

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE SİSTEMİK**  
**UYGULANAN NGF VE ANTI – NGF’NİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Gonca ÇAĞLAR TOPRAK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL**

**Bu çalışma FÜBAP (Proje no: 1238) tarafından desteklenmiştir.**

**ELAZIĞ-2006**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. ....

DEKAN

**Bu tez Uzmanlık tez standartlarına uygun bulunmuştur.**

\_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Selami Ateş Önal** .....

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

*Sevgisini Çok Özlediğim Babam 'a ve Canım Annem 'e*

## TEŐEKKÜR

Asistanlık görevim süresince bilgi ve tecrübeleri ile teorik ve pratik yetişmemde yardımını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a teőekkür ve saygılar sunarım.

Uzmanlık eğitimini boyunca ve tezimin hazırlanması esnasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a teőekkür ve saygılar sunarım.

İhtisas süresince ve çalışmalarım esnasında desteğini gördüğüm, bilgileri ile yetiştiğim sayın hocalarım Prof. Dr. M. Akif YAŐAR'a, Prof Dr. M. Kemal BAYAR'a ve Yrd. Doç Dr. Azize BEŐTAŐ'a ayrı ayrı teőekkürler ve saygılar sunarım.

Beraber çalıştığım ve çok őey paylaőtığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji çalışanlarına ayrıca teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ .....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VIII
KISALTMALAR .....	IX
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	3
3. GİRİŞ .....	5
3. 1 AĞRI .....	6
3. 1. 1. Ağrı Sınıflaması .....	6
3.1.1.1. Süreye Göre Sınıflama .....	6
3.1.1.1.1. Akut Ağrı .....	6
3.1.1.1.2. Kronik Ağrı .....	6
3.1.1.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması .....	7
3.1.1.2.1. Somatik Ağrı .....	7
3.1.1.2.2. Visseral Ağrı .....	7
3.1.1.2.3. Sempatik Ağrı .....	7
3.1.1.3. Mekanizmalara Göre Ağrı Sınıflaması .....	8
3.1.1.3.1. Deafferantasyon ağrısı .....	8
3.1.1.3.2. Reaktif Ağrı.....	8
3.1.1.3.3. Psikosomatik Ağrı.....	8
3.1.1.3.4. Nosiseptif Ağrı.....	8
3.1.1.3.5. Nöropatik Ağrı .....	9
3. 2. AĞRININ NÖROANATOMİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ .....	9
3. 2. 1. Ağrı İletiminde Rol Alan Bölgeler ve Sistemler.....	9
3.2.1.1. Nosiseptör ve Çevresi .....	10
3.2.1.2. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları.....	11
3.2.1.3. Çıkan Nosiseptif Yollar .....	12
3.2.1.4. Antinosiseptif Yollar .....	13
3.2.2. Kapı Kontrol Teorisi .....	14
3.3. NÖROPATİK AĞRI.....	15
3.3.1. NÖROPATİK AĞRI MEKANİZMALARI.....	16
3.3.1.1 Periferik Mekanizmalar.....	16
3.3.1.1.1. Patolojik Sensitizasyon ve Ektopik Aktivite.....	16

3.3.1.1.3. Fenotipik Değişiklik.....	18
3.3.1.1.3. Primer Sensoryal Dejenerasyon .....	19
3.3.1.1.4. Sempatik-Somatosensoryal Karşılıklı Uyarılma (Crosstalk, Crossexcitation) .....	19
3.3.1.2. Santral Mekanizmalar .....	19
3.3.1.2.1. Nosisseptif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma).....	19
3.3.1.2.2. Anatomik reorganizasyon ve A <sub>β</sub> filizlenme (A <sub>β</sub> sprouting ) .....	20
3.3.1.2.3. Spinal Kordda Sensitizasyon .....	20
3.3.1.2.4. Beyindeki Değişiklikler .....	22
3.3.1.2.5. Disinhibisyon (İnhibisyon Kaybı).....	22
3.3.2. IASP Tarafından Tanımlanan Ağrı Terimleri .....	23
3.3.3. Nöropatik Ağrıda Semptomları Oluşturan Mekanizmalar.....	24
3.3.4. Nöropatik Ağrının Klinik Özellikleri.....	24
3.3.5. Tanı .....	25
3.4. NERVE GROWTH FACTOR (NGF) .....	25
3.4.1. Yapısı .....	27
3.4.2. Reseptörleri .....	28
3.4.2.1. P75 Reseptörü .....	29
3.4.2.2. Trk A .....	30
3.4.3. NGF Sentezinin Beyinde Düzenlenmesi.....	31
3.4.4. NGF ve Protektif Etkiler .....	32
3.4.5. NGF ve Hiperaleji .....	34
3.5. NÖROPATİK AĞRI OLUŞTURMA.....	34
3.5.1. Nöropatik Ağrı Eşiğini Değerlendirmede Kullanılan Testler .....	35
3.5.1.1. Mekaniksel Ağrı Eşiği Ölçümü.....	35
3.5.1.2. Sıcak Ağrı Eşiği Ölçümü ( Hot Plate Test).....	35
3.5.1.3. Soğuk Ağrı Eşiği Ölçümü .....	36
4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
5. BULGULAR.....	42
6. TARTIŞMA .....	46
7. KAYNAKLAR .....	59
ÖZGEÇMİŞ .....	72

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Gruplara Göre Nöropatik Ağrının Belirlenmesi .....	42
--	----

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> NGF Dimeri.....	28
<b>Şekil 2:</b> Nörotropin Reseptörleri.....	29
<b>Şekil 3:</b> KKH Modelinde Siyatik Sinir Ligasyonu .....	38
<b>Şekil 4:</b> Dynamic Plantar Aesthesiometer Cihazı, Ölçüm Öncesi.....	40
<b>Şekil 5:</b> Hot Plate Cihazı, Sıcak Ağrı Eşiği Ölçümü .....	40
<b>Şekil 6:</b> Soğuk Ağrı Eşiği Ölçümü İçin Hazırlanmış Düzenek .....	41
<b>Şekil 7:</b> Grupların Mekanik Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı .....	43
<b>Şekil 8:</b> Grupların Sıcak Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı.....	44
<b>Şekil 9:</b> Grupların Soğuk Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı .....	45



## KISALTMALAR

<b>AIDS</b>	: Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
<b>AMPA</b>	: Amino- 3- Hidroksi- 5- Metilisoksazol- 4- Proprionik Asit
<b>Anti - NGF</b>	: Anti- Nerve Growth Factor
<b>BDNF</b>	:Brain Derivated Neurotrophic Factor
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>KKH</b>	: Kronik Konstriktif Hasar, Chronic Constriction Injury (CCI )
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CFA</b>	:Complete Freund's Adjuvant
<b>CGRP</b>	: Calcitonin Gene-Related Peptid
<b>DRG</b>	: Dorsal Kök Ganglionu
<b>GABA</b>	:Gama Amino Bütirik Asit
<b>GFAP</b>	: Glial Fibrillary Acidic Protein
<b>5-HT</b>	: 5- Hidroksi Triptamin (Serotonin)
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
<b>MAPK</b>	: Mitogen- Activated Protein Kinaz
<b>MS</b>	: Medulla Spinalis
<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factor
<b>NK1</b>	: Neurokinin Receptor Subtype 1
<b>NMDA</b>	: N- Metil- D- Aspartat
<b>NT</b>	: Nrotropin
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TENS</b>	: Transktan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>TNBS</b>	: Trinitrobenzen Sülfonik Asit
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa

**TRV1** : Vanilloid Reseptör Tip 1

**WDR** : Wide Dynamic Range

## 1. ÖZET

Sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve / veya disfonksiyonu sonucu oluşan nöropatik ağrının mekanizmaları komplekