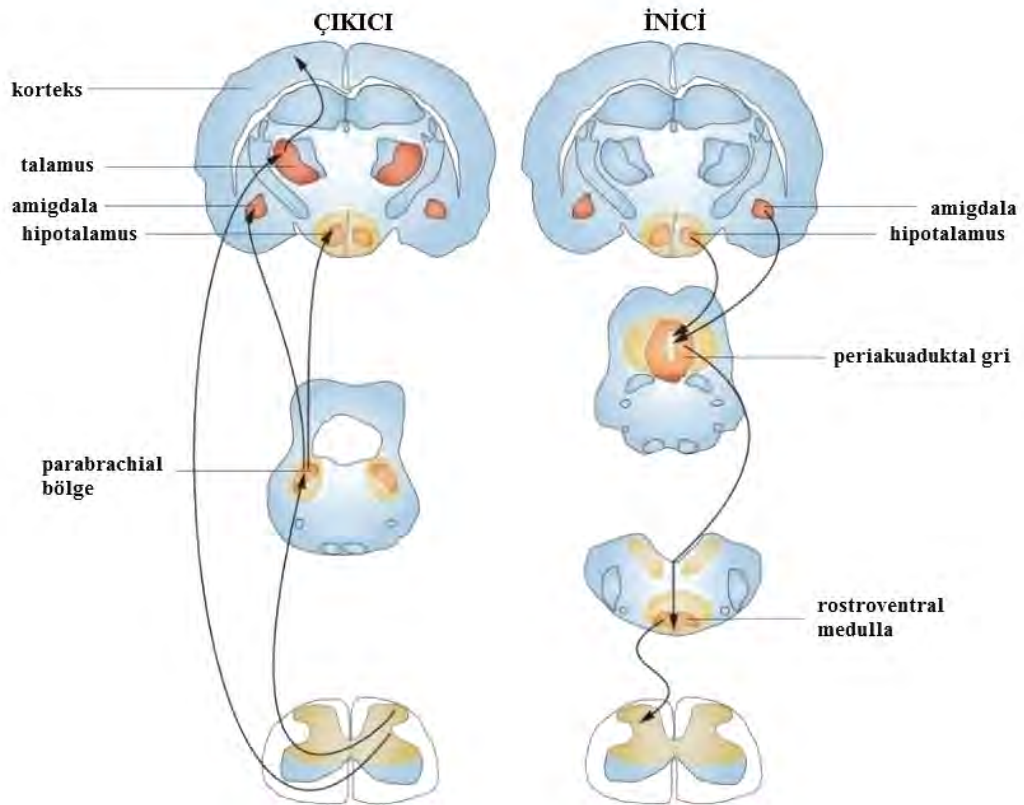


Şekil 1.5. *Rexed Laminaları ve Dorsal Boynuzda Primer Afferentlerin Sonlanması*

Kaynak: Serpell, 2008, s. 12

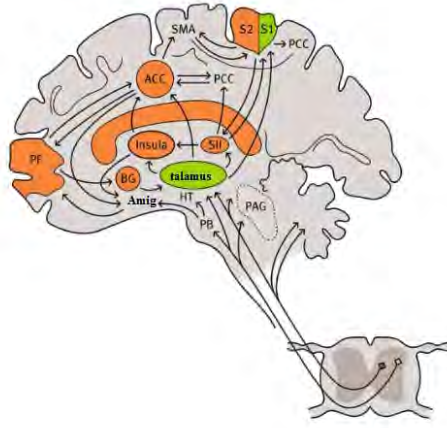
Uyarıldıkları zaman, A δ ve C lifleri omurilik dorsal boynuzda bahsedilen laminalarda bulunan sekonder nöronlarla sinaps yapar [56]. Bu nöronlar; yalnızca nosiseptif uyarıya cevap veren nosiseptif spesifik nöronlar, ağrısız uyarana cevap veren düşük eşikli nöronlar ve hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden gelen uyarılara yanıt veren geniş dinamik alanlı (GDA) nöronlar olarak üç sınıfa ayrılır [3, 56, 60]. İkinci sıra nöronlar, spinotalamik ve spinoretiküler yollara çıkmadan önce omurilik dorsal boynuzda kontralateral tarafa çaprazlama yapar ve çıkıcı yollar aracılığıyla talamusu innerve eder ve talamus da aldığı bu sinyalleri, farkına vardığımız ve deneyimlediğimiz kompleks hislere yorumlayan serebral kortekse gönderir [3, 52, 58]. Modülasyon, omurilik dorsal boynuzdaki, beyin sapındaki ve orta beynin daha üst merkezlerindeki ağrı-baskılayıcı mekanizmaları işaret eden bir süreçtir [61]. Dorsal boynuz, periferik ve santral sinir sistemleri arasındaki ana arayüzdür ve pek çok fizyolojik

modülasyon burada gerçekleşmektedir. Dorsal boynuzda gerçekleşen modülasyonda dört ana mekanizma vardır. Bunlar; endojen opioidler, segmental inhibisyon, kapı kontrol ve inisi inhibisyon mekanizmalarıdır [3]. Son olarak; nosiseptif bilginin duygusal durumla veya geçmiş deneyimlerle ilişkili olarak kişisel yorumlaması, ağrının algılanması olarak açıklanır. Pek çok psikolojik, nörofizyolojik ve psikofiziksel faktör, ağrının algılanmasını ve dolayısıyla tedavinin etkinliğini etkileyebilir [52]. Şekil 1.5'te inisi ve çıkıcı ağrı yolları, Şekil 1.6'da ise ağrı sürecinde yer alan subkortikal ve serebral kortikal yapılar özetlenmiştir [3, 62].



Şekil 1.6. Çıkıcı ve İnisi Ağrı Yolları

Kaynak: Bradl vd., 2014, s. 529 - 536



Şekil 1.7. Ağrı Sürecinde Yer Alan Subkortikal ve Serebral Kortikal Yapılar

Kaynak: Serpell, 2008, s. 16.

Ağrının algılanması, çıkıcı modülasyonunun yanı sıra üst merkezlerden inisiyatif kontrolün modülasyonunu da kapsar. Bu kontrol; korteks, talamus ve beyinsapı (PAG, rafe nükleusu, LC/SC) seviyesinden köken alan yollar aracılığıyla ortaya çıkar [63]. Ağrının duyuşal-diskriminatif ve afektif-motivasyonel bileşenleri farklı nöral yapılar tarafından sürdürülür. Somatoduyuşal talamus, primer somatoduyuşal korteks (S1) ve sekonder somatoduyuşal korteks (S2); uyarı lokasyonu, yoğunluk ve devam süresi gibi duyuşal-diskriminatif bileşenlerle; medyal talamus, prefrontal korteks, amigdala, hipokampus, insula, ve ACC gibi yapılar; duyuşal reaksiyonları bildiren afektif-motivasyonel bileşenlerle ilişkilidir. Beynin bu bölgeleri arasındaki etkileşimler inisiyatif modülatör sistemle etkileşim aracılığıyla ağrı deneyimi ve algısında değişiklik meydana getirebilir [64]. ACC: Ön singülat korteks, Amig: Amigdala, BG: Bazal ganglia, HT: Hipotalamus, LC/SC: Lokus koreleus/subkoreleus, PAG: Periaquaduktal gri madde, PB: Parabrachial nükleus, PCC: Arka singülat korteks, PF: Prefrontal korteks, PPC: Arka parietal korteks, S1: Primer somatoduyuşal korteks, S2: Sekonder somatoduyuşal korteks, SMA: Tamamlayıcı Motor Alanı.

1.4. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı; süresine göre (akut, kronik), patofizyolojik mekanizmalarına göre (fizyolojik, nosiseptif, nöropatik) ve klinik kaynağına göre (cerrahi sonrası, malignite ile ilişkili, nöropatik, dejeneratif) çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir [61]. Keskin, batıcı, elektrik ağrısı gibi de isimlendirilen akut ağrı, travmatik doku hasarını izler, aniden başlar ve iyileşme süreci boyunca geriler [61, 65, 66]. Yavaş, yanıcı, sızlayıcı, zonklayıcı, bulantılı ağrı gibi de adlandırılan kronik ağrı ise beklenen iyileşme periyodunun ötesinde, 3-6 aydan uzun süren rahatsızlıkla tanımlanır ve genellikle bir doku yıkımı ile birlikte [61, 65, 66].

Nosiseptif ağrı, periferik sinirlerin travma, yanık veya iskemi gibi ağrılı uyaran ile direkt uyarılması sonucu meydana gelir [67]. Nosiseptif ağrının, vücutta lokalize olduğu yerlere göre somatik, viseral ve nöropatik ağrı olmak üzere üç ana tipi vardır. Somatik ağrı, deride veya iskelet-kas sistemi gibi daha derin dokularda bulunan nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu meydana gelir ve keskin, ezici ve göz yaşartıcı karakterdedir [58, 61]. Viseral ağrı, iç organlardaki reseptörlerin aktivasyonu ile meydana gelir ve organların veya viseranın gerilmesi, kompresyonu veya genişlemesinden kaynaklanır [58]. Somatik ağrının aksine zayıf lokalizedir, kramplı veya sancılı bir şekilde hissedilir [61]. Nöropatik ağrı ise periferik ve santral sinir sistemindeki ağrı algılama sisteminde hasar, hastalık veya cerrahi zarar sonucu meydana gelir [67]. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrı yapabilir (allodini), uyarıya yanıt hem sürekli hem de amplitüd bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Nöropatik ağrı, opioid ilaçlara ve nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı mononöropati, şimşek çakar gibi nevraljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı (örneğin fantom ağrıları) nöropatik ağrı çeşitleridir [60].

1.4.1. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, 1994 yılından beri IASP tarafından “sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlanmaktaydı ancak 2008 yılında IASP, nöropatik ağrının “somatoduyusal sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalığın direkt sonucu olarak ortaya çıkan ağrı” şeklinde tanımlanmasını uygun görmüştür [1, 68]. Disfonksiyonel ya da hasarlı hale gelen sinir lifleri, sinir sistemindeki diğer ağrı-işleme merkezlerine yanlış sinyaller gönderir, hatta bazı sinirler herhangi bir doku hasarı olmaması rağmen beyne ağrı sinyalleri göndermeye devam eder [3]. Nöropatik ağrıya yol açan etkenleri dört ana büyük sınıfta toplamak mümkündür: Periferik sinir lezyonları (travmatik, iskemik, inflamatuvar), periferik jeneralize polinöropatiler (toksik, metabolik, kalıtsal veya inflamatuvar), santral sinir sistemi lezyonları ve kompleks nöropatik rahatsızlıklar [69]. Nöropatik ağrı, yukarıda bahsedilen nedenler aracılığıyla direkt olarak meydana gelebileceği gibi (örneğin; ekstremité amputasyonu, periferik sinir hasarı, omurilik hasarı, sinir kompresyonu, multipl skleroz veya sinir tümörü), sekonder olarak da meydana gelebilir (örneğin; alkolizm, diyabet veya infeksiyonlar). Bazı kanserler sinire sızıp sinirin yapısında ve atışleme

özelliklerinde hasar meydana getirebilir. Sinir sisteminin kimyasal hasarı da nöropatik ağrıya yol açabilir ve kemoterapi, radyasyon terapisi veya cerrahi gibi kanser tedavilerinin bir sonucu olarak meydana gelebilir [3].

1.4.1.1. Nöropatik ağrının epidemiyolojisi

Yapılan son çalışmalar, genel popülasyonda nöropatik ağrı prevalansının % 5-8 olduğunu göstermektedir [70]. Bunun dışında; uzun süreli diyabeti olan hastalarda nöropatik ağrı prevalansının % 11-24 olduğu, zonası olan hastaların % 15-22'sinde post-herpetik nevralji (PHN) geliştiği bildirilmiştir [71]. Kanserli hastalarda ise nöropatik ağrı prevalansının % 19-39.1 arasında değiştiği tahmin edilmektedir [72]. Hecke vd., (2014, s. 654-662) yapmış oldukları sistematik gözden geçirmede, nöropatik karakteristik gösteren kronik ağrının genel popülasyonda prevalansının % 3-17, spesifik bir durumla ilişkili nöropatik ağrı prevalansının ise PHN için 3.9-42.0/100.000 kişi-yıl, trigeminal nevralji için 12.6-28.9/100,000 kişi-yıl, ağrılı diyabetik periferik nöropati (DPN) için 15.3-72.3/100.000 kişi-yıl ve glossofaringeal nevralji için 0.2-0.4/100.000 kişi-yıl olduğunu belirtmiştir [73]. Türkiye'de ise Erbaş vd., (2011, s. 51-55) yaptıkları çok merkezli, kesitsel bir çalışmada, diyabetik hasta popülasyonunda nöropatik ağrı prevalansını %14 olarak bildirmiştir [74].

1.4.1.2. Nöropatik ağrının klinik belirtileri ve risk faktörleri

Hastalar,, nöropatik ağrıyı çoğunlukla yanıcı, bıçak gibi saplanıcı, iğneleyici, karıncalanma hissi veren, kesik kesik zonklayan ağrı şeklinde tanımlar [75-77]. Spontan (uyarıdan bağımsız) veya çeşitli uyarıcılara cevap olarak indüklenmiş olabilir [77]. Nöropatik ağrı, allodini ve hiperaljezi ile karakterizedir. Allodini, normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarıya bağlı olarak gelişen ağrıdır (zararsız dokunma ile uyarılırsa mekanik allodini, soğuma ile uyarılırsa soğuk allodini denir). Hiperaljezi, normalde ağrılı olan uyarıya artmış cevaptır ve genellikle ısı stimülasyonu ile uyarılır. Ağrının yanı sıra spontan parestezi ve disestezi (uyuşukluk, kaşınma ve karıncalanma gibi hoş olmayan anormal hisler) de yaygın olarak görülür [76].

Popülasyon çalışmalarında nöropatik ağrı ile ilişkili risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum ve kırsal kesimlerde yaşama olarak belirlenmiştir [78].

1.4.1.3. Nöropatik ağrının patofizyolojisi

Nöropatik ağrının başlamasında ve devamında çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar yer alır. Bunlar periferik ve santral mekanizmalar olarak gruplandırılır. Periferik mekanizmalar; primer afferent nöronlarda değişikliklere bağlı olarak gelişirken santral mekanizmalar; dorsal boynuz nöronlarında plastisiteye, omurilik düzeyinde reorganizasyona, segmenter ve supraspinal ağrı inhibisyonunda disfonksiyona bağlıdır [79]. Bu mekanizmaların pek çoğu hastalığın nedenine bağlı olarak değişmez, aynı mekanizma farklı hastalıklarda görülebilir. Farklı ağrı mekanizmaları için farklı tedavi rejimlerine gerek duyulduğundan ancak mekanizma bazlı tedavi yaklaşımları etkili bir analjezi sağlayabilir (Bkz. Tablo 1.1) [69, 80].

Tablo 1.1. Nöropatik Ağrının Mekanizmaları, Semptomları ve Terapötik Girişimler için Olası Hedefler

SEMPTOM	MEKANİZMA	HEDEFLER
Spontan ağrı (Zonklama)	Ektopik impuls üretimi	Na ⁺ kanalları
Spontan ağrı (Süregiden)	Periferik nosiseptör sensitizasyonu Sinirlerde inflamasyon Sitokin salıverilmesi	Sitokinler
	Santral dorsal boynuz hipereksitabilitesi Spinal seviyede santral sensitizasyon Devamlı C-girdisi aracılı artmış sinaptik iletim C-lif girdisi amplifikasyonu Aβ girdisinin kapılanması (mekanik dinamik hiperaljezi) Aδ girdisinin kapılanması (mekanik noktasal hiperaljezi)	Presinaptik: μ-reseptörler Ca ⁺⁺ kanalları Post-sinaptik: NMDA reseptörleri NK1 reseptörleri Na ⁺ kanalları İntraselüler kaskadlar
	GABA _A erjik	GABA _B reseptörleri μ-reseptörleri
	Supraspinal inisi modülasyonda değişiklikler İnhibitör kontrol (NA ve 5-HT azalması)	α ₂ reseptörler ve 5-HT reseptörler
Sıcak allodini	Sıcağa karşı azalmış aktivasyon eşiği	TRPV1 reseptörü
Soğuk allodini	Soğuk	TRPM8 reseptörü
Statik mekanik allodini	Mekanik uyaran	ASIC reseptörleri

Tablo 1.1. (Devam) *Nöropatik Ağrının Mekanizmaları, Semptomları ve Terapötik Girişimler için Olası Hedefler*

SEMPTOM	MEKANİZMA	HEDEFLER
SMP	NA	α -adrenoseptörleri
Dinamik mekanik allodini ve noktasal mekanik hiperaljezi	Santral dorsal boynuz hipereksitabilitesi Spinal seviyede santral sensitizasyon Devamlı C-girdisi aracılı artmış sinaptik iletim C-lif girdisi amplifikasyonu A β girdisinin kapılanması (mekanik dinamik hiperaljezi) A δ girdisinin kapılanması (mekanik noktasal hiperaljezi)	Presinaptik: μ -reseptörler Ca ⁺⁺ kanalları Post-sinaptik: NMDA reseptörleri NK1 reseptörleri Na ⁺ kanalları İntraselüler kaskadlar
	Intraspinal inhibitör internöron azalması (fonksiyonel, dejenerasyon) GABA _A erjik Opioiderjik	GABA _B reseptörler μ -reseptörler
	Supraspinal inisi modülasyonda değişiklikler İnhibitör kontrol (NA ve 5-HT azalması)	α_2 -adrenoseptörler ve 5-HT reseptörler

Kaynak: Baron, 2006, s. 98. 5-HT: Serotonin, ASIC: Aside duyarlı iyon kanalı, GABA: Gamma-aminobütirik asit, NA: Noradrenalin, NK1: Nörokinin 1, NMDA: N-metil-D-aspartat, SMP: Sempatik aracılı ağrı, TRPV1: Transient reseptör potansiyel kanalları Vanilloid reseptör 1, TRPM8: Transient reseptör potansiyel kanalları melastatin kanal ailesi 8.

1.4.1.3.1. Nöropatik ağrının periferik mekanizmaları

Primer afferent nosiseptörlerin sensitizasyonu

Periferde, direkt sinir hasarına neden olan bir olay gerçekleştikten sonra aksiyon potansiyellerinin antidromik iletimi, hem hasarlı hem de komşu sinir uçlarını duyarlı hale getiren inflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesine yol açar. Böylece primer afferent nosiseptörleri aktive etmek için gerekli eşik düşer, uyarıya verilen cevap ve spontan deşarjlar artar. Bu süreç “sensitizasyon” olarak adlandırılır. Periferik sensitizasyonun primer hiperaljeziden sorumlu olduğu düşünülmektedir [3].

Ektopik deşarjlar

Periferik sinir hasarından sonra aşırı duyarlı hale gelen primer afferent nöronlar, patolojik spontan aktivite geliştirir [69]. Ektopik deşarj olarak adlandırılan bu patolojik aktivite, yüksek eşikli Aδ ve C liflerinin yanı sıra düşük eşikli Aβ liflerinde de meydana gelir. Bu nedenle; sinir hasarı sonrası yalnızca Aδ ve C lifleri değil, Aβ lifleri de ağrının oluşumunda rol oynar [81]. Genellikle aksonal demiyelinizasyon bölgelerinde gerçekleşen bu spontan aksiyon potansiyeli üretiminden sorumlu en önemli yapılar voltaja-bağılı Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarıdır [3, 82].

Nöropeptidlerin ekspresyonunda fenotipik değişme

Periferik sinir hasarını izleyen süreçte Aδ ve C liflerin salgıladığı P maddesi, kalsiyum-geeni ile ilişkili peptid ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi spesifik nörotransmitterlerin ekspresyonlarında down-regülasyonlar meydana gelir [3, 83]. Eş zamanlı olarak Aβ lifleri de bu nöropeptidleri eksprese etmeye başlar. Bu süreç, “fenotipik değişim” olarak adlandırılır [3]. Bu süreçten sonra düşük eşikli Aβ liflerin aktivasyonu da bu nörotransmitterlerin salıverilmesine ve santral hipereksitabiliteye yol açabilir [3, 83].

Coupling

Coupling, direkt elektriksel bağlantıyla veya adrenerjik reseptörler aracılı kimyasal bir bağlantıyla sempatik ve duyuşal sinir sistemi arasında bir bağlantı meydana gelmesidir [3].

1.4.1.3.2. Nöropatik ağrının santral mekanizmaları

Nöropatik ağrının santral sürecinin ana noktası, inflamasyon ve sinir hasarı esnasında, santral sinir sistemi nosiseptif nöronlarının spontan ve uyarılmış aktivitesinde anormal artışla açıklanan santral sensitizasyondur [81, 82]. Santral sensitizasyona aracılık eden bu mekanizmalar;

Spinal reorganizasyon

Normal fizyolojik koşullar altında lamina III ve IV'te sonlanan A β liflerin lamina II'ye filizlenmesi sonucu, düşük eşikli A β mekanoreseptörlerinden gelen ağrısız girdilerin nosiseptif olarak yorumlanmasıdır [3, 84]. Bu durum, mekanik allodiniye getirilen olası açıklamadır [3]. Bu filizlenmeden sorumlu mekanizmaların büyüme faktörlerinin ve diğer nöroaktif maddelerin aşırı üretimi olduğu düşünülmektedir [82].

Dorsal boynuzdaki inhibitör sinapsların depresyonu (disinhibisyon)

Dorsal boynuz nöronlarının duyarlılığının yönetilmesinde inhibitör nöronlar önemli rol oynar [85]. İnhibitör reseptörlerin (GABA ve opioid reseptörleri) down-regülasyonu, inhibitör post-sinaptik akımda ciddi bir düşüşe yol açarak mekanik ve termal hiperaljeziye yol açabilir [3, 86]. Bunun yanı sıra noradrenalin (NA), serotonin ve dopamin gibi monoaminlere bağlı inisiyasyon yollarından inhibisyonun kaybı da duyarlılığın artmasına yol açabilir [84].

Ektopik aktivite

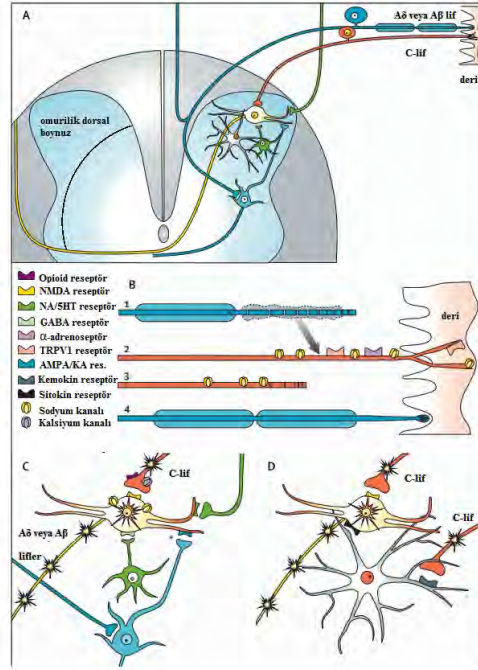
Eksitator amino asit transmisyonunun artması (özellikle NMDA reseptör aracılığıyla) hücre eksitabilitesini artırır ve bu mekanizma santral sensitizasyonda rol oynar [26, 87].

Wind-up fenomeni

C-liflerin ağırlı uyaranla yoğun veya aralıksız aktivasyonu, dorsal boynuz nöronları tarafından verilen eksitator cevabın süresi uzar [3]. Dorsal boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitüdü gelen her uyarı ile artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya 'wind-up' fenomeni denir [26].

GDA nöronların aktivasyonu

GDA nöronlar, tekrarlayan yoğun stimülasyon sonucu aktive olduğunda ağrısız uyarana da ağırlı uyarana verdikleri kadar güçlü cevap vermeye başlar. Bu aktivite nöral hipersensitiviteyi artırır [54].



Şekil 1.8. Nöropatik Ağrının Patofizyolojik Mekanizmaları

Kaynak: Baron, Binder and Wasner, 2010, s. 812

(A) Omurilik dorsal boynuzdaki primer afferent yollar ve bağlantıları. C-lifler (kırmızı) daha üst laminadaki (sarı nöron) spinotalamik projeksiyon nöronlarında sonlanır. Nosiseptif olmayan Aβ lifler daha derin laminalara projekte olur. İkinci sıra nöronlar, GDA nöronlardır (mavi nöron sistemi). Mikroglia (gri hücre) ile etkileşim, sinaptik iletimi fasilite eder. GABAerjik nöronlar (yeşil nöron), normalde GDA nöronlar üzerinde inhibitör sinaptik girdi gösterir. Ayrıca inisi modülör sistemler (yeşil inisi terminal), GDA nöronlarda sinaps yapar. (B) Primer afferent nöronlarda parsiyel sinir lezyonu sonrasında meydana gelen periferik değişiklikler, periferik sensitizasyona yol açar. Hasarlanmış veya dejenere olmuş bazı aksonlar (1. ve 3.) halen periferik uç organlarla (deri, 2. ve 4.) intakt durumda ve bağlantılıdır. Na⁺ kanallarının ekspresyonu hasarlı nöronlarda (3.) lezyonun bir sonucu olarak artmıştır. Ayrıca NGF gibi Wallerian dejenerasyonu ile ilişkili ürünler, zarar görmemiş lifler üzerindeki kanalların ve reseptörlerin (Na⁺ kanalları, TRPV1, adrenoseptörler) ekspresyonunu tetikler. (C) C-nosiseptörlerdeki spontan aktivite, santral duyu sürecinde sekonder değişikliklere neden olur ve mekanoreseptif A-liflerinden (mavi nöron sistemi; hafif dokunma uyarısı) alınan girdinin ağrı olarak (allodini) algılanmasına neden olacak omurilik hipereksitabilitesine yol açar (sarı nörondaki yıldız; ikinci sıra nosiseptif nöronların santral sensitizasyonu). Çeşitli presinaptik (opioid reseptörler, Ca⁺⁺ kanalları) ve post-sinaptik moleküler yapılar (glutamat, NA/5-HT, GABA reseptörleri, Na⁺ kanalları) santral sensitizasyona katılır. İnhibitör internöronlar ve inisi modülör sistemler (yeşil nöronlar), sinir lezyonu sonrası işlevsiz hale gelir ve omurilik dorsal boynuz nöronlarının disinhibisyonuna veya fasilitasyonuna yol açar ve santral sensitizasyon meydana getirir. (D) Periferik sinir hasarı, kemokinler aracılığıyla omurilik glial hücrelerini (gri hücreler) aktive eder. Aktive olmuş mikrogliya, sitokinler ve büyüme faktörleri salıvererek ve glutamat konsantrasyonlarını artırarak GDA nöronların eksitabilitesini artırır. GDA: Geniş dinamik alanlı, NA: Noradrenalin, NGF: Sinir büyüme faktörü, TRPV1: Transient reseptör potansiyel kanalları Vanilloid reseptör 1.

1.5. NOSİSEPTİF GİRDİNİN SİNAPTİK İLETİMİ

Ağrı deneyimi, periferik ve santral sinir sistemi içerisindeki çeşitli nöronal sinyal yollarının aktivasyonunu içine alan karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte pek çok nörotransmitter veya nöromodülatör birlikte yer alır ve antinosiseptif veya pronosiseptif yanıtlar üretir. Ağrı sinyali ve modülasyonuna katılan çeşitli mekanizmalar, farklı farmakolojik girişimler için potansiyel hedef oluşturur [88]. Nosiseptif uyarı, üst kortikal merkezlere iletildiği zaman ağrıyı hafifletmek için inhibitör nöronları aktive edecek bir dizi olay gerçekleşir. Omurilik seviyesinde primer afferent terminallerden GABA ve glisin salınması artar ve inhibitör GABAerjik ve glisinerjik dorsal boynuz internöronlarının aktivitesinde artış meydana gelir. Bu spinal internöronlar, primer afferentlerin santral terminalleriyle sinapslar yaparak onların aktivitesini azaltır ve ayrıca çıkıcı ikinci sıra nöronların aktivitesini regüle eder [89].

1.5.1. Ağrı Modülasyonunda Serotonerjik Sistemin Rolü

Monoamin nörotransmitterler arasında serotoninin ağrı sinyal mekanizmaları içinde kompleks ve iki yönlü rolü vardır. Bu iki yönlü etki, farklı reseptör alt tiplerine ve bu reseptörlerin lokasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar [88, 90]. Serotonin temelde, periferde doku hasarı sonrasında platelet, mast ve immün hücrelerden salınarak C-lifleri üzerindeki 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu ile nosiseptif etkiler gösterirken omurilik seviyesine direkt olarak enjekte edildiğinde anti-nosiseptif etkiler göstermektedir [90-94]. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ veya 5-HT₃ reseptör agonistlerinin intratekal uygulaması, ilaç uygulaması yapılmamış sıçanlarda güçlü spinal antinosiseptif etki göstermiştir [94]. 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörleriyle ilişkili bazı zıt bilgiler rapor edilse de omurilikte bulunan serotonin reseptörlerinin çoğunun nosiseptif sinyal üzerinde inhibitör kontrol gösterdiği söylenebilir [90]. Bu serotonin reseptörleri; primer afferentlerin santral terminallerinde (5-HT_{1B}, 5-HT₂, 5-HT₃), inhibitör internöronlarda (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₃) ve projeksiyon nöronlarında (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂) lokalize olmuştur [95]. 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, ve 5-HT₇ reseptörleri DRG'de, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ reseptörleri duyuşal nöronlarda, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} reseptörleri lamina II ve IX'da, 5-HT₃ reseptörleri, dorsal boynuz internöronlarının yanı sıra Aδ afferentlerde ve az miktarda da C afferentlerinde bulunur [96]. Spinal 5-HT_{2A} reseptörlerinin, inhibitör internöronların aktivasyonu aracılığıyla antinosiseptif etki gösterdikleri bilinmektedir.

Spinal serotonin, çoğunlukla rostral ventral medulla (RVM)'daki, özellikle de nükleus rafe magnus (NRM)'daki, serotonerjik nöronlardan kaynaklanır [91]. Serotonerjik yollar, dorsolateral funikulus boyunca omuriliğe iner ve lamina I, II, IV ve V'te sinapslar meydana getirir [91, 97]. Serotonerjik RVM nöronları, ağrılı uyarılarla, opioidler mekanizmaları aracılığıyla aktive edilir [91]. Bu nöronların elektriksel stimülasyonu, omurilikte serotonin salıverilmesini uyarır ve serotonin antagonistleri bu stimülasyonla ortaya çıkan analjeziyi azaltabilir [91, 98]. Kronik ağrı durumları, RVM nöronlarındaki serotonin seviyesini azaltabilir ve bu şekilde endojen ağrı kontrolünü ve morfinin etkisini düşürebilir [91]. Çalışmalar, omurilik dorsal boynuzda bulunan serotoninin PAG'ı ve inhibitör nöronları stimüle ettiğini ve bunun spinal nöronların inhibisyonuyla sonuçlandığını göstermiştir. Bu bölgelerde serotonin, opioid peptid salan inhibitör internöronlar üzerinde bulunan 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini aktive etmektedir [99]. NRM'deki serotonin, morfinin etkisi için gereklidir [91]. Serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar dorsolateral funikulus boyunca, beyin sapından omuriliğe iner ve dorsal boynuzda sonlanır [91, 100]. Yapılan çalışmalar, serotoninin endojen supraspinal ağrı modülasyonunda NA ile birlikte ana nörotransmitter olduğunu ortaya koymuştur [91]. Bu durum antidepresanlar gibi serotonin ve NA kullanılabilirliğini arttıran ilaçların, örneğin bir antidepresan olan tramadolun, kronik ağrı tedavisinde kullanımıyla uygunluk gösterir [101]. Hem α_2 -adrenoseptörler hem de muskarinik reseptörler, 5-HT_{2C} reseptör-aracılı anti-allodiniye katılmaktadır. Bu etkinin, omurilikte α_2 -adrenoseptörleri stimüle eden endojen NA salıverilmesi aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir [95]. Dorsal boynuzda projekte olan serotonerjik nöronların belli bir kısmı P maddesi, tirotropin-salan hormon, GABA, dinorfinler ve enkefalinler gibi çeşitli nörotransmitterlerle birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler, nosiseptif süreçte serotonin ile etkileşir. Serotonerjik nöronların önemli bir kısmı (% 25'i) GABA içeren yüzeyel laminayı hedef almaktadır [98].

1.5.2. Ağrı Modülasyonunda Noradrenerjik Sistemin Rolü

Spinal NA kaynağı beyin sapındaki, özellikle de lokus koreus (LC veya A6)'daki noradrenerjik nöronal hücre gruplarından köken alan inisi aksonlar ve noradrenerjik hücre grupları (A5-A7)'dır. Bu bölgeler, RVM ve PAG ile iletişim halindedir [64, 102]. NA'nın ve adrenalinin etkilerine aracılık eden katekolamin reseptörleri klasik olarak iki ana kategoriye ayrılır; α - ve β - adrenoseptörler. α - adrenoseptörler; α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} ,

ve α_2C alt grularına ve β - adreno reseptörler de β_1 , β_2 , and β_3 alt gruplarına ayrılır [103]. Adreno reseptörler, genel olarak G proteini aracılı etki gösterir. Genel olarak α_1 - ve β - reseptörler fasilitatör etkilere sahipken α_2 -adreno reseptörler NA'nın inhibitör etkilerinden sorumludur [104]. NA'nın spinal α_2 -adreno reseptörler aracılığıyla insanlarda ve hayvanlarda güçlü antinosiseptif etkinlik gösterdiği bilinmektedir [105, 106]. α_2 -adreno reseptörler; G_i aracılı veya Na^+/H^+ antiport, Ca^{++} veya K^+ kanalları gibi iyon kanallarının aktivitesini direkt olarak modifiye ederek intraselüler adenilsiklaz aktivitesini azaltır [107]. Omurilikte NA, inhibitör internöronların α_2 -adreno reseptör aracılı aktivasyonu ile ağrıyı baskılar (post-sinaptik inhibisyon) [108]. α_2 -adreno reseptör agonistlerinin LC'de ve omurilikte α_2 -adreno reseptörler üzerine olan etkileri aracılığıyla analjezik etki gösterdikleri bilinmektedir. α_2 -adreno reseptör agonistleri, rodentlerde ve insanlarda, sinir hasarı ile indüklenen hipersensitivite durumlarına karşı akut nosiseptif ağrıya olduğundan daha fazla analjezik etkiye ve güce sahiptir [109]. α_2 -adrenerjik agonistler, opioid agonistleriyle sinerjistik olarak etkileşir [110]. Çalışmalar, α_2 -adreno reseptör agonisti klonidinin yalnızca güçlü bir analjezi göstermediğini, bunun yanı sıra opioidler tarafından üretilen analjeziyi potansiyelize ettiğini göstermiştir [111]. Klonidinin bu analjezik etkisi muhtelemen LC ve SG'deki, nosiseptif bilginin primer afferentlerden sekonder afferentlere, oradan da daha yüksek merkezlere iletimini deprese eden α_2 -adreno reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır [112]. Seibt ve Schlichter (2015, s. 2654-2665)'in yaptığı çalışma, NA'nın omurilik dorsal boynuzda GABAerjik ve glisinerjik inhibitör sinaptik iletimi fasilite ettiğini, eksitator glutamaterjik iletimi fasilite etmediğini göstermiştir. Bunu da α_2 - ve β - reseptörlerinin yanı sıra α_1 -adreno reseptörleri aracılığıyla, depolarizasyonu tetikleyerek ve ardından sinaptik terminalleri uyarıp GABA ve glisin salıverilmesine neden olacak aksiyon potansiyelleri üretmek suretiyle gerçekleştirmektedir [104].

1.5.3. Ağrı Modülasyonunda Opioiderjik Sistemin Rolü

Omurilikte çıkıcı yollar ile beyin sapına ulaşan ağrı sinyalleri opioiderjik, serotonerjik ve noradrenerjik yolları kullanarak dorsal boynuzda ulaşan inisiyasyon mesajları üretir [102]. Opioid peptidlerin endojen ağrı modülasyonunda düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir [113]. Opioidler, sentezlendikleri öncül peptidin türüne göre enkefalinler, endorfinler, endomorfine, dinorfinler ve nosiseptin/orfanin FQ grubu peptidler olarak gruplandırılır [114, 115]. Yapılan çalışmalarda bu endojen opioid

peptidlerin spinal veya supraspinal seviyelerde analjezi meydana getirdikleri gösterilmiştir [114, 116, 117] Hem endojen hem ekzojen opioid peptidler, etkilerini spesifik reseptörleri ile etkileşerek gösterir [118]. Bu reseptörler santral sinir sistemi, omurilik ve DRG nöronların yanı sıra bazal ganglion, limbik yapılar, talamik nükleus, ventral tegmental bölge, rafe nükleusu gibi subkortikal yapılarda ve kortekste, santral sinir sistemi dışında ise viseral ve vasküler düz kaslarda, kas-iskelet sistemi yapılarında, sempatik ve duyuşal periferik sinirlerin terminallerinde bulunur [118, 119]. Opioid reseptörler farmakolojik etkilerine göre mü (μ), delta (δ), kappa (κ) ve ORL1 reseptörler olarak sınıflandırılır [118, 120]. Morfine yüksek affinite ile karakterize olan μ reseptör için endojen ligandlar endomorfine ve daha düşük affiniteli β -endorfine, enkefalinler ve dinorfine'dir. δ reseptörler ise enkefalinlere yüksek affinite gösterir ve kappa reseptörlerle birlikte spinal düzeydeki analjezik etkinlikte rol oynar [114, 121]. Opioid reseptörler, omurilik dorsal boynuzdaki primer afferent nöronlarda presinaptik olarak lokalizedir. Aktive oldukları zaman voltaj-kapılı Ca^{++} kanallarını inhibe edip glutamat saliverilmesini azaltarak A δ ve C liflerden gelen noşiseptif uyarının iletimini inhibe eder [119, 122]. Post-sinaptik opioid reseptör aktivasyonu ise içeri doğrultucu K^+ kanallarının açılmasını tetikleyerek post-sinaptik membranda hiperpolarizasyona neden olur. Ayrıca, ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın, PAG'dan omuriliğe inen antinosiseptif akışı azaltabildiği veya önleyebildiği, aktive olmuş opioid reseptörlerin de PAG'daki GABA saliverilmesiyle oluşan söz konusu bu etkinliği azalttığı ve bu sayede opioid reseptörlerin GABA'yı bloke ederek inisi inhibitör kontrolü arttırdığı bilinmektedir [122]. Bazı çalışmalar, nöropatik ağrının morfin ve diğer μ -opioid reseptör agonistleriyle etkin bir şekilde hafifletilebileceğini gösterirken [123, 124] bazı çalışmalar ise opioid peptidlerin ve morfinin insanlardaki nöropatik ağrıda, primer afferent nöronlarda meydana gelen dejenerasyon sonucu santral μ -opioid iletiminde meydana gelen down-regülasyondan ve presinaptik opioid reseptörlerin sayısı azaldığından güçlü bir analjezik etki gösteremediklerini ileri sürmektedir [125, 126]. Opioidlerin analjezik etkisinin, omurilik dorsal boynuzdan çıkıcı noşiseptif iletimi direkt olarak inhibe edebilme ve orta beyinden inen ağrı kontrol yollarını aktive edebilme yeteneğinden kaynaklandığı bilinmektedir [127].

Endojen opioid peptidler, periferik ve santral sinir sisteminde genellikle diğer nörotransmitterlerle birlikte üretilir ve saliverilir. Örneğin; karotis cismindeki nöronlar eş zamanlı olarak enkefalin ve dopamin salgılar. Benzer şekilde sıçanların periferik sinir

sistemindeki nöronlar eş zamanlı olarak enkefalin ve NA salgılar. Opioid peptidlerin hem beyinde hem de periferik sinir sisteminde asetilkolin, dopamin ve NA salıverilmesini inhibe ettiği de rapor edilmiştir. Buna ek olarak, diğer sistemlerle benzer şekilde, opioid peptidler de beyinde serotonin ve GABA seviyelerini düşürmenin yanı sıra arttıradabilirler [128]. Bu ikili etki, etkileşime giren reseptör tipine ve etkileşim bölgesine göre değişmektedir [120]. GABA reseptör sistemi ve opioid reseptör sistemi hem nöroanatomik olarak hem de fonksiyonel olarak birbirine dolanmış şekildedir. Örneğin GABA nöronları, nosisepsiyon için önemli olan bazı santral sinir sistemi bölümlerinde opioid reseptörlerini, özellikle de μ -reseptörlerini, eksprese eder. Kronik opioid uygulamasının GABA reseptörlerini down-regüle edip ağrı sinyalinde azalmış inhibisyona yol açtığı düşünülmektedir. GABA'nın opioid inhibisyonu, indirekt olarak eksitator aktivitede artışa yol açabilir ve opioidlerle indüklenen hiperaljeziyi de içine alan eksitator opioid etkilerine aracılık edebilir. Bu paradoksal durum, opioidlere akut veya uzun süreli maruziyet sonucu meydana gelir ve opioid kullanan hastaların önemli bir kısmında gelişir [129].

1.5.4. Ağrı Modülasyonunda GABAerjik Sistemin Rolü

GABA yolları, santral sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitter sistemini oluşturur. Omurilikteki GABAerjik iletim; akut, inflamatuvar ve nöropatik ağrı gibi çok çeşitli ağrı durumlarının nosiseptif sürecinde önemli rol oynar. İyonotropik GABA_A ve metabotropik GABA_B reseptörleri olmak üzere iki büyük sınıf GABA reseptörü vardır. GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin yanı sıra GABAerjik nöronlar da santral sinir sisteminde, özellikle de ağrı impulslarını beyne iletmek için önemli olan omurilik dorsal boynuz bölgelerinde yaygın dağılım gösterir [130]. PAG'da yer alan terminallerin yaklaşık %40'ının GABAerjik olduğu ve PAG hücrelerinin yaklaşık % 50'sinin GABA-immünoreaktif sinaptik girdilere sahip olduğu bilinmektedir [63]. Klasik post-sinaptik GABA reseptörü olan GABA_A reseptörü, pentamerik yapıya sahiptir ve oligomerik bir protein kompleksi içinde klorür kanalı içerir [114, 131]. Memeli omuriliğinde GABA, inhibitör etkilerini primer aferentlerde presinaptik olarak ve dorsal boynuz nöronlarında post sinaptik olarak lokalize olmuş GABA_A reseptörleri aracılığıyla gösterir [132]. Presinaptik GABA, primer afferent terminalini depolarize ederek nörotransmitter salıverilmesini inhibe eder, post-sinaptik GABA ise aktive olduğunda klorür iyonunun nöronal konsantrasyonunu artırır, nöronu hiperpolarize eder ve eksitator girdinin etkisini

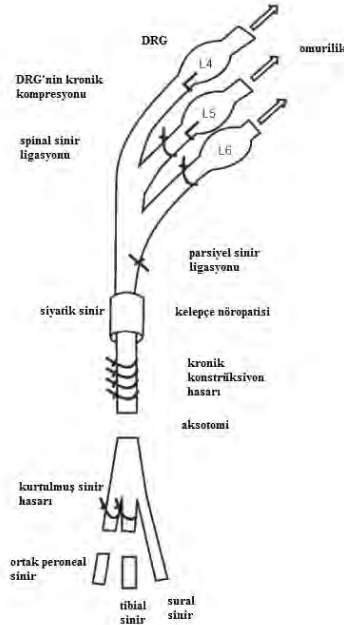
azaltır [133]. Sinir hasarı ile indüklenen allodininin ve hiperaljezinin GABA_A reseptör agonistlerinin intratekal uygulaması ile hafiflediği söylenmektedir [134]. GABA_A reseptör sistemine ilişkin antinosiseptif ajan olarak değerlendirilen direkt etkili agonistler diazepam ve midazolam gibi allosterik modölatör olan benzodiyazepinlerdir. Bu ajanlara verilen cevap; doz, veriliş yolu ve bölgesi ile ağırlı uyaranın doğasına, yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak değişir [135]. Stiller vd., (1996, s. 367-374) normal ve hasarlı dokuda ekstraselüler GABA konsantrasyonlarını ölçmüş ve hasarlı dokuda ekstraselüler GABA konsantrasyonlarının çok daha düşük olduğunu göstermiştir [136]. Daha sonra, insanlarda potansiyel bir terapi olan omurilik stimülasyonunun allodinik sıçanlarda GABA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [137]. Ancak unutmamak gerekir ki GABAerjik sistem de diğer nöromediyatörler gibi iki yönlü etkinlik gösterebilmektedir. GABA_A reseptörlerinin hem pronosiseptif hem nosiseptif rolü vardır [138]. Primer afferentlerdeki GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu depolarizasyon meydana getirir. Normal koşullar altında bu depolarizasyon, nörotransmitter salıverilmesini azaltarak inhibitör etki gösterir, ancak patolojik koşullar altında (örneğin; inflamatuvar ağrı) bu primer afferent depolarizasyonları, aksiyon potansiyellerinde artışa neden olur ve GABA sinyalizasyonunu inhibisyonundan eksitasyona değiştirerek ağrıyı ve hiperaljeziyi indükler [139]. Ayrıca GABA'nın meydana getirdiği fasilitatör etkinliğin, GABA'nın inhibitör bir yolakta disinhibisyon yapmasına bağlı olarak geliştiği gözlenmiştir [134]. Daha önce bahsedildiği gibi GABAerjik sistem serotonerjik, noradrenerjik ve opioidderjik sistemle yakın ilişki içerisinde ve ağrının modülasyonunda eş güdümlü olarak çalışarak rol almaktadır.

1.6. NÖROPATİK AĞRININ HAYVAN MODELLERİ

İnsandaki nöropatik ağrının bazı yönlerini tetiklemek için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller, kronik ağrı çalışmaları için yararlı ve temel sistemler sağlamaktadır [140]. Nöropatik ağrı semptomları 150 yılı aşkın süredir bilinmesine rağmen 1979 yılında siyatik sinirin tamamen transeksiyonuna dayanan nöroma modeli ortaya koyulana kadar uygun bir hayvan modeli bulunmamaktaydı [141,142]. Ancak, nöroma modelinde ağrı yerinde ototomi gibi deafferantasyon belirtileri görülmekteydi [142]. Daha sonra, nöropatik ağrı modelinin sinirin tamamen kesitlenmesi yerine, spinal veya siyatik sinirlerin ligasyonu aracılığıyla ana sinire (KKH, parsiyel sinir ligasyonu) veya dallarına (spinal sinir ligasyonu) hasar vererek de geliştirilebileceği öğrenilmiştir

[141, 142]. İlk sinir ligasyon modeli, Bennett ve Xie (1988) tarafından geliştirilen ve KKH olarak bilinen nöropatik ağrı hayvan modelidir ve siyatik sinirin etrafına dört adet gevşek kromik gut ligatürü bağlanması esasına dayanmaktadır [52, 140].

Nöropatik ağrı sendromları, periferik ve santral nöropatik ağrı olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Periferik ve santral nöropatik ağrının patofizyolojileri ciddi farklılıklar gösterebildiği için hayvan modelleri de çeşitlilik gösterir [141]. Periferik nöropatik ağrı, en yaygın olanıdır ve pek çok deneysel nöropatik ağrı modeli travmatik, metabolik veya toksik periferik lezyonlara dayanır (Bkz. Şekil 1.9) [82, 141]. Dorsal köklere veya geniş sinir gövdelerine ağır lezyonları baz alan modeller etik ve pratik sebeplerden ötürü günümüzde çok sık kullanılmamaktadır [82]. Kanser ve diyabetle ilişkili nöropatik ağrı oldukça yaygın görüldüğü için bu hastalıklarla ilişkili de çeşitli hayvan modelleri kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmaktadır [14, 143, 144]. Tablo 1.2’de çeşitli nöropatik ağrı türleri için geliştirilmiş farklı deneysel modeller özetlemektedir;



Şekil 1.9. Periferik Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri

Kaynak: Stemkowski ve Smith, 2013, s. 33-51

Tablo 1.2. Çeşitli Nöropatik Ağrı Çeşitleri için Geliştirilmiş Farklı Deneysel Modeller

Periferik sinir hasarı modelleri	Hasar İlkesi
Kronik konstrüksiyon hasarı (KKH)	Siyatik sinir çevresine dört gevşek düğüm
Parsiyel siyatik sinir ligasyonu (Seltzer Modeli)	Siyatik sinirin yarısının üçte birine sıkı ligasyon
Spinal sinir ligasyonu	(i) L5, L6 spinal sinirlere sıkı ligasyon (ii) L7 spinal sinirine sıkı ligasyon
Siyatik inflamatuvar nevrit	Siyatik sinir çevresine zimosan, HMG ve TNF- α enjeksiyonu
Fotokimyasalla indüklenen siyatik sinir hasarı	Fotosensitizan boya ve lazer uygulayarak siyatik siniri besleyen damarlarda tromboz oluşturma
Tibial ve sural sinir transeksiyonu	Tibial ve sural sinirlerin aksotomisi
Kelepçe ile indüklenen siyatik sinir hasarı	Siyatik sinir etrafına polietilen kelepçe implantasyonu
Aksotomi (Tam siyatik sinir transeksiyonu)	Siyatik sinirin tam transeksiyonu
Kurtulmuş sinir hasarı	Tibial ve ortak peroneal sinirin aksotomisi
Santral sinir hasarı modelleri	Hasar İlkesi
Eksitoksik omurilik hasarı	Eksitator aminoasitlerin intraspinal enjeksiyonu
Fotokimyasal omurilik hasarı	Fotosensitizan boya ve lazer uygulayarak siyatik siniri besleyen damarlarda tromboz oluşturma
Spinal hemiseksiyon	T11–T12 segmentlerinin laminektomisi
İlaçla indüklenen nöropati modelleri	Hasar İlkesi
Anti-kanser ajanlar (vinkristin, sisplatin, oxaliplatin, paklitaksel) Anti-HIV ajanlar (2,3-dideoksisitidin, didanozin)	Periferik sinirlerin ilaçla direkt hasarı
Hastalıkla indüklenen nöropati modelleri	Hasar İlkesi
Diyabetle indüklenen nöropati (a) Streptozotosin ile indüklenen (b) Genetik modeller	Sinirde kalıcı hiperglisemi ile indüklenen değişiklikler
Kemik kanseri ağrı modelleri Nöropatik kanser ağrısı Cilt kanseri ağrısı	Kanseröz hücrelerin kemiklere inokülasyonu Siyatik sinirinin yakınında bir tümör geliştirilmesi Arka pençenin plantar bölgesine melanom hücrelerinin enjeksiyonu

Tablo 1.2. (Devam) *Çeşitli Nöropatik Ağrı Çeşitleri için Geliştirilmiş Farklı Deneysel Modeller*

HIV ile indüklenen nöropati	Siyatik sinire HIV-1 protein gp120 aktarımı
Post-herpetik nevralkji	
(a) Varisella zoster virüsü	Viral enfekte hücrelerin enjeksiyonu
(b) Herpes simplex virüsü	Resiniferatoksin ile kapsaisin duyarlı afferentlerin tükenmesi
(c) Non-viral model	
Diğer modeller	Hasar İlkesi
Trigeminal nevralkji	Trigeminal gangliyonun kompresyonu İntra-orbital sinirin kronik konstrüksiyon hasarı
Orofasiyal ağrı	Temporomandibular eklemlere ve maksillaya formalin, karragenan enjeksiyonu

Kaynak: Jaggi vd., 2011, s. 1-28. HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, HMG: Yüksek hareketli grup proteinleri, TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa.

1.7. NÖROPATİK AĞRININ TEDAVİSİ

Nedenden bağımsız olarak, nöropatik ağrı hastanın hayatını pek çok yönden etkiler. Bu nedenle nöropatik ağrının tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Nöropatik ağrının tedavisi, hem girişimsel hem de girişimsel olmayan (farmakolojik, psikolojik ve fiziksel tedavi) terapileri kapsar [2]. Analjezik etki gösteren çeşitli ilaç sınıfları, çeşitli nöropatik ağrı durumu bulunan hastaların yer aldığı klinik çalışmalarda, plaseboyla karşılaştırıldığında, nöropatik ağrının tedavisinde etkili bulunmuştur. Bu ilaç grupları trisiklik antidepresanlar (TSA), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSNRI), antikonvülzanlar, lokal anestezikler, NMDA reseptör antagonistleri, opioidler, kannabinoidler, botulinum toksini ve topikal kapsaisindir [87, 145].

Plasebo kontrollü çalışmalarda, nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış ilk ilaç sınıfı TSA'dır [146]. Amitriptilin, nortriptilin, desipramin ve imipramin gibi TSA'ları içeren bu grup ilaçlar ilk basamak tedavide kullanılırlar ve histaminik, muskarinik ve serotonerjik reseptörler aracılığıyla hem santral hem periferik etki gösterirler [3, 6]. Serotonin ve NA'nın presinaptik geri alımını inhibe eder, Na⁺ ve Ca⁺⁺ iyon kanallarını bloke eder, NMDA reseptörlerini inhibe eder, endojen μ - ve δ -opioid reseptörlerini aktive eder ve bazı post sinaptik histaminik ve muskarinik reseptörleri

bloke ederler [6,7, 87] Yapılan alışmalar; TSA'ların ağırlı DPN'de, PHN'de ve santral inme sonrası ağırlı etkili olduğunu ortaya koymaktadır, ancak bu ilaçlar omurilik hasarı ağırsı, fantom organ ağırsı ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü-HIV-nöropatisindeki ağırlı kullanılmamaktadır [87,147]. Antidepresan olan sertralin, paroksetin, fluoksetin ve sitalopram gibi SSRI'lar, selektif olarak 5-HT geri alımını inhibe ederek etki gösterir [6]. Duloksetin ve venlafaksin gibi SNRI'lar ise hem serotoninin hem de NA'nın geri alımını inhibe eder [147]. Duloksetin ve venlafaksin PHN endikasyonu için FDA-ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden onay almıştır, ayrıca DPN'de etkili oldukları da gösterilmiştir [2, 145].

Lokal anestezik olan lidokain, voltaj kapılı Na⁺ kanallarına bağlanarak ektopik deşarjları azaltır ve ilk basamak tedavide kullanılır [6]. Buna ek olarak, periferik sinir hasarı nöropatili ve DPN'li sıçanlarda etkili bulunan düşük doz lidokain, omurilik dorsal boynuzda glutamat aktivitesini de bloke edebilir; ancak sistemik toksisite, özellikle kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri, bu ajanın kullanımını sınırlandırmaktadır [3, 148]. Diğer bir topikal anestezik olan kapsaisin, duyuusal nosiseptif C ve Aδ liflerinin subpopölasyonları üzerinde bulunan vanilloid reseptör alt tipi I (TRPV1)'e bağlanır. Normalde P maddesi salıverilmesine yol aarak ağırlıya neden olur ancak uzun süreli maruziyet sonucu nosiseptif terminalleri desensitize ederek ağırlı eşiğini yükseltir. PHN, DPN, ağırlı polinöropati gibi çeşitli nöropati tiplerinde ikinci basamak olarak kullanılır [6].

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hem periferik hem santral duyuusal sistemde, nöronal eksitasyon ve anormal ağırlı belirtileri (spontan ağırlı, allodini, hiperaljezi gibi) ile sonuçlanan anormalliklere yol açar. Bu nedenle bu reseptörlerin blokajı ağırlı patolojisini engeller veya geri çevirir ve ağırlının giderilmesinde rol oynar [149]. řu anda mevcut NMDA antagonistleri; dekstrometorfan, memantin, amantadin ve ketamindir [145, 150]. Ketaminin PHN'de, kronik orofasiyal ağırlı, omuriliğin santral ağırsında, hayalet ağırlı ve diğer nöropatik ağırlı sendromlarında spontan ağırlıyı ve hiperaljeziyi azalttığı bilinmektedir [151]. Ketaminden daha az yan etkilere sahip olan dekstrometorfan, PHN'de ve DPN'de hatırı sayılır düzeyde bir etki göstermiştir [151, 152].

Oksikodon, metadon ve morfin gibi güçlü opioidler periferik nöropatik ağırlıda etkilidir [153]. Bu opioid analjezikler ağırlı DPN'de, PHN'de, inme sonrası ağırlı gibi santral kökenli ağırlılarda ve fantom ağırlılarda başarılı bulumuştur [87, 154]. Tipik bir

opioid olmayan ancak μ -opioid reseptörüne zayıf bir afinitesi bulunan tramadol da ağrılı DPN’de ve PHN’de etkili bulunmuştur [2]. Ancak opioidlerin uzun süreli kullanımı; opioid suistimali, diversiyon ve bağımlılık oluşturabileceğinden ikinci ya da üçüncü basamak tedavide tercih edilirler [2, 87, 153, 155].

Kannabinoidler, kannabinoid reseptör tipi 1 ve 2-spesifik mekanizmalar aracılığıyla farklı nöropatik ağrı tiplerinde allodiniyi ve hiperaljeziyi suprese etmektedir [156]. Kanada’da standardize cannabis ekstraktı olan Sativex®’in kanserle ilişkili ağrıda kullanılması onaylanmıştır [157].

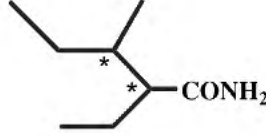
Bir kas gevşetici olan baklofen, inhibitör GABA_B reseptörleri üzerindeki agonistik etkisi aracılığıyla analjezik etki gösterir [6]. α_2 -agonisti klonidinin topikal uygulaması DPN’li hastalarda ayak ağrılarının giderilmesinde yarar sağlamıştır [158]. Clostridium botulinum’dan elde edilen botulinum nörotoksini; fokal distoni, spastisite ve kronik migren tedavisinde kullanılmaktadır. Antinoseptif etki mekanizmasının, duyu sinirlerden periferik nörotransmitterlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin salıverilmelerinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir [159]. Bilgiler, botulinum toksininin PHN’de ve trigeminal nevraljide etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra post-travmatik nevralji’de ve ağrılı DPN’de de muhtemelen etkili olabileceği düşünülmektedir [160].

1.7.1. Nöropatik Ağrının Antikonvülzanlar ile Tedavisi

Dünya Sağlık Örgütü, nöropatik ağrının basamaklı tedavisinde ilk sırayı antidepresanlara ve antikonvülzanlara vermektedir [3]. Nöbet ve epilepsi tedavisi için geliştirilen antikonvülzanlar, epilepsi ve nöropatik ağrının altında yatan patofizyolojik mekanizmaların benzerliğinden ötürü ağrının hafifletilmesinde de kullanılmaktadır [58]. Antikonvülzanlar, nadiren tam bir ağrı kontrolü sağlasa da periferik orijinli çeşitli nöropatik ağrı tiplerinde etkin olarak kullanılmaktadır [161]. Farklı antikonvülzanların Na⁺, Ca⁺⁺ kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu ve/veya NMDA reseptör blokajı yaparak etki gösterdiği bilinmektedir [6]. Ayrıca KBZ’nin serotonerjik yollar aracılığıyla da etkileri olduğu bilinmektedir [7]. Literatürde; antiepileptiklerin PHN’de, trigeminal nevraljide ve ağrılı DPN’de kullanımlarına dair iyi kanıtlar bulunmaktadır. Fenitoin, trigeminal nevraljinin tedavisinde kullanılmıştır ancak yan etki profilinden dolayı artık çok sık kullanılmamaktadır [148]. Günümüzde nöropatik ağrıda en çok kullanılan antikonvülzan ilaçlar; gabapentin, pregabalin, sodyum valproat, KBZ ve

lamotrijin'dir [3]. Tüm antikonvülzanlar için yan etkiler benzerdir ve en sık rapor edilen yan etkiler; sersemlik, bitkinlik ve ataksidir [7].

1.7.1.1. Valnoktamid



Şekil 1.10. Valnoktamid

Kaynak: Kauffman vd., 2010, s. 1229

Valpromidin ve ona eş VPA (valporik asit)'nin santral sinir sisteminde aktif, yapısal şiral izomeri olan ve yapısında iki tane stereojenik karbon atomu bulunduran VCD (valmetamid veya 2-etil-3-metil pentanamid, VCD), Avrupa'da 1960'lı yıllardan 2005 yılına kadar bir anksiyolitik olarak pazarlanmış, ancak düşük satışlardan dolayı satışı durdurulmuştur [8; 162, 163]. VCD'nin bu anksiyolitik özelliği, butabarbital ya da valeriana kimyasal benzerliğine bağlanmıştır [9]. VCD, en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olan VPA'nın amid türevi olduğundan, nöbet hastalıklarının ve bipolar rahatsızlıkların tedavisinde olası terapötik bir ajan olarak düşünülmüştür. Bilindiği gibi VPA, özellikle jeneralize nöbetlere karşı ilk basamak antiepileptik olarak yaygın kullanılan bir ilaçtır [164]. Nöral mekanizmaları; voltaja bağlı Na^+ kanallarının inhibisyonu, GABAerjik sinyalin artması, NMDA-reseptörü aracılıklı glutamat eksitasyonunun azalması ve serotonerjik inhibisyonun artmasıdır [10]. Antiepileptik olarak kullanılmasının yanı sıra VPA; migren, bipolar rahatsızlık, nöropatik ağrı, anksiyete, fobi ve depresyon gibi çeşitli nörolojik rahatsızlıklarda da kullanılmaktadır [163]. Temelde, bu çoklu etki oldukça avantajlı gözükse de teratojenite ve hepatotoksisite gibi iki nadir, ancak hayatı tehdit eden yan etkiden dolayı VPA'nın klinik kullanımı sınırlıdır [10]. VPA'ya göre beyinde daha iyi dağılım gösteren VCD'nin bipolar bozukluk ve epilepsi tedavisi için geliştirilmesindeki gerekçe, VCD'nin ne homolog asidi valnokitik aside ne de VPA'ya dönüşüyor olmasıdır. Bu nedenle, VPA veya onun oksidatif metabolitlerinden kaynaklı yan etkiler ve teratojenik etkiler gözlenmemektedir [165]. VCD, VPA'nın aksine histon deasetilazları inhibe etmez. Öte yandan, her ikisi de miyoinozitol-1-fosfat sentaz inhibisyonu aracılığıyla selüler inozitol depleksiyonunu

indükler. Bu mekanizmanın anti-epileptik ve antibipolar etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir [163]. Yakın zamanda VCD'nin ayrıca araşidonik asitin asilasyonunu asetil-KoA sentaz aracılığıyla non-kompetitif bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [162]. Bazı çalışmalar VCD'nin GABA_A reseptörlerine etki ederek inhibitör transmisyonu potansiyelize ettiğini ileri sürmektedir. Ancak benzodiyazepin antagonisti flumazenil VCD'nin etkisini geri döndürmediği için ve VCD ile diazepamın etkisi aditif olduğu için VCD'nin bu etkisini benzodiyazepinlerin bağlanma noktasından farklı bir yere veya farklı bir GABA_A reseptörüne bağlanarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir [165, 166].

Epilepsinin ve nöropatik ağrının patofizyolojileri benzerdir. Etkin antikonvülzanların ve analjeziklerin, nöral hipereksitabilitenin altında yatan bir ya da daha fazla sürece etki ettikleri açıktır. Yan etkilerinden dolayı VPA, analjezik geliştirme alanında dikkat çeken bir bileşik değildir ancak mekanizmalarının benzer olduğu düşünülen VCD'nin nispeten düşük plazma konsantrasyonlarında da anti-allodinik aktivitesi gösterildikten sonra bu bileşik umut vaad eden ajanlardan olmuştur [10]. Winkler vd., (2005, s. 198-208)'nin spinal sinir ligasyonu ile taktik allodiniyi indükleyerek oluşturdukları nöropatik ağrı modeliyle yaptıkları çalışmada, VCD, 40, 60, 80 ve 100 mg/kg dozlarında (i.p.) ve cerrahi işlemden 7, 14, 21 gün sonra uygulanmıştır. Taktik allodiniye cevaplar, Von Frey filamentleri kullanılarak ölçülmüş ve ölçümler ilaç uygulamasından önce ve ilaç verildikten 30, 60, 120, 180 ve 240 dakika sonra değerlendirilmiştir. Elde edilen test sonuçlarına göre, allodinik eşiği belirgin şekilde yükselten minimum VCD dozu, kontrol grubuyla kıyaslandığında 40 mg /kg olarak bulunmuştur. Medyan etkin doz (ED₅₀) ise ilaç verildikten 60 dakika sonra elde edilmiş ve 52 mg/kg olarak bulunmuştur. 100 mg/kg dozunda ise sıçanların %75'inde koruma sağlanmıştır [10]. Kauffmann vd., (2010, s. 1228-1236)'nin yaptığı bir çalışmada ise yine spinal sinir ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı modeli üzerinde çalışılmıştır. (2R,3S)- VCD ve (2S,3S)- VCD izomerleri ile bunların rasemik karışımı, oluşturulan sıçan gruplarına i.p. olarak 40, 70 ve 100 mg/kg dozlarında ve cerrahi işlemden 7, 14 ve 21 gün sonra verilmiştir. Von Frey filamentleri kullanılarak ölçülen taktik allodiniye cevaplar yine ilaç uygulamasından önce ve ilaç verildikten 30, 60, 120, 180 ve 240 dakika sonra değerlendirilmiştir. Test sonuçları; her iki izomerin ED₅₀'sinin 70 mg/kg olduğunu ve ilaç uygulandıktan 1 saat sonra istenen koruma bölgesinin sağlandığını göstermiştir. Yapılan bu çalışmayla (2R,3S)- VCD ve (2S,3S)- VCD izomerleri ile rasemik karışımın, doza bağlı olarak taktik allodiniyi geri çevirdiği kanıtlanmıştır [8].

Planlanan bu tez çalışmasında, sıçanlarda KKH ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde 40, 70 ve 100 mg/kg VCD'nin olası anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinliklerinin, sırasıyla dinamik plantar ve plantar test aparatları kullanılarak değerlendirilmesi, sonuçların referans ilaç olarak kullanılan 32 mg/kg KBZ ile karşılaştırılması ve VCD'nin indüklediği anti-allodinik ve antihiperaljezik aktiviteye serotonerjik, adrenerjik, opioidderjik ve GABAerjik sistemlerin katkısının sırasıyla serotonin 5HT_{2A/2C} reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg, i.p.), α_2 -adrenerjik reseptör antanogisti yohimbin (1 mg/kg, i.p.), non-selektif opioidderjik reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, i.p.) ve GABA_A reseptör antagonisti bikukulin (0.5 mg/kg, i.p.) kullanılarak araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. KULLANILAN KİMYASALLAR

VCD (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, A.B.D.), ketamin (Pfizer, New York, A.B.D.) ksilazin, referans ilaç KBZ, serotonin 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti ketanserin, α_2 -adrenerjik reseptör antagonisti yohimbin, non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson, GABA_A reseptör antagonisti bikukulin, metil selüloz (% 0.5) (Sigma, St. Louis, A.B.D.).

2.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Dynamic Plantar Aesteziyometre (Model no: 37450; Ugo-Basile, 7280, İtalya), Plantar Test-Hargreaves Aparatı (Model no: 37370; Ugo-Basile, 7280, İtalya), Ultrasonik Su Banyosu (Heto, Allerod, Danimarka), Hassas Terazı (Ohaus, E12140, İsviçre).

2.3. DENEY HAYVANLARI

200-250 g ağırlığında Wistar dişi sıçanlar kullanılmıştır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsüne ayarlanmış 22 ± 1 °C sıcaklığındaki iyi havalandırılan odalarda barındırılan hayvanlar deneylerden birkaç gün önce deney yapılacak odaya alınarak deney ortamına alışmaları sağlanmıştır. Beslenmeleri amacıyla standart yem pelletleri ve çeşme suyu verilmiştir. Hayvan deneyleri için Osmangazi Üniversitesi Yerel Etik Komitesi (Karar No:499, 14.01.2016, Karar No: 499-1, 11.02.2016) tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır.

2.4. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI ve İLAÇ UYGULAMALARI

KKH modeline bağlı nöropati gelişimini değerlendirebilmek için tüm sıçanlara cerrahi öncesi analjezi test prosedürleri uygulanarak termal (plantar test) ve mekanik eşikleri (dinamik plantar aesteziyometre) ölçülmüştür. Daha sonra cerrahi işlem ile KKH'ye bağlı nöropati modeli oluşturulmuştur. Ayrı olarak oluşturulmuş bir grup sıçan ise sham (sağlıklı kontrol) grubu olarak kullanılmak üzere, sinir hasarı oluşturulmadan yalnızca sham operasyonuna tabi tutulmuştur. Sinir hasarı oluşturulduktan veya sham operasyon uygulandıktan 7 gün sonra, tekrarlanan test prosedürleriyle nöropati geliştiği kanıtlanmış, daha sonra 8. günde ilaç enjeksiyonları yapıp aynı test prosedürleri uygulanarak ilaç etkinliği ve etki mekanizması çalışmaları yapılmıştır. Nöropati gelişiminin gözlenmediği sıçanlar deneylere alınmamıştır. VCD, serum fizyolojik ile hazırlanan % 0.5'lik metil selüloz içerisinde çözülmüştür ve kontrol

gruplarına % 0.5'lik metil selüloz enjekte edilmiştir. Tüm enjeksiyonlar intraperitoneal (i.p.) yolla uygulanmıştır.

Anti-allodinik ve antihiperalezik etkinliği değerlendirmek üzere sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara sırasıyla; % 0.5'lik metil selüloz çözeltisi (sham grubu), % 0.5'lik metil selüloz çözeltisi (nöropatik kontrol grubu), 40 mg/kg VCD, 70 mg/kg VCD, 100 mg/kg VCD ve 32 mg/kg KBZ (pozitif kontrol-referans ilaç) uygulanmıştır.

Etki mekanizması çalışmaları için de ayrıca 8 grup oluşturulmuştur. Bu gruplara ise ayrı ayrı; 1 mg/kg ketanserin + çözücü, 1 mg/kg ketanserin + 100 mg/kg VCD; 1 mg/kg yohimbin + çözücü, 1 mg/kg yohimbin + 100 mg/kg VCD; 1 mg/kg nalokson + çözücü, 1 mg/kg nalokson + 100 mg/kg VCD ve 1 mg/kg bikukulin + çözücü, 1 mg/kg bikukulin + 100 mg/kg VCD uygulanmıştır. Test prosedürleri son madde enjeksiyonundan 50 dk sonra uygulamaya başlanmıştır. Nalokson uygulaması, çözücü veya test maddesi uygulamasından 20 dk. önce, diğer antagonistlerin uygulamaları ise 30 dk. önce gerçekleştirilmiştir.

2.5. DENEYSEL YÖNTEMLER

2.5.1. Kronik Konstriksiyon Sinir Hasarı (KKH)'na Bağlı Nöropati Modelinin Oluşturulması

KKH modeli, Bennett ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilen ve sıklıkla kullanılan bir modeldir. Sıçanlar 50 mg/kg (i.p.) ketamin ve 5 mg/kg (i.p.) ksilazin ile anestezi altına alındıktan sonra sağ arka bacağın üst kısmı traşlanarak ve iyot çözeltisi ile sterilize edilerek cerrahi işleme uygun hale getirilmiştir [167]. Göğüs kafesi üzerine yerleştirilen sıçanın sağ arka bacağı femurla 90 derecelik açı oluşturulacak şekilde sabitlenmiş ve bu bacağa, kalçanın distalinde, femurun 3-4 mm altına, uzunlamasına eksenine boyunca 1 cm'lik bir kesik atılmıştır. Siyatik siniri açığa çıkarabilmek için önce altta yatan kas tabakası keskin olmayan bir makas yardımıyla ayrılmıştır. Sinir ortaya çıkarıldıktan sonra çevre dokularından diseke edilmiştir. Daha sonra bu sinire, trifurkasyona proksimal ve unilateral olarak, 4/0 krom katküt (Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile yaklaşık 1 mm aralıklarla dört ayrı gevşek düğüm atılmıştır [168]. Her birinde düğümleri uygun pozisyonda tutabilmek için tamamlanmış düğüm üzerine ikinci bir düğüm daha atılmış ve serbest kalan uçlar 1 mm olacak şekilde kesilmiştir. Ligatürlerin sıklığı, yüzeyel epinöral vaskülarizasyonu önleyecek kadar fazla olmamıştır [169]. Kas tabakasını kapatmak için 40 mm sütur (Pegelak, Doğsan, Trabzon, Türkiye) kullanılmış ve dikiş tamamlandıktan sonra iyot çözeltisi kullanılarak yara sterilize edilmiştir (Bkz Görsel 2.1). Operasyon sonrası hayvanlar ayrı kafeslere alınarak anesteziden çıkana kadar dikkatlice

gözlemlenmiş ve ilaç uygulamasından önce bir hafta iyileşmelerine izin verilerek nöropati gelişim süreci beklenmiştir.



Görsel 2.1. *Kronik Konstrüksiyon Sinir Hasarı (KKH) Modelinin Basamakları.* 1. Siyatik sinirin çıkarılması, 2. Siyatik sinire dört gevşek düğüm atılması, 3. Yaranın kapatılıp sterize edilmesi

2.6. AĞRI EŞİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1. Dinamik plantar test

Mekanik allodini, elektronik dinamik plantar aesteziyometre kullanılarak oluşturulan mekanik stimülasyona cevap olarak sıçanın arka pençesini çekme eşiği belirlenerek değerlendirilmiştir. Teste başlamadan önce hayvanlar, pençenin altına erişimi sağlayan altı tel örgülü şeffaf akrilik kabinlere (22 x 16.5 x 14 cm) yerleştirilmiş ve 30 dakika boyunca ortama alıştırmıştır [170]. Mekanik uyarı, çapı 0.5 mm olan paslanmaz çelik bir filament aracılığıyla hayvanın arka ayak pençesinin orta plantar yüzeyine dik olarak ve artan bir kuvvet ile (20 saniyede 0-50 g) uygulanmıştır [171]. Pençe çekmenin gerçekleştiği güç (gram) cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. 5'er dakika aralıklarla 3-4 ardışık ölçüm yapılmış ve her bir sıçan için geri çekme eşiği bu değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Doku hasarını önlemek için deneyin bitirilme noktası (cut-off) 50 g olarak belirlenmiştir [170].

2.6.2. Plantar Test (Hargreaves Metodu)

Termal hiperaljezi, plantar test aparatı kullanılarak oluşturulan termal uyarana cevap olarak sıçanın arka pençesini çekme süresi belirlenerek değerlendirilmiştir. Plantar test cihazının infrared (I.R.) ısı yoğunluğu, ilaç uygulaması yapılmamış sıçanlarda pençe çekme latensi ortalama 10 saniye olacak şekilde ayarlanmış ve doku hasarını önlemek için deneyin bitirilme zamanı (cut-off) 20 saniye olarak belirlenmiştir [168]. Teste başlamadan önce hayvanlar cam tabanlı ve şeffaf plastik kutu şeklindeki kafeslere yerleştirilmiş ve 30 dakika

boyunca çevrelerine uyum sağlamaları sağlanmıştır. Yüksek yoğunluklu hareket edebilir radyant ısı kaynağı, hayvanın arka ayak pençesinin orta-plantar yüzeyine denk gelecek şekilde cam tabanın altına yerleştirilmiştir. Ölçüm esnasında, hayvanın ve dolayısıyla pençenin de hareketsiz olduğundan emin olunmuştur. Uyarı sonucunda fotosel tarafından kontrol edilen zamanlayıcı aktive edilmiş, arka ayak pençesinin hareketi sonucunda fotosel ışık kesildiğinden zamanlayıcı otomatik olarak durmuştur. Hayvanın refleks hareketleri radyant ısının başlangıcından pençenin çekilişine kadar geçen süre zarfında ölçülmüştür [172]. 5'er dakika aralıklarla 3-4 ardışık ölçüm yapılmış ve her bir sıçan için geri çekme latensi bu değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler Student-t testi, tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi veya çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni metodu uygulanarak hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analiz sonuçları Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm analiz sonuçları ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $P < 0.05$ kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. DENEYSEL NÖROPATİ GELİŞİMİ

Tablo 3.1’de görüldüğü üzere, KKH uygulanan Kontrol (KNTRL) ($P<0.001$), 40 VCD ($P<0.001$), 70 VCD ($P<0.001$), 100 VCD ($P<0.001$) ve KBZ ($P<0.001$) gruplarının tamamında KKH sonucu mekanik eşikler anlamlı bir düşüş göstermiş ve nöropati gelişimi gözlenmiştir. Sham grubunda ise beklendiği şekilde mekanik eşiklerde herhangi bir değişiklik meydana gelmemiş ve nöropati gelişimi gözlenmemiştir.

Tablo 3.1. *Dinamik Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimi*

DP	SHAM	KNTRL	40 VCD	70 VCD	100 VCD	KBZ
0. gün	30.34 ± 2,222	30,41 ± 2,134	29.40 ± 1,772	27.13 ± 1,104	32.07 ± 1,325	28.09 ± 1,752
7. gün	29.72 ± 2,569	16.39*** ± 1,173	15.18*** ± 1,498	16.21*** ± 0,8733	16.88*** ± 1,165	14.23*** ± 1,315

DP: Dinamik Plantar, KBZ: Karbamazepin, KNTRL: Kontrol, VCD: Valnoktamid. Sonuçlar ortalama ± standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark. Student-t testi uygulanmıştır.

Tablo 3.2’de görüldüğü üzere, KKH uygulanan KNTRL ($P<0.001$), 40 VCD ($P<0.001$), 70 VCD ($P<0.001$), 100 VCD ($P<0.001$) ve KBZ ($P<0.001$) gruplarının tamamında KKH sonucu termal eşikler anlamlı bir düşüş göstermiş ve nöropati gelişimi gözlenmiştir. Sham grubunda ise beklendiği şekilde termal eşiklerde herhangi bir değişiklik meydana gelmemiş ve nöropati gelişimi gözlenmemiştir.

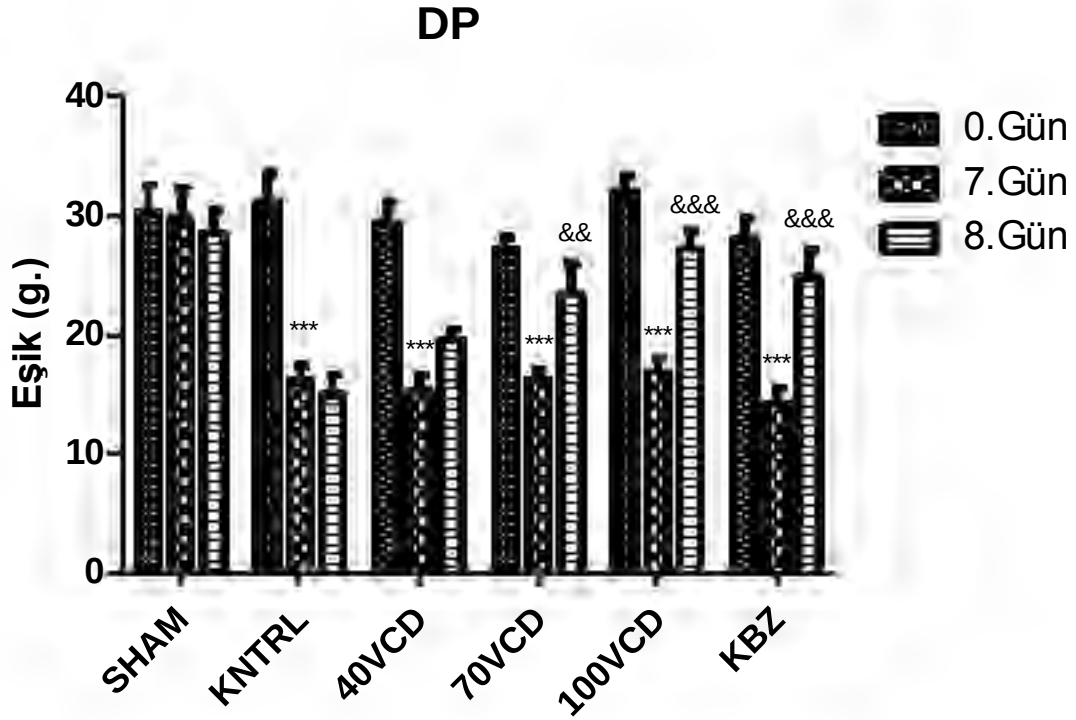
Tablo 3.2. *Plantar Testinde Deneysel Nöropati Gelişimi*

PT	SHAM	KNTRL	40 VCD	70 VCD	100 VCD	KBZ
0. gün	7,065 ± 0,5328	8,78 ± 0,4485	9,038 ± 0,4459	7,164 ± 0,4041	7,912 ± 0,6749	7,490 ± 0,6352
7. gün	7.15± 0,5042	4,033*** ± 0,4767	4,436*** ± 0,3527	3,848*** ± 0,3584	4,020*** ± 0,2746	3,556*** ± 0,1292

KBZ: Karbamazepin, KNTRL: Kontrol, PT: Plantar Test, VCD: Valnoktamid. Sonuçlar ortalama ± standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 7. güne göre anlamlı fark. Student-t testi uygulanmıştır.

3.2. ANTİ-ALLODİNİK AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şekil 3.1’de dinamik plantar test sonuçları görülmektedir. İlaç uygulaması sonrası, 70 VCD ($P<0.01$), 100 VCD ($P<0.001$) ve KBZ ($P<0.001$) gruplarında mekanik eşiklerde anlamlı yükselişler meydana gelmiştir. 100 mg/kg VCD’nin, 32 mg/kg KBZ uygulamasından kısmen daha etkili olduğu görülmüştür. Sham ve KNTRL gruplarına çözücü uygulaması ile herhangi bir etki oluşmamıştır. 40 VCD grubundaki sıçanların mekanik uyarana karşı eşik değerleri anlamlı bir artış göstermemekle birlikte bu eşik değerlerde göreceli bir artış meydana geldiği gözlenmiştir.



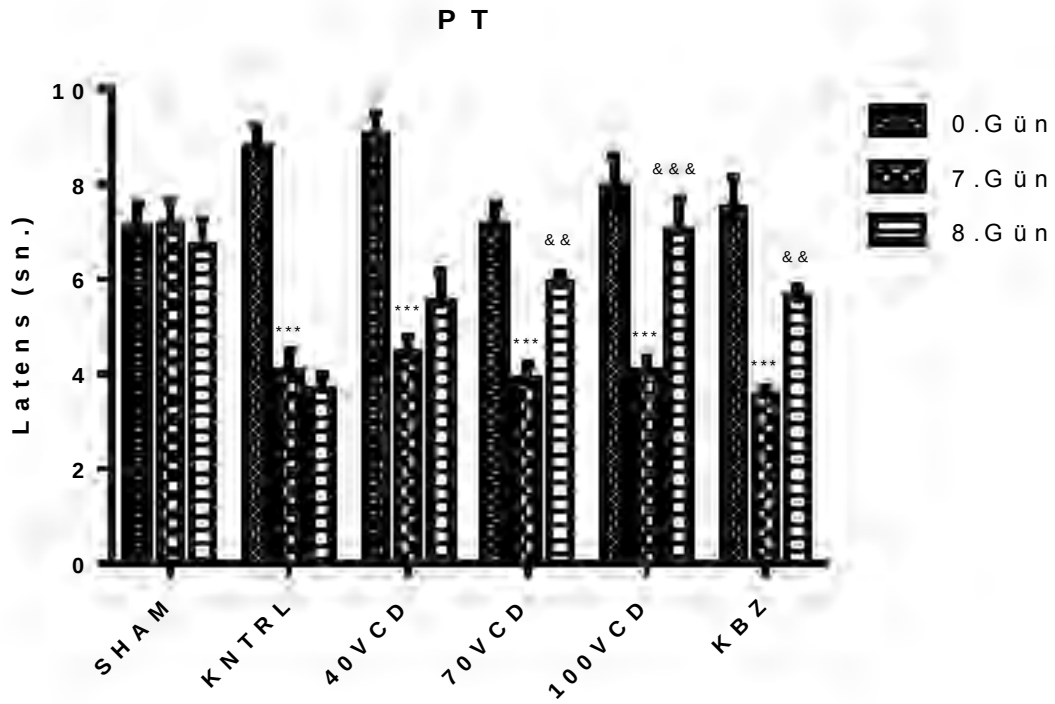
Şekil 3.1. VCD’nin Anti-Allodinik Etkisinin Değerlendirilmesi.

DP: Dinamik Plantar, KBZ: Karbamazepin, KNTRL: Kontrol, VCD: Valnoksamid. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark (nöropati gelişimi). && $P<0.01$, &&& $P<0.001$; 7. güne göre anlamlı fark (etki). Çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni metodu uygulanmıştır.

3.3 ANTİHİPERALJEZİK AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şekil 3.2’de plantar test sonuçları görülmektedir. 70 VCD ($P<0.01$), 100 VCD ($P<0.001$) ve KBZ ($P<0.01$) gruplarında, ilaç uygulamasından sonra termal uyarana karşı verilen cevabın süresinde anlamlı yükselişler meydana gelmiştir. 70 mg/kg VCD, 32

mg/kg KBZ uygulaması ile benzer etkinlik gösterirken 100 mg/kg VCD, 32 mg/kg KBZ'den göreceli olarak daha yüksek etkinlik göstermiştir. Sham ve KNTRL gruplarına çözücü uygulaması ile herhangi bir etki oluşmamıştır. 40 VCD grubundaki sıçanların termal uyarana karşı cevap süreleri anlamlı bir artış göstermemekle birlikte bu sürelerde göreceli bir artış meydana geldiği gözlenmiştir.



Şekil 3.2. VCD'nin Antihiperalezik Etkisinin Değerlendirilmesi.

KBZ: Karbamazepin, KNTRL: Kontrol, VCD: Valnoktamid, PT: Plantar Test. *** $P < 0.001$; 0. güne göre anlamlı fark (nöropati gelişimi). && $P < 0.01$, &&& $P < 0.001$; 7. güne göre anlamlı fark (etki). Çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni metodu uygulanmıştır.

3.4. ETKİ MEKANİZMASI DEĞERLENDİRMELERİ

3.4.1. Deneysel Nöropati Gelişimi

Tablo 3.3'te görüldüğü üzere, etki mekanizmasının değerlendirilmesi için oluşturulan Ketanserine (KET) ($P < 0.001$), KET + 100 VCD ($P < 0.001$); Yohimbine (YOH) ($P < 0.001$), YOH + 100 VCD ($P < 0.001$); Nalokson (NLX) ($P < 0.001$), NLX + 100 VCD ($P < 0.001$) ve Bikukulin (BİK) ($P < 0.001$), BİK + 100 VCD ($P < 0.001$) gruplarının

tamamında KKH sonucu mekanik eşikler anlamlı bir düşüş göstermiş ve nöropati gelişimi gözlenmiştir.

Tablo 3.3. Etki Mekanizması Değerlendirmeleri için Oluşturulan Grupların Dinamik Plantar Testinde Deneyisel Nöropati Gelişimleri

DP	KET	KET + 100 VCD	YOH	YOH + 100 VCD	NLX	NLX + 100 VCD	BIK	BIK + 100 VCD
0. gün	28,02 ± 1,027	32,64 ± 2,242	27,66 ± 2,301	27,40 ± 1,405	25,21 ± 0,8526	28,23 ± 1,860	25,89 ± 1,596	30,94 ± 0,9221
7. gün	17,57*** ± 1,134	16,61*** ± 1,227	16,62*** ± 0,981	16,13*** ± 1,494	15,81*** ± 0,9838	19,83*** ± 1,545	15,24** ± 0,611	15,28*** ± 0,9039

BIK: Bikukulin, DP: Dinamik Plantar, KET: Ketanserin, NLX: Nalokson, YOH: Yohimbin. Sonuçlar ortalama ± standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark. Student-t testi uygulanmıştır.

Tablo 3.4'te görüldüğü üzere etki mekanizmasının değerlendirilmesi için oluşturulan KET ($P<0.001$), KET + 100 VCD ($P<0.001$); YOH ($P<0.001$), YOH + 100 VCD ($P<0.001$); NLX ($P<0.001$), NLX + 100 VCD ($P<0.001$) ve BİK ($P<0.001$), BİK + 100 VCD ($P<0.001$) gruplarının tamamında KKH sonucu termal eşikler anlamlı bir düşüş göstermiş ve nöropati gelişimi gözlenmiştir.

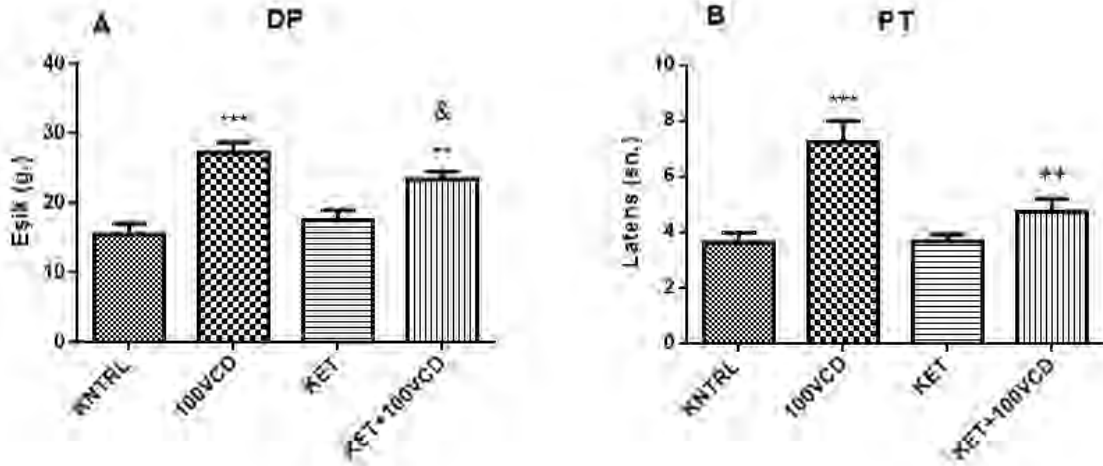
Tablo 3.4. Etki Mekanizması Değerlendirmeleri için Oluşturulan Grupların Plantar Testinde Deneyisel Nöropati Gelişimleri

PT	KET	KET + 100 VCD	YOH	YOH + 100 VCD	NLX	NLX + 100 VCD	BIK	BIK + 100 VCD
0. gün	6,978 ± 0,4606	6,38 ± 0,2352	7,076 ± 0,5422	7,722 ± 0,6384	7,399 ± 0,3102	7,336 ± 0,4874	7,257 ± 0,6724	7,232 ± 0,4511
7. gün	3,691*** ± 0,2711	2,860*** ± 0,2713	3,881*** ± 0,2572	3,713*** ± 0,2863	4,040*** ± 0,2052	3,583*** ± 0,2732	3,762*** ± 0,339	3,977*** ± 0,1670

BIK: Bikukulin, KET: Ketanserin, NLX: Nalokson, YOH: Yohimbin, PT: Plantar Test. Sonuçlar ortalama ± standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark. Student-t testi uygulanmıştır.

3.4.2. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde Serotonerjik Sistemin Rolü

Şekil 3.3'te Serotonin 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti olan ketanserin (1 mg/kg, i.p.) ön-uygulamasının 100 mg/kg VCD'nin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkisini, sırasıyla dinamik plantar (A) ve plantar testlerinde (B) ne şekilde değiştirdiği görülmektedir. Ketanserin ön-uygulamasıyla, 100 mg/kg VCD'nin dinamik plantar testinde oluşturduğu anti-allodinik aktivite değişmemekle birlikte 100 mg/kg VCD, KNTRL grubuna ve KET grubuna göre anlamlı etkisini korumuştur (sırasıyla, $P<0.01$ ve $P<0.05$). Plantar testinde ise 100 mg/kg VCD'nin antihiperaljezik etkisi anlamlı bir şekilde ($P<0.05$) geri dönmüş ve kaybolmuştur.

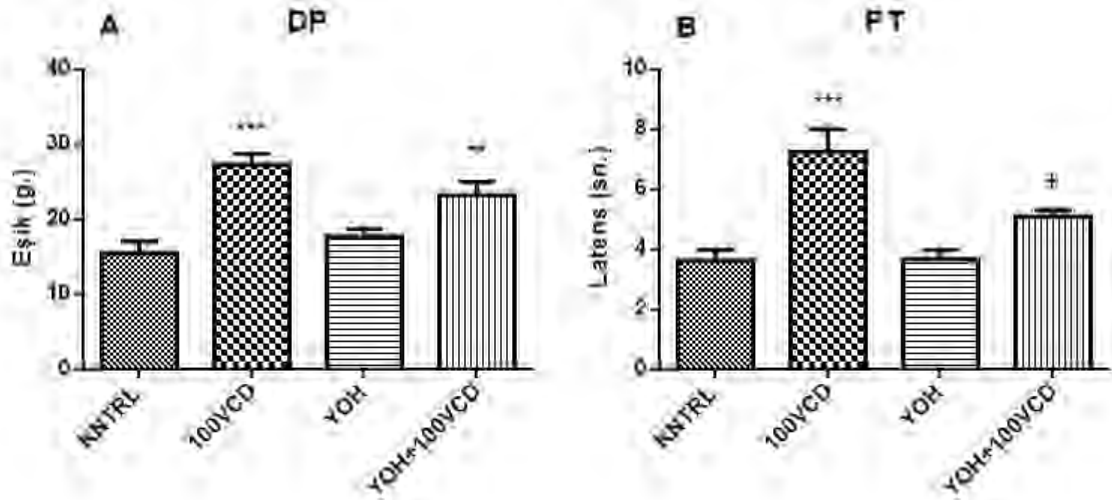


Şekil 3.3. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde Serotonerjik Sistemin Rolü.

DP: Dinamik Plantar, KET: Ketanserin, KNTRL: Kontrol, PT: Plantar Test, VCD: Valnoksamid. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık, ** $P<0.01$; 100 VCD grubuna göre anlamlı farklılık, & $P<0.05$; KET grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

3.4.3. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperalezik Etkisinde Noradrenerjik Sistemin Rolü

Şekil 3.4'te α_2 -adrenerjik antagonisti yohimbin (1 mg/kg, i.p.) ön-uygulamasının 100 mg/kg VCD'nin anti-allodinik ve antihiperalezik etkisini, sırasıyla dinamik plantar (A) ve plantar testlerinde (B) ne şekilde değiştirdiği görülmektedir. Yohimbin ön-uygulaması, 100 mg/kg VCD'nin dinamik plantar testinde oluşturduğu anti-allodinik aktivitede anlamlı bir değişiklik yapmamakla birlikte etkinliğini az da olsa zayıflatmıştır. Plantar testinde oluşturduğu antihiperalezik etkiyi ise anlamlı bir şekilde ($P<0.05$) geri döndürmüş ve 100 mg/kg VCD'nin antihiperalezik etkisi kaybolmuştur.

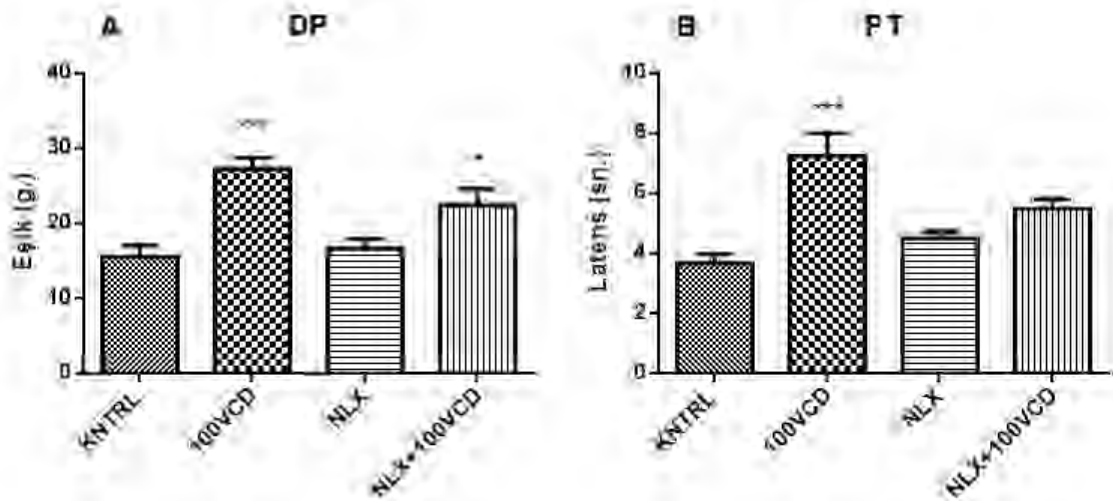


Şekil 3.4. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperalezik (B) Etkisinde Noradrenerjik Sistemin Rolü.

DP: Dinamik Plantar, KNTRL: Kontrol, PT: Plantar Test, VCD: Valnoktamid, YOH: Yohimbin. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; KNTRL grubuna anlamlı farklılık, * $P<0.05$; 100 VCD grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

3.4.4. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde Opioderjik Sistemin Rolü

Şekil 3.5'te non-selektif opioidlerjik reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, i.p.) ön-uygulamasının, 100 mg/kg VCD'nin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkisini, sırasıyla dinamik plantar (A) ve plantar testlerinde (B) ne şekilde değiştirdiğı görölmektedir. Nalokson ön uygulaması, 100 mg/kg VCD'nin anti-allodinik ve anti-hiperaljezik etkisini anlamlı olmasa da göreceli bir şekilde antagonize etmiştir. 100 mg/kg VCD'nin mekanik eşik üzerindeki iyileştirici etkisi anlamlı olarak ($P<0.05$) devam etmiş olmasına rağmen termal eşik üzerine olan olumlu etkisi kaybolmuştur.

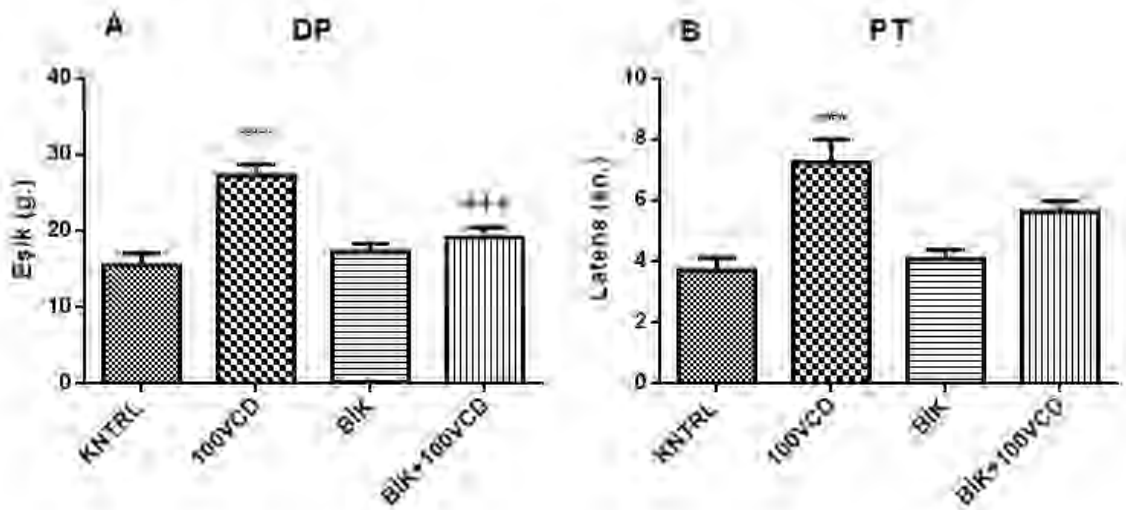


Şekil 3.5. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde Opioderjik Sistemin Rolü.

DP: Dinamik Plantar, KNTRL: Kontrol, NLX: Nalokson, PT: Plantar Test, VCD: Valnoktamid. * $P<0.05$, *** $P<0.001$; KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

3.4.5. VCD'nin Anti-Allodinik ve Antihiperaljezik Etkisinde GABA_Aerjik Sistemin Rolü

Şekil 3.6'da GABA_A reseptör antagonisti olan bikukulin (0.5 mg/kg, i.p.) ön-uygulamasının 100 mg/kg VCD'nin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkisini, sırasıyla dinamik plantar (A) ve plantar testlerinde (B) ne şekilde değiştirdiği görülmektedir. Bikukulin ön-uygulaması, 100 mg/kg VCD'nin dinamik plantar testinde oluşturduğu anti-allodinik aktiviteyi anlamlı bir şekilde ($P<0.001$) geri döndürmüş ve 100 mg/kg VCD'nin antihiperaljezik etkisi tamamen kaybolmuştur. Plantar testinde oluşturduğu antihiperaljezik etkiyi ise göreceli bir şekilde geri döndürmüş ve 100 mg/kg VCD'nin etkisi, KNTRL ve BİK grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır.



Şekil 3.6. VCD'nin Anti-Allodinik (A) ve Antihiperaljezik (B) Etkisinde GABA_Aerjik Sistemin Rolü.

BİK: Bikukulin, DP: Dinamik Plantar, KNTRL: Kontrol, PT: Plantar Test, VCD: Valnoksamid. *** $P<0.001$; KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık, +++ $P<0.001$; 100VCD grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. TARTIŞMA

VCD, anksiyolitik ve antibipolar özellikleri bulunan antikonvülzan bir ilaçtır [9]. Nöbet ve epilepsi tedavisi için geliştirilen antikonvülzanların, epilepsinin ve nöropatik ağrının altında yatan patofizyolojik mekanizmaların benzerliğinden dolayı [58] ağrının hafifletilmesinde kullanılmasından hareketle VCD'nin nöropatik ağrı üzerinde etkili olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca daha önce VCD'nin dinamik plantar testinde taktil allodiniyi doza bağlı olarak geri döndürmede etkili olduğu gösterilmiş [101] fakat bu çalışma yalnızca anti-allodinik etkinin belirlenmesi ile sınırlı kalmış, VCD'nin antihiperalezik etkinliği değerlendirilmemiş ve etki mekanizmaları aydınlatılmamıştır. Halbuki mekanik uyarana verilen cevapları etkileyen ilaçlar, termal uyarana verilen cevapları geri döndürmede etkili olmayabilir veya daha etkin bir şekilde geri döndürebilir [12,13]. Çünkü, mekanik ve termal uyarana karşı oluşan ağrılı uyaranların kullandıkları yollar, bu yollarda rol alan mekanizmalar, nosiseptörler ve iletimde görevli lifler farklılık göstermektedir. Örneğin; termal uyarı omuriliğe ana olarak yüksek eşikli, miyelinsiz, ince C lifler aracılığıyla iletilirken mekanik uyarı ise ana olarak düşük eşikli, geniş çaplı, miyelinli Aβ lifleri aracılığıyla iletilmektedir [77]. Tez çalışmasında, Winkler vd., (2005, s. 198-208)'nin yaptığı çalışma baz alınarak, VCD'nin etkili bulunduğu süre zarfında (45-120 dk.), akut anti-allonik etkinliğinin yanı sıra antihiperalezik etkinliği de değerlendirilmiştir. Bu amaçla, nöropatiye bağlı gelişen ağrıyı değerlendirebilmek adına, güvenilir ve kolay tekrarlanabilir bir model olduğu için KKH modeli tercih edilmiştir [173]. Söz konusu model, siyatik sinire yapılan tek taraflı gevşek ligasyon sonucunda unilateral periferik mononöropati oluşturmaktadır [14, 15]. Periferik nöropatik ağrı, travma ya da hastalık neticesinde periferik sinir lifinde meydana gelen bir hasarla gelişebilmektedir [141]. Bu model, insanlardaki travmatik mekanik hasarı taklit etmekte ve kronik nöropatik ağrının allodini ve hiperalezi gibi pek çok patofizyolojik özelliğini göstermektedir [15]. Mekanik allodini ve termal hiperalezi gibi davranışsal değişiklikler, operasyon sonrasında bir hafta içerisinde gelişmekte ve ikinci hafta süresince de ağrı ile ilişkili maksimal davranışlar ve postüral asimetrierler görülmektedir. Siyatik sinirin cerrahi konstrüksiyonu, katgut ve hasara cevap olarak immünolojik reaksiyon gelişmesine neden olur ve bu da intranöral ödem, fokal iskemi ve Wallerian dejenerasyonu ile ilişkilidir. Elektrofizyolojik çalışmalar, sinir iletim hızında düşüş olduğunu ve histopatolojik

çalışmalar da miyelinsiz aksonlarla kıyaslandığında, miyelinli aksonlarda daha fazla hasarın meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Daha önce, bu modelde hasar sonrası meydana gelen davranışsal değişikliklerden C liflerin sensitizasyonunun sorumlu olduğu düşünülmekteydi ancak artık biliniyor ki sinir üzerindeki parsiyel hasar hem A hem C liflerin sensitizasyonuna yol açarak ağrı davranışlarına neden olmaktadır [14]. Bu tez çalışmasında, KKH ile sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda 7. günde nöropati neticesinde mekanik allodini ve termal hiperaljezinin geliştiği belirlenmiştir. Nöropatik ağrı gelişen sıçanlarda, 8. günde 40, 70 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanan VCD, anti-allodinik etkinin yanısıra belirgin anti-hiperaljezik etki de göstermiştir. VCD'nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu ajan, en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olan VPA'nın amid türevi olduğundan, voltaja bağlı Na^+ kanallarının inhibisyonu, GABA_Aerjik sinyalin artması, NMDA-reseptörü aracılıklı glutamat eksitasyonunun azalması ve serotonerjik inhibisyonun artması gibi nöral mekanizmalar, VCD'nin de etki mekanizmaları olarak önerilmektedir [101, 164]. Ayrıca bazı çalışmalar, VCD'nin GABA_A reseptörlerine etki ederek inhibitör transmisyonu potansiyelize ettiğini ileri sürmektedir [165, 166]. Dolayısıyla VCD'nin çalışmalarda gözlenen bu terapötik etkinliğini, bu mekanizmalardan bir veya birkaçını kullanarak gerçekleştirebiliyor olması şaşırtıcı olmayacaktır. Nitekim, VCD için önerilen etki mekanizmalarına denk düşecek şekilde, mekanik allodini gelişmesinde tanımlanan mekanizmalar içerisinde Na^+ kanallarının ekspresyonunun ve NMDA reseptör eksitasyonunun artışı da yer almaktadır [174]. Yine termal hiperaljezi gelişiminde de Na^+ kanallarının aktivasyon eşiğinin düşmesi ve buna bağlı olarak nosiseptörlerin sensitizasyonu ve GABA_Aerjik aşırımın zayıflaması gibi mekanizmalar tanımlanmıştır [175]. Fakat biliniyor ki ağrının modülasyonu yalnızca bu mekanizmalarla sınırlı olmayıp çok daha kompleks bir süreçtir. Söz konusu bilgilerden hareketle, VCD'nin etkisine aracılık ettiği tahmin edilen serotonerjik ve GABA_Aerjik sistemlerin yanı sıra, ağrı kontrolüne katılımı ağırlıklı olan noradrenerjik ve opioiderjik sistemlerin de bu ajanın etkinliğine aracılık edip etmediği araştırılmıştır.

Serotonerjik sistemin etkisinin araştırılması için 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti olan ketanserin kullanılmış ve VCD'nin anti-allodinik etkisinde kısmen antagonizma oluşurken, anti-hiperaljezik etkisinde anlamlı bir antagonizma gözlenmiştir. Ketanserin ile gözlenen bu anlamlı antagonizma, VCD'nin antihiperaljezik etkisinde 5-HT_{2A/2C} reseptör aktivasyonu aracılığıyla serotonerjik sistemin önemli rol oynadığını

göstermektedir. Bu reseptör alt tipinin, termal uyaran gibi ağırlı uyaranları dorsal boynuza ileten ve termal hiperaljezide ana rol oynayan C liflerde yoğun olarak bulunduğu bilinmektedir [176]. Omurilik dorsal boynuzda serotoninin, opioid peptid salan inhibitör ara nöronlar üzerinde bulunan 5-HT₂ reseptörleri stimüle ettiği [99] ve 5-HT_{2A} alt tipinin, bu inhibitör internöronların aktivasyonu aracılığıyla antinosiseptif etki gösterdiği bilinmektedir [91]. Fakat serotoninin, reseptörleri aracılığıyla allodinik süreç üzerine etkinliği de vardır, ancak bu etki net değildir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda serotoninin anti-allodinik etkili olduğu, fakat bu etkisini gösterebilmesi için artmış NA seviyesinin gerekli olduğu düşünülmektedir [108]. Çalışmada, noradrenerjik sistemin VCD'nin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkisine katılımı da α_2 -reseptör antagonisti olan yohimbin kullanılarak araştırılmıştır. Spinal α_2 -adrenoseptörler üzerine etki eden NA'nın insanlarda [105] ve hayvanlarda [106] inisi spinal yolaklar aracılığıyla güçlü antinosiseptif etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır [102; 177]. Bu etkinin inhibitör internöronların aktivasyonu ile gerçekleşen postsinaptik bir inhibisyon olduğu bilinmektedir. KKH modeli kullanılarak yapılan bir takım çalışmalar, α_2 -adrenoseptörlerin, NA salıverilmesini arttıran ilaçların anti-allodinik etkinliğine aracılık ettiğini bildirmektedir [108]. Ayrıca KKH ile oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası DRG nöronlarında α_2 -adrenoseptör sentezinin arttığı ve lumbar dorsal boynuza inisi inhibitör noradrenerjik innervasyonun up-regüle olduğu bilinmektedir [15, 109]. Bu çalışmada, yohimbinin mekanik allodini üzerinde değerli bir etki göstermeyip termal hiperaljeziyi değerlendiren plantar testinde [178] anlamlı bir antagonizma sağlaması, VCD'nin antihiperaljezik etkisinde serotonerjik sistemin yanı sıra noradrenerjik sistemin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca yohimbinin sistemik uygulamasında, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} antagonisti gibi davranarak serotoninin etkilerini güçlü bir şekilde antagonize ettiği bilinmektedir [179, 180]. Böylece, bu termal hiperaljezideki güçlü geri döndürücü etki, yohimbinin α_2 -adrenoseptörleri üzerindeki etkisinin yanı sıra 5-HT üzerindeki bu güçlü antagonizmasından ileri geliyor olabilir. Bu sonuçlar göstermektedir ki VCD tarafından termal hiperaljezinin hafifletilmesinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemler birlikte çalışmaktadır. Anti-allodinik etkiye ise katılımları kısıtlı düzeydedir. Daha önce bahsedilen, "serotoninin anti-allodinik etkili olması için artmış NA seviyesi gereklidir" bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlara göre her iki sistemin anti-allodinik etkide kısmen etkili olması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, inisi liflerin, serotonin ve NA ile birlikte endojen opioidleri de temel inhibitör mediyatör olarak

kullanarak, afferent duyuşal nöronları hiperpolarize ederek ağrı iletimini baskıladığı bilinmektedir [181]. Bu bilgiden hareketle, opioidderjik sistemin VCD'nin etkisine aracılık edip etmediğı non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson kullanılarak araştırılmıştır. Naloksonun geri döndürücü etkisi, ketanserin ve yohimbin kullanılarak elde edilen sonuçlara benzer şekilde mekanik allodiniyi değerlendiren dinamik plantar testine göre, termal hiperaljeziyi değerlendiren plantar testinde göreceli de olsa daha başarılı olmuştur. Daha önce söylendiğı gibi, bu üç modölatör sistem ağrı kontrolü sürecinde birbirlerinden bağımsız, ama çoğı zaman birbirlerinin etkilerini modöle ederek etkileşim halinde bulunmaktadır. Kısaca, opioid reseptörlerin aktivasyonu, noradrenerjik ve serotonerjik nöronları içeren nöromodölatör sistemi aktive eder ve aktive olan bu nöronlar spinal korda inisi projeksiyonlar yapar. Serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar lokal opioid peptidlerin salıverilmesini regöle eder ve nosiseptif duyuşal nöronlardan girdi alan dorsal boynuzun duyarlılığını modöle eder [182]. Örneğın; dorsal boynuz yapılarında bulunan serotoninin inhibitör etkisinin, opioid-salan internöronlar aracılığıyla gerçekteştiğı bilinmektedir [181]. Ayrıca, α_2 -adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinin bir opioid olan morfinin antinoseptif etkisini azalttığını bildiren çalışmalardan yola çıkarak inisi inhibitör noradrenerjik sistemin opioidlerin antinoseptif etkisini arttırdığı söylenebilir [183]. Bu bilgilerden hareketle, tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, serotonerjik ve noradrenerjik sistem daha baskın olmak üzere, opioidderjik sistem de VCD'nin anti-allodinik etkinliğinden ziyade antihiperalezik etkinliğinde rol almaktadır. Bilinmektedir ki ağrılı termal uyaran omuriliğede ana olarak yüksek eşikli, miyelinsiz C lifleriyle iletilir [184] ve bu yolak ana olarak inisi monoaminerjik sistemin ve opioidderjik sistemin kontrolü altındadır [185]. Ayrıca inisi monoaminerjik nöronların mekanik uyaranların spinal iletimini inhibe etmekten ziyade [133] termal uyaranların spinal iletimini inhibe ettiğı göz önünde bulundurulursa, tez çalışmasının sonuçları bu üç sistemin mekanik anti-allodinik etkide fazla rol almayıp termal antihiperalezik etkide neden daha etkin rol aldığını açıklamaktadır. Fakat VCD'nin antihiperalezik etkinliğı olduğı kadar anti-allodinik etkinliğede sahip olduğı da belirlenmiştir ve bu üç modölatör sistemin baskın olarak anti-allodinik etkiye katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Santral sinir sisteminde farklı sinir hasarlarıyla indüklenen farklı reorganizasyonlar, nöropatik ağrının opioidlere cevap verebilirliğinde farklılıklara yol açabilmektedir. Örneğın KKH, μ -opioid reseptörlerin sayısını arttırır ya da siyatik sinirin sıkı bağlanması, μ -opioid reseptörlerin sayısını azaltabilir ve morfine karşı farklı duyarlılıkların oluşmasına neden olabilir [186].

Yine, elektrofizyolojik çalışmalar, mekanik uyarıyı ileten A lifi aracılı cevapların inhibisyonunda opioidlerin ancak ufak bir etki meydana getirdiğini göstermektedir. Bu inhibitör etkinin C lifleri aracılı cevaplarda meydana gelen inhibisyondan çok daha az olması, opioidlerjik sistemin niye termal hiperaljezide daha etkin rol aldığını açıklamaktadır [187]. Dolayısıyla mekanik anti-allodinik etkinliği açıklamaya yönelik farklı mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Siyatik sinir hasarından sonra spinal GABA ve GABA sentezleyen enzim seviyelerinin, primer afferent nöronlarda meydana gelen dejenerasyona bağlı olarak düşüş gösterdiği bilinmektedir [188-190]. GABA aracılı analjezik etkinin de primer afferentlerde presinaptik olarak ve dorsal boynuz nöronlarında post-sinaptik olarak lokalize olmuş GABA_A reseptörleri aracılığıyla meydana geldiği bilinmektedir [132]. Bu nedenle VCD'nin etkisine GABAerjik sistemin aracılık edip etmediği GABA_A reseptör antagonisti olan bikukulin kullanılarak araştırılmış ve bikukulinin mekanik allodiniyi ölçen dinamik plantar testinde VCD'nin anti-allodinik etkisini ciddi anlamda antagonize ettiği, termal hiperaljezide ise bu antagonizmanın kısmen olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, VCD'nin anti-allodinik etkinliğinin daha çok GABA aracılı olduğunu göstermektedir. Bilinmektedir ki; inhibitör GABA yolağının, GABA_A reseptör antagonisti bikukulin tarafından baskılanması, doza bağımlı allodini ile ilişkilidir ve omurilikteki GABA reseptörü seviyeleri siyatik sinir aksotomisinden sonra düşüş göstermektedir. Bunun nedeninin, reseptörlerin lokalize olduğu primer afferent nöronlarda meydana gelen dejenerasyon olduğu düşünülmektedir [188]. Dorsal boynuzda meydana gelen GABA disinhibisyonu, düşük eşikli A β liflerden iletilen girdinin ağrı olarak algılanmasında ve böylece allodini gelişmesinde rol oynar [191]. Lamina II'deki pek çok internöronun GABAerjik olduğu ve primer afferent A δ ve C liflerinin terminalleriyle sinaps yaptığı bilinmektedir [192]. GABA reseptör sistemi ve opioid reseptör sistemi hem nöroanatomik olarak hem de fonksiyonel olarak birbirine dolanmış şekildedir [129]. Aynı şekilde, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin yarattığı antinosisepsiyona, bazı bölgelerde artan GABAerjik etkinliğinin aracı olduğu bilinmektedir [98, 104, 128]. VCD'nin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinliğine katılan ve sonuçlarda bahsedilen baskın mekanizmaların yanı sıra diğer sistemlerin de kısmen katkı sağlaması, sistemler arası eş-güdümlü etkileşimin bilinmesi nedeniyle sürpriz olmamıştır.

Özetle; VCD, belirgin anti-allodinik ve antihiperaljezik etkinliğe sahiptir. VCD'nin anti-hiperaljezik etkinliğine serotonerjik ve noradrenerjik sistemler başta olmak

üzere opioidlerjik ve bir miktar da GABAerjik sistem katkısı olduğu, anti-allodinik etkisine ise yoğun olarak GABAerjik sistemin aracılık ettiği kanıtlanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak ve VCD'nin yan etki profilinin de düşük olduğu göz önünde bulundurularak VCD'nin nöropatik ağrının hafifletilmesinde tek başına veya diğer etkili tedavilerle kombine olarak kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğunu söylenebilir.

4.2. SONUÇ ve ÖNERİLER

Nöropatik ağrı, somatoduyusal sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalığın direkt sonucu olarak ortaya çıkan bir ağrı çeşididir. Hastanın hayatını pek çok yönden olumsuz etkileyen bu ciddi ve sürekli rahatsızlığın tedavisinde hem farmakolojik hem non-farmakolojik yöntemler kullanılır. Farmakolojik tedavide TSA'lar, SSRI'lar, SSNRI'lar, antikonvülzanlar, lokal anestezikler, NMDA reseptör antagonistleri, opioidler ve kannabinoidler gibi pek çok ilaç grubu bulmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü, nöropatik ağrının basamaklı tedavisinde ilk sırayı antidepresanlara ve antikonvülzanlara vermektedir, ancak yan etki, tolerans gelişimi ve tolerabilite gibi çeşitli sorunlar nedeniyle yeni ilaç araştırma ve geliştirmeleri halen sürmektedir. Nöropatik ağrı ile epilepsinin patofizyolojisi benzerlik gösterdiği için de yeni ilaç çalışmalarında sıklıkla antikonvülzanlar üzerine yoğunlaşmaktadır. Sık kullanılan antikonvülzanlardan biri olan VPA'nın amid türevi olan VCD, yan etkiler açısından güvenli ve teratojenite göstermeyen bir bileşiktir.

Bilinmektedir ki ağrı modülasyonu, periferik ve santral sinir sistemi içerisindeki çeşitli nöronal sinyal yollarının aktivasyonunu içine alan karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte pek çok nörotransmitter veya nöromodülatör birlikte yer alır ve antinosiseptif veya pronosiseptif yanıtlar üretir. Dolayısıyla, antinosiseptif etkinliği kanıtlanan bir bileşiğin etki mekanizmasının daha detaylı aydınlatılması ve boşlukların tamamlanması gerekmektedir. Etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar, ilaçların etki profilini ortaya koyabilmek açısından önemlidir. Bu çalışmada, KKH modeli kullanılarak nöropati geliştirilmiş sıçanlara 70 ve 100 mg/kg VCD'nin i.p. uygulanması, nöropati gelişimi ile birlikte düşen mekanik ve termal eşikleri yükselterek sırasıyla anti-allodinik ve antihiperalezik etkinlik göstermiştir. VCD'nin anti-allodinik etkinliğe serotonerjik, noradrenerjik ve opioidlerjik modülasyonun nispeten zayıf, GABAerjik sistemin ise anlamlı bir katkı sağladığı görülmüştür. Antihiperalezik etkinliğe ise opioidlerjik ve GABAerjik sistemin kısmen, serotonerjik ve noradrenerjik sistemin anlamlı bir katkı

sağladığı belirlenmiştir. Tez çalışmasından elde edilen sonuçlardan yola çıkarak ve VCD'nin yan etki profili ve teratojenite riski açısından daha güvenli bir ajan olduğu göz önünde bulundurularak VCD'nin nöropatik ağrının tedavisinde tek başına veya diğer etkili tedavilerle birlikte kullanımının insanlardaki nöropatik ağrıda yarar sağlayabileceği öngörülebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Merskey, H. and Bogduk, N. (1994). Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. H. Merskey and N. Bogduk (Eds.), *Classification of chronic pain, IASP task force on taxonomy* içinde (s. 209-214). Seattle: WA: IASP Press.
- [2] Basić-Kes, V., Zavoreo, I., Bosnar-Puretić, M., Ivanković, M., Bitunjac, M., Govori, V. and Demarin, V. (2009). Neuropathic pain. *Acta. Clin. Croat.*, 48 (3), 359-365.
- [3] Serpell, M. (2008). *Handbook of pain management*. London: Current Medicine Group.
- [4] Berker, E. (2005). Nöropatik ağrı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 1 (10), 37-40.
- [5] Baron, R., Binder, A. and Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, 9 (8), 807-819.
- [6] Vranken, J.H. (2009). Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med .Chem.*, 9 (1), 71-78.
- [7] McQuay, H.J. and Wiffen, ,P. (2010). Antidepressants and antiepileptics for neuropathic pain. M.I. Bennett (Ed.), *Neuropathic pain* içinde (s. 95-105). New York: Oxford University Press Inc.
- [8] Kaufmann, D., Yagen, B., Minert, A., Wlodarczyk, B., Finnell, R.H., Schurig, V., Devor, M. and Bialer, M. (2010). Evaluation of the antiallodynic, teratogenic and pharmacokinetic profile of stereoisomers of valnoctamide, an amide derivative of a chiral isomer of valproic acid. *Neuropharmacology*, 58 (8), 1228-1236.
- [9] Bialer, M. (2012). Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64 (10), 887-895.
- [10] Winkler, I., Blotnik, S., Shimshoni, J., Yagen, B., Devor, M. and Bialer, M. (2005). Efficacy of antiepileptic isomers of valproic acid and valpromide in a rat model of neuropathic pain. *Br. J. Pharmacol.*, 146 (2), 198-208.
- [11] Meyer, R.A., Ringkamp, M., Campbell, J.N. and Raja, S.N. (2005). Neural mechanisms of hyperalgesia after tissue injury. *Johns Hopkins Apl. Tech. Dig.*, 26 (1), 56-66.

- [12] Huang, C., Hu, Z.P., Long, H., Shi, Y.S., Han, J.S. and Wan, Y. (2004). Attenuation of mechanical but not thermal hyperalgesia by electroacupuncture with the involvement of opioids in rat model of chronic inflammatory pain. *Brain Res. Bull.*, 63 (2), 99-103.
- [13] Zurowski, D., Nowak, L. Machowska, A., Wordliczek, J. and Thor, P.J. (2012). Exogenous melatonin abolishes mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in neuropathic pain. The role of the opioid system and benzodiazepine-gabaergic mechanism. *J. Physiol. Pharmacol.*, 63 (6), 641-647.
- [14] Jaggi, A.S., Jain, V. and Singh, N. (2011). Animal models of neuropathic pain. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 25 (1), 1-28.
- [15] Hajhashemi, V., Banafshe, H.R., Minaian, M., Mesdaghinia, A., and Abed, A. (2014). Antinociceptive effects of venlafaxine in a rat model of peripheral neuropathy: role of alpha2-adrenergic receptors.. *Eur. J. Pharmacol.*, 738, 230-236.
- [16] Jackson, M. (2003). *Pain: The Science and Culture of Why We Hurt*. Canada: Vintage Books Canada.
- [17] Cerandro, F. (2009). Pain Theories. A.I. Basbaum and M.C. Bushnell (Eds.), *Science of pain* içinde (s. 5-11). Oxford: Elsevier Inc.
- [18] Bonica, J.J. (1991). History of pain concepts and pain therapy. *Mt. Sinai J. Med.*, 58 (3), 191-202.
- [19] Moayedi, M. and Davis, K.D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *J. Neurophysiol.*, 109 (1), 5-12.
- [20] Carli, G. (2011). Historical perspective and modern views on pain physiology: from psychogenic pain to hyperalgesic priming. *Arch. Ital. Biol.*, 149 (Suppl.), 175-186.
- [21] Savcı, A. (2007). *Acil servise “karın ağrısı” ile başvuran hastalara tanı alana kadar kendilerinin ve ailelerinin uyguladıkları girişimler ve bu girişimlerin tanılarına etkileri*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi.
- [22] Stanos, S.P., Tyburski, M.D. and Harden, R.N. (2006). Management of chronic pain. R.L. Braddom (Ed.), *Physical medicine and rehabilitation* içinde (s. 951-989). Philadelphia: W.B. Saunders.

- [23] S tekin, E. (2005). * eneler ve yüz bölgesi ağrıları*. Yayımlanmamış Bitirme Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi.
- [24] Melzack, R. and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150 (3699), 971-979.
- [25] Calvino, B. and Grilo, R.M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73 (1), 10-16.
- [26]  elik, E.C. (2005). *Medulla spinalis yaralanmalı hastalardaki nöropatik ağrıya akupunktur benzeri tens'in etkisi*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul 70. Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- [27] Patestas, M.A. and Gartner, L.P. (2006). *A textbook of neuroanatomy*. Oxford: Blackwell Science (s. 54-67).
- [28] Esener, Z. (1983). Ağrı: türleri, yolları, teorileri, mediatör ve reseptörleri. *Ondokuzmayıs Tıp Derg.*, 2, 191.
- [29] Paksoy, M. (2006). *Kapalı minör ürolojik girişimlerde ağrı tedavisi için lornoksikam ve tramadol uygulamalarının karşılaştırılması*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C. Sa lık Bakanlığı Taksim E itim ve Araştırma Hastanesi.
- [30] Ghosh, S. (2012). Introduction to pain, religion and analgesia. S. Ghosh (Ed.), *Pain in perspective* içinde (s. 1-10). Croatia: InTech.
- [31] Dedeli, O. and Kaptan. G. (2013). Spirituality and religion in pain and pain management. *Health Psychol. Res.*, 1 (3), e29.
- [32] Erdine, S. (2012). *A rının kitabı*. İstanbul: Hayy Kitap
- [33] Schwartz, D.P., Parris, W.C.V. (1991). Historical perspectives on pain management. W.C.V. Parris (Ed.), *Contemporary issues in chronic pain management* içinde (s. 1-9). New York: Springer.
- [34] <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/techniques/trephination> (Erişim Tarihi: 02.04.2016).

- [35] Kean, W.F., Tocchio, S., Kean, M., and Rainsford K.D. (2013). The musculoskeletal abnormalities of the Similaun Iceman ("Ötzi"): clues to chronic pain and possible treatments. *Inflammopharmacology*. 21 (1), 11-20.
- [36] <http://www.iceman.it/en/tattoos>, (Erişim Tarihi: 05.04.2016)
- [37] Heidland, A., Fazeli, G., Klassen, A., Sebekova, K., Hennemann, H., Bahner, U., and DiIorio, B. (2013). Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle waisting. *Clin. Nephrol.*, 79 Suppl 1, S12-23.
- [38] Ni, M. (1995). *The yellow emperor's classic of medicine: a new translation of the neijing suwen with commentary*. Boston: Shambala Publications.
- [39] Lin, Y.C., (2014) Acupuncture. H. Benzon, J.P. Rathmell, C.L. Wu, D.C. Turk, C.E. Argoff and R.W. Hurley (Eds.), *Practical management of pain* içinde (s. 650-657). Philadelphia: Mosby Elsevier.
- [40] Rosenblum, A., Marsch, L.A., Joseph, H. and Portenoy, RK. (2008). Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 16 (5), 405-416.
- [41] Norn, S., Permin, H., Kruse, P.R. and Kruse, E. (2009). From willow bark to acetylsalicylic acid. *Dan. Medicinhist. Arbog.*, 37, 79-98.
- [42] Hedner, T. and Everts, B. (1998). The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin. Rheumatol.*, 17 (1), 17-25.
- [43] Prisinzano, T. and Gebhart, G.F. (2006). Pain overview. J.B. Taylor and D.J. Triggle (Eds.), *Comprehensive medicinal chemistry II volume 6 : therapeutic areas I: central nervous system, pain, metabolic syndrome, urology, gastrointestinal and cardiovascular* içinde (s. 321-324). Oxford: Elsevier Science.
- [44] Treede, R.D. (2006). Pain and hyperalgesia: definitions and theories. F. Cervero and T.S. Jensen (Eds.), *Pain, volume 81 (handbook of clinical neurology)* içinde (s. 3-10). Amsterdam: Elsevier B.V.
- [45] Goldberg, D.S. and McGee, S.J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11, 770.

- [46] Schopflocher, D. and Harstall, C. (2008). The descriptive epidemiology of chronic pain. S. Rashiq, D. Schopflocher, P. Taenzer and E. Jonsson (Eds.), *Chronic pain: a health policy perspective* içinde (s. 29-40). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [47] Erdine, S., Hamzaoglu, O., Özkan, Ö., Balta, E. ve Domaç, M. (2001). Türkiye’de erişkinlerin ağrı prevalansı. *Ağrı*, 13 (2), 22-30.
- [48] Hamzaoglu, O., Özkan, Ö., Erdine, S., Balta, E. ve Domaç, M. (2013). Prevalence of pain among adults in Turkey. *Pain Clin.*, 18 (2), 147-154.
- [49] Osterweis, M, Kleinman, A. and Mechanic, D. (Eds.). (1987). *Pain and disability: clinical, behavioral, and public policy perspectives*. Washington, D.C: National Academy Press.
- [50] Lamont, L.A., Tranquilli, W.J. and Grimm, K.A. (2000). Physiology of pain. *Andy. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 30 (4), 703-728.
- [51] Treede, R.D. (2009). The adequate stimulus. A.I. Basbaum and M.C. Bushnell (Eds.), *Science of pain* içinde (s. 1-3). Oxford: Elsevier Inc.
- [52] Guindon, J. and Hohmann, A.G. (2009). Pain: mechanisms and measurement. G.G. Berntson and J.T. Cacioppo (Eds.), *Handbook of neuroscience for the behavioral science (vol. I)* içinde (s. 635-658). United States of America: John Wiley & Sons, Inc.
- [53] Patel, N.B. (2010). Physiology of pain. A. Kopf and N B. Patel (Eds.), *Guide to pain management in low-resource settings* içinde (s. 13-19). Seattle: International Association for the Study of Pain.
- [54] Jerome, J.A. (2003). Pain management. *Foundations for osteopathic medicine* içinde (s. 212-217). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [55] Rathmell, J.P. and Fields, H.L. (2015). Pain: pathophysiology and management. D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson and J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* içinde (s. 87-95). United States of America: McGraw-Hill Education.
- [56] Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 34 (2), 285-309.

- [57] Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. and Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139 (2), 267-284.
- [58] Hains, B.C. (2007). *Pain*. New York: Infobase Publishing.
- [59] Dubin, A.E. and Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J. Clin. Invest.*, 120 (11), 3760-3772.
- [60] Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg.*, 3 (2), 37-48.
- [61] Vadivelu, N., Whitney, C.J. and Sinatra, R.S. (2009). Pain pathways and acute pain processing. R.S. Sinatra, O.A. de Leon-Cassasola, B. Ginsberg and E. R. Viscusi (Eds.), *Acute pain management* içinde (s. 3-21). New York: Cambridge University Press.
- [62] Bradl, M., Kanamori, Y., Nakashima, I., Misu, T., Fujihara, K., Lassmann, H. and Sandkühler, J. (2014). Pain in neuromyelitis optica - prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurol.*, 10, 529-536.
- [63] Stamford, J.A. (1995). Descending control of pain. *Br. J. Anaesth.*, 75 (2), 217-27.
- [64] Ossipov, M.H., Morimura, K. and Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, 8 (2), 143-151.
- [65] Barrett, K. E., Barman, S.M., Boitano, S. and Brooks, H.L. (2010). *Ganong's review of medical physiology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- [66] Hall, J.E. (2013). *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji* (Çev: B. Ç. Yeğen, İ. Alican ve Z. Solakoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- [67] Oxenham, D. (2014). Palliative care and pain. Walker, B.R., Colledge, N.R., Ralston, S.H. and Penman, I.D. (Eds.), *Davidson's principles and practice of medicine* içinde (s. 283-293). China: Elsevier Limited.
- [68] Bennett, M.I. (2010). Theories, history and current taxonomy. M.I. Bennett (Ed.), *Neuropathic pain* içinde (s. 1-9). New York: Oxford University Press Inc.
- [69] Baron, R. (2006). Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2 (2), 95-106.

- [70] Bouhassira, D. and Attal N. (2013). Epidemiological considerations in neuropathic pain. C. Toth and D.E. Moulin (Eds.), *Neuropathic pain: causes, management, and understanding* içinde (s. 24-33). New York: Cambridge University Press.
- [71] Smith, B.H. and Torrance, N. (2010). Epidemiology. M.I. Bennett (Ed.), *Neuropathic pain* içinde (s. 17-25). New York: Oxford University Press Inc.
- [72] Bennett, M.I., Rayment, C., Hjermstad, M., Aass, N., Caraceni, A. and Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*, 153 (2), 359-365.
- [73] Van Hecke, O., Austin, S.K., Khan, R.A., Smith, B.H. and Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155 (4), 654-662.
- [74] Erbas, T., Ertas, M., Yucel, A., Keskinaslan, A. and Senocak, M. (2011). Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J. Clin. Neurophysiol.*, 28 (1), 51-55.
- [75] Scadding, J. (2003). Neuropathic pain. *ACNR.*, 3 (2), 8-11.
- [76] Beggs, S. and Salter, M.W. (2006). Neuropathic pain: symptoms, models, and mechanisms. *Drug Develop. Res.*, 67 (4), 289-301.
- [77] Meyer, H.P. (2008). Neuropathic pain - current concepts. *SA Fam. Pract.*, 50 (3), 40-49.
- [78] Smith, B.H. and Torrance, N. (2012). Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr. Pain Headache. Rep.*, 16 (3), 191-198.
- [79] Berker, E. (2005). Nöropatik ağrı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 1 (10): 37-40.
- [80] Baron, R., Binder, A. and Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, 9 (8), 807-819.
- [81] Schaible, H.G. (2006). Peripheral and central mechanisms of pain generation. Stein, C. (Ed.), *Analgesia* içinde (s. 3-28). Leipzig: Springer.

- [82] Garcia-Larrea, L. (2014). The pathophysiology of neuropathic pain: critical review of models and mechanisms. S.N. Raja and C.L. Sommer (Eds.), *Pain 2014: refresher courses, 15th world congress on pain* içinde (s.453-476). Washington; IASP Press.
- [83] Vranken, J.H. (2013).Neuropathic pain following spinal cord injury. C. Toth and D.E. Moulin (Eds.), *Neuropathic pain: causes, management, and understanding* içinde (s. 145-156). New York: Cambridge University Press.
- [84] Finnerup, N.B., Sindrup, S.H. and Jensen, T.S. (2007). Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 21 (2), 129-136.
- [85] Campbell, J.N. and Meyer, R.A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52 (1), 77-92.
- [86] Mindruta, I., Cobzaru, A.M. and Bajenaru, O.A. (2012). Overview of neuropathic pain diagnosis and assessment - an approach based on mechanisms. C.C. Udeagha (Ed.), *Neuropathic pain* içinde (s. 1-29). Rijeka: InTech.
- [87] Gilron, I., Baron, R. and Jensen, T. (2015). Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 90 (4), 532-545.
- [88] Argoff, C. (2011). Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. *Curr. Med. Res. Opin.*, 27 (10), 2019-2031.
- [89] Cohen, S.P. and Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications *BMJ.*, 5, 348:f7656.
- [90] Vigui r, F., Michot, B., Hamon, M. and Bourgo n, S. (2013). Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms-implications of 5-HT₇ and other 5-HT receptor types. *Eur. J. Pharmacol.*, 716 (1-3), 8-16.
- [91] Sommer, C. (2010).Serotonin in pain and pain control. C.P. M  ller and B.L. Jacobs (Eds.), *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin* içinde (s. 457-471). United States of America: Academic Press.
- [92] Cervantes-Durán, C., Pineda-Farias, J.B., Bravo-Hernández, M., Qui  n  nez-Bastidas, G.N., Vidal-Cantú, G.C., Barrag  n-Iglesias, P. and Granados-Soto, V. (2013). Evidence for the participation of peripheral 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C} receptors in formalin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia. *Neuroscience*, 232, 169-181.

- [93] Godínez-Chaparro, B., López-Santillán, F.J., Argüelles, C.F., Villalón, C.M. and Granados-Soto, V. (2013). Role of 5-HT_{1B/1D} receptors in the reduction of formalin-induced nociception and secondary allodynia/hyperalgesia produced by antimigraine drugs in rats. *Life Sci.*, 92 (22), 1046-1054.
- [94] Liu, F.Y., Qu, X.X., Ding, X., Cai, J., Jiang, H., Wan, Y., Han, J.S. and Xing, G.G. (2010). Decrease in the descending inhibitory 5-HT system in rats with spinal nerve ligation. *Brain Res.*, 1330, 45-60.
- [95] Obata, H., Ito, N., Sasaki, M., Saito, S. and Goto F. (2007). Possible involvement of spinal noradrenergic mechanisms in the anti-allodynic effect of intrathecally administered 5-HT_{2C} receptor agonists in the rats with peripheral nerve injury. *Eur. J. Pharmacol.*, 567 (1-2), 89-94.
- [96] Sorkin, L.S. and Yaksh, T.L. (2013). Spinal pharmacology of nociceptive transmission. S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey and D.C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* içinde (s. 375-402). Philadelphia: Elsevier, Saunders.
- [97] Yesilyurt, O., Seyrek, M., Tasdemir, S., Kahraman, S., Deveci, M.S., Karakus, E., Halici, Z. and Dogrul, A. (2015). The critical role of spinal 5-HT₇ receptors in opioid and non-opioid type stress-induced analgesia. *Eur. J. Pharmacol.*, 762, 402-410.
- [98] Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 66 (6), 355-474.
- [99] Diniz, D.A., Petrocchi, J.A., Navarro, L.C., Souza, T.C., Castor, M.G., Perez, A.C., Duarte, I.D. and Romero, T.R. (2015). Serotonin induces peripheral mechanical antihyperalgesic effects in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 767, 94-97.
- [100] Todd, A.J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11 (12), 823-836.
- [101] Berrocoso, E., De Benito, M.D. and Mico, J.A. (2007). Role of serotonin 5-HT_{1A} and opioid receptors in the anti-allodynic effect of tramadol in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 193 (1), 97-105.
- [102] Pertovaara, A. and Almeida, A. (2006). Descending inhibitory systems. F. Cervero and T.S. Jensen (Eds.), *Pain, volume 81 (handbook of clinical neurology)* içinde (s. 179-193). Amsterdam: Elsevier B.V.

- [103] Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 716 (1-3), 2-7.
- [104] Seibt, F. and Schlichter, R. (2015). Noradrenaline-mediated facilitation of inhibitory synaptic transmission in the dorsal horn of the rat spinal cord involves interlaminar communications. *Eur. J. Neurosci.*, 42 (9), 2654-2665.
- [105] Ossipov, M.H., Dussor, G.O. and Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.*, 120 (11), 3779-3787.
- [106] Yaksh, T.L., Pogrel, J.W., Lee, Y.W. and Chaplan, S.R. (1995). Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272 (1), 207-214.
- [107] Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog. Neurobiol.*, 80 (2), 53-83.
- [108] Nakamura, T., Ikeda, T., Takeda, R., Igawa, K., Naono-Nakayama, R., Sakoda, S., Nishimori, T. and Ishida, Y. (2014). The role of spinal serotonin receptor and alpha adrenoceptor on the anti-allodynic effects induced by intrathecal milnacipran in chronic constriction injury rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 738, 57-65.
- [109] Shu, H., Arita, H., Hayashida, M., Zhang, L., An, K., Huang, W. and Hanaoka, K. (2010). Anti-hypersensitivity effects of Shu-jing-huo-xue-tang, a Chinese herbal medicine, in CCI-neuropathic rats. *J. Ethnopharmacol.*, 131 (2), 464-470.
- [110] Stone, L.S., MacMillan, L.B., Kitto, K.F., Limbird, L.E. and Wilcox, G.L. (1997). The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J. Neurosci.*, 17 (18), 7157-7165.
- [111] Goyagi, T., Tanaka, M. and Nishikawa, T. (1999). Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine. *Anesth. Analg.*, 89 (6), 1487-1491.
- [112] Fürst, S. (1999). Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res. Bull.*, 48 (2), 129-141.

- [113] Büyükokuroglu, M.E. (2005). Endojen Opioid Peptidler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 1 (44), 5-9.
- [114] Kayaalp, O. ve Uzbay, T. (2012). Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar. O. Kayaalp (Ed.), *Akılci tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (I. cilt)* içinde (s. 651-689). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- [115] Deekonda, S., Cole, J., Sunna, S., Rankin, D., Largent-Milnes, T.M., Davis, P., BassiriRad, N.M., Lai, J., Vanderah, T.W., Porecca, F. and Hruby, V.J. (2016). Enkephalin analogues with N-phenyl-N-(piperidin-2-ylmethyl)propionamide derivatives: synthesis and biological evaluations. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26 (1), 222-227.
- [116] Rubinstein, M., Mogil, J.S., Japón, M., Chan, E.C., Allen, R.G. and Low, M.J. (1996). Absence of opioid stress- induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 93 (9), 3995-4000.
- [117] Chen, T., Li, J., Feng, B., Hui, R., Dong, Y.L., Huo, F.Q., Zhang, T., Yin, J.B., Du, J.Q. and Li Y.Q. (2016). Mechanism underlying the analgesic effect exerted by endomorphin-1 in the rat ventrolateral periaqueductal gray. *Mol. Neurobiol.*, 53 (3), 2036-2053.
- [118] Cabioglu, T. (2001). Endojen opioidler. *Genel Tıp Derg.*, 11 (4), 161-167.
- [119] Holdridge, S.V. (2009). *Investigating the effects of peripheral nerve injury on δ opioid receptor expression and function: implications for the treatment of chronic neuropathic pain*. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Canada: Queen's University.
- [120] Tao, R. and Auerbach, S.B. (2002). Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303 (2), 549-556.
- [121] Koneru, A. Satyanarayana, S. and Rizwan, S. (2009). Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global J. Pharmacol.*, 3 (3), 149-153.
- [122] Bennett, M.I. (2010). Opioids. M.I. Bennett (Ed.), *Neuropathic pain* içinde (s. 125-137). New York: Oxford University Press Inc.

- [123] Truong, W., Cheng, C., Xu, Q.G., Li, X.Q. and Zochodne, D.W. (2003). Mu opioid receptors and analgesia at the site of a peripheral nerve injury. *Ann. Neurol.*, 53 (3), 366-375.
- [124] Obara, I., Przewlocki, R. and Przewlocka, B. (2004). Local peripheral effects of mu-opioid receptor agonists in neuropathic pain in rats. *Neurosci. Lett.*, 360 (1-2), 85-89.
- [125] Arnér, S. and Meyerson, B.A. (1988). Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*, 33 (1), 11-23.
- [126] Hahm, E.T., Kim, Y., Lee, J.J. and Cho, Y.W. (2011). GABAergic synaptic response and its opioidergic modulation in periaqueductal gray neurons of rats with neuropathic pain. *BMC Neurosci.*, 12, 41.
- [127] McNally, G.P. and Akil, H. (2002). Opioid peptides and their receptors: overview and function in pain modulation. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology—the fifth generation of progress* içinde (s. 35-46). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
- [128] Froehlich, J.C. (1997). Opioid peptides. *Alcohol Health Res. World*, 21 (2), 132-136.
- [129] Arout, C.A., Edens, E., Petrakis, I.L. and Sofuoglu, M. (2015). Targeting opioid-induced hyperalgesia in clinical treatment: neurobiological considerations. *CNS Drugs*, 29 (6), 465-486.
- [130] Enna, S.J. and McCarron, K.E. (2006). The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv. Pharmacol.*, 54, 1-27.
- [131] Sieghart, W. (2006). Structure, pharmacology, and function of GABA_A receptor subtypes. S.J., Enna (Ed.), *GABA, volume 54 (advances in pharmacology)* içinde (s. 231-254). California: Academic Press.
- [132] Hansen, R.R., Erichsen, H.K., Brown, D.T., Mirza, N.R. and Munro, G. (2012). Positive allosteric modulation of GABA_A receptors reduces capsaicin-induced primary and secondary hypersensitivity in rats. *Neuropharmacology*, 63 (8), 1360-1367.

- [133] Skyba, D.A., Radhakrishnan, R., Rohlwing, J.J., Wright, A. and Sluka, K.A. (2003). Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain*, 106 (1-2), 159-168.
- [134] Hara, K., Haranishi, Y., Terada, T., Takahashi, Y., Nakamura, M. and Sata, T. (2014). Effects of intrathecal and intracerebroventricular administration of luteolin in a rat neuropathic pain model. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 125, 78-84.
- [135] Enna, S.J. and McCarson, K.E. (2006). The role of GABA in the mediation and perception of pain. S.J., Enna (Ed.), *GABA, volume 54 (advances in pharmacology)* içinde (s. 1-19). California: Academic Press.
- [136] Stiller, C.O., Cui, J.G., O'Connor, W.T., Brodin, E., Meyerson, B.A. and Linderöth, B. (1996). Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*, 39 (2), 367-374.
- [137] Bridges, D., Thompson, S.W. and Rice, A.S. (2001). Mechanisms of neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.*, 87(1), 12-26.
- [138] Hasanein, P. and Parviz, M. (2014). Role of GABA_A receptor in modulation of acute thermal pain using a rat model of cholestasis. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 124, 226-230.
- [139] Bravo-Hernández, M., Feria-Morales, L.A., Torres-López, J.E., Cervantes-Durán, C., Delgado-Lezama, R., Granados-Soto, V. and Rocha-González, H.I. (2014). Evidence for the participation of peripheral α_5 subunit-containing GABA_A receptors in GABA_A agonists-induced nociception in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 734, 91-97.
- [140] Stemkowski, P.L. and Smith, P.A. (2013). An overview of animal models for neuropathic pain. C. Toth and D.E. Moulin (Eds.), *Neuropathic pain: causes, management, and understanding* içinde (s. 33-51). New York: Cambridge University Press.
- [141] Abelson, K.S.P. and Roughan J. V. (2011). Animal models in pain research. J. Hau and S.J. Schapiro (Eds.), *Handbook of laboratory animal science volume II: animal models* içinde (s. 123-149). Boca Raton: CRC Press.

- [142] Qu, L. and Ma, C. (2011). Animal models of pain after peripheral nerve injury. C. Ma and J.M. Zhang (Eds.), *Animal models of pain* içinde (s. 69-81). New York: Humana Press.
- [143] Pacharinsak, C. and Beitz, A. (2008). Animal models of cancer pain. *Comp. Med.*, 58 (3), 220-233.
- [144] Lee-Kubli, C.A., Mixcoatl-Zecuatl, T., Jolivalt, C.G. and Calcutt, N.A. (2014). Animal models of diabetes-induced neuropathic pain. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 20, 147-70
- [145] Galluzzi, K.E. (2007). Managing neuropathic pain. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 107 (10 Suppl 6), ES39-48.
- [146] Ay, S. ve Evcik, D. (2007). Nöropatik ağrı ve tedavisi. *Yeni Tıp Derg.*, 24 (2), 70-74.
- [147] Demarin, V., Basić-Kes, V., Zavoreo, I., Bosnar-Puretić, M., Rotim, K., Lupret, V., Perić, M., Ivanec, Z., Fumić, L., Lusić, I., Aleksić-Shihabis, A., Kovac, B., Ivanković, M., Skobić, H., Maslov, B., Bornstein, N., Niederkorn, K., Sinanović, O. and Rundek, T. (2008). Recommendations for neuropathic pain treatment. *Acta. Clin. Croat.*, 47 (3), 181-191.
- [148] Ryder, S.A. and Stannard, C.F. (2005). Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care. Pain.*, 5 (1), 18-21.
- [149] Collins, S., Sigtermans, M.J., Dahan, A., Zuurmond, W.W. and Perez, R.S. (2010). NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.*, 11 (11), 1726-1742.
- [150] Zhou, H.Y., Chen, S.R. and Pan, H.L. (2011). Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 4 (3), 379-388.
- [151] Fukui, S., Komoda, Y. and Nosaka, S. (2001). Clinical application of amantadine, an NMDA antagonist, for neuropathic pain. *J. Anesth.*, 15 (3), 179-81.
- [152] Sang, C.N. (2000). NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J. Pain Symptom Manage.*, 19 (1 Suppl), S21-25.

- [153] Ballantyne, J.C. (2010). Pharmacological management of neuropathic pain. *Pain: Clin. Updates*, 18 (9); 1-8.
- [154] Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Kalso, E.A., Loeser, J.D., Miaskowski, C., Nurmikko, T.J., Portenoy, R.K., Rice, A.S., Stacey, B.R., Treede, R.D., Turk, D.C. and Wallace, M.S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132 (3), 237-251.
- [155] Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S. and Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.*, 17 (9), 1113-e88.
- [156] Rahn, E.J. and Hohmann, A.G. (2009). Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*, 6 (4), 713-737.
- [157] Velasco, G., Hernández-Tiedra, S., Dávila, D. and Lorente, M. (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 64, 259-266.
- [158] Campbell, C.M., Kipnes, M.S., Stouch, B.C., Brady, K.L., Kelly, M., Schmidt, W.K., Petersen, K.L., Rowbotham, M.C. and Campbell, J.N. (2012). Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain*, 153 (9), 1815-1823.
- [159] Oh, H.M. and Chung, M.E. (2015). Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. *Toxins (Basel)*, 7 (8), 3127-3154.
- [160] Mittal, S.O., Safarpour, D. and Jabbari, B. (2016). Botulinum toxin treatment of neuropathic pain. *Semin. Neurol.*, 36 (1), 73-83.
- [161] Eisenberg, E., River, Y., Shifrin, A. and Krivoy, N. (2007). Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*, 67 (9), 1265-1289.
- [162] Modi, H.R., Basselin, M., Rapoport, S.I. (2014). Valnoctamide, a non-teratogenic amide derivative of valproic acid, inhibits arachidonic acid activation in vitro by recombinant acyl-CoA synthetase-4. *Bipolar Disord.*, 16 (8), 875-880.

- [163] Włodarczyk, B.J., Ogle, K., Lin, L.Y., Bialer, M. and Finnell, R.H. (2015). Comparative teratogenicity analysis of valnoctamide, risperidone, and olanzapine in mice. *Bipolar Disord.*, 17 (6), 615-625.
- [164] Mareš, P., Kubová, H., Hen, N., Yagen, B. and Bialer, M. (2013). Derivatives of valproic acid are active against pentetrazol-induced seizures in immature rats. *Epilepsy Res.*, 106 (1-2), 64-73.
- [165] Zaccara, G. and Schmidt, D. (2016). Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development. *Pharmacol. Res.*, 104, 38-48.
- [166] Spanpanato, J. and Dudek, F.E. (2014). Valnoctamide enhances phasic inhibition: a potential target mechanism for the treatment of benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 55 (9), e94-98.
- [167] Pathak, N.N., Balaganur, V., Lingaraju, M.C., More, A.S., Kant, V., Kumar, D., Kumar, D. and Tandan, S.K. (2013). Antihyperalgesic and anti-inflammatory effects of atorvastatin in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Inflammation*, 36 (6), 1468-1478.
- [168] Austin, P.J., Wu, A. and Moalem-Taylor, G. (2012). Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *J. Vis. Exp.*, 13 (61), pii: 3393.
- [169] Shi, X.Q., Lim, T.K., Lee, S., Zhao, Y.Q. and Zhang, J. (2011). Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain*, 152, 1033-1043.
- [170] Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J.L., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M. and Pruss, R.M. (2008). Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 326 (2), 623-632.
- [171] Thangamani, D., Edafiogho, I.O. and Masocha, W. (2013). The anticonvulsant enaminone E139 attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain in rodents. *ScientificWorldJournal*, 2013, 240508.

- [172] Hori, K., Ozaki, N., Suzuki, S. and Sugiura, Y. (2010). Upregulations of P2X3 and ASIC3 involve in hyperalgesia induced by cisplatin administration in rats. *Pain*, 149, 393-405.
- [173] Colleoni, M. and Sacerdote, P. (2010). Murine models of human neuropathic pain. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1802 (10), 924-933.
- [174] Jensen, T.S. and Finnerup, N.B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.*, 13 (9), 924-935.
- [175] Shih, A., Miletic, V., Miletic, G. and Smith, L.J. (2008). Midazolam administration reverses thermal hyperalgesia and prevents gamma-aminobutyric acid transporter loss in a rodent model of neuropathic pain. *Anesth. Analg.*, 106 (4), 1296-1302.
- [176] Sommer, C. (2004). Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol. Neurobiol.*, 30 (2), 117-25.
- [177] Kingery, W.S., Agashe, G.S., Guo, T.Z., Sawamura, S., Davies, M.F., Clark, J.D., Kobilka, B.K. and Maze, M. (2002). Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology*, 96 (2), 367-374.
- [178] Ceccarelli, I., Fiorenzani, P., Massafra, C. and Aloisi, A.M. (2003). Long-term ovariectomy changes formalin-induced licking in female rats: the role of estrogens. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 14, 1:24.
- [179] Nakagawa, I., Omote, K., Kitahata, L.M., Collins, J.G. and Murata, K. (1990). Serotonergic mediation of spinal analgesia and its interaction with noradrenergic systems. *Anesthesiology*, 73 (3), 474-478.
- [180] Mika, J., Jurga, A.M., Starnowska, J., Wasylewski, M., Rojewska, E., Makuch, W., Kwiatkowski, K., Malek, N. and Przewlocka, B. (2015). Effects of chronic doxepin and amitriptyline administration in naïve mice and in neuropathic pain mice model. *Neuroscience*, 294, 38-50.
- [181] Marks, D.M., Shah, M.J., Patkar, A.A., Masand, P.S., Park, G.Y. and Pae, C.U. (2009). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr. Neuropharmacol.*, 7 (4), 331-336.

- [182] Luo, L. (2016). *Principles of neurobiology*. United States of America: Garland Science.
- [183] Morales, L., Perez-Garcia, C. and Alguacil, L.F. (2001). Effects of yohimbine on the antinociceptive and place conditioning effects of opioid agonists in rodents. *Br. J. Pharmacol.*, 122, 172–178.
- [184] Ossipov, M.H., Lai, J., Malan, T.P. and Porreca, F. (2000). Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 909, 12-24.
- [185] Gündüz, Ö. (2010). *Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü asimetric dimetilargininin morfin tolerans ve bağımlılığındaki modulator rolü*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- [186] Zhao, C., Tall, J.M., Meyer, R.A. and Raja, S.N. (2004). Anti-allodynic effects of systemic and intrathecal morphine in the spared nerve injury model of neuropathic pain in rats. *Anesthesiology*, 100 (4), 905-911.
- [187] Dickenson, A.H. and Kieffer, B.L. (2013). Opioids: basic mechanisms. S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey and D.C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* içinde (s. 413-429). Philadelphia: Elsevier, Saunders.
- [188] Hwang, J.H. and Yaksh, T.L. (1997). The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat. *Pain*, 70 (1), 15-22.
- [189] Kubo, K., Nishikawa, K., Ishizeki, J., Hardy-Yamada, M., Yanagawa, Y. and Saito, S. (2009). Thermal hyperalgesia via supraspinal mechanisms in mice lacking glutamate decarboxylase 65. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 331 (1), 162-169.
- [190] Jergova, S., Hentall, I.D., Gajavelli, S., Varghese, M.S. and Sagen, J. (2012). Intraspinal transplantation of GABAergic neural progenitors attenuates neuropathic pain in rats: a pharmacologic and neurophysiological evaluation. *Exp. Neurol.*, (1), 39-49.
- [191] Takazawa, T. and MacDermott, A.B. (2010). Synaptic pathways and inhibitory gates in the spinal cord dorsal horn. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1198, 153-158.
- [192] Heinke, B., Ruscheweyh, R., Forsthuber, L., Wunderbaldinger, G. and Sandkühler, J. (2004). Physiological, neurochemical and morphological properties of a subgroup of

GABAergic spinal lamina II neurones identified by expression of green fluorescent protein in mice. *J. Physiol.*, 560 (Pt 1), 249-266.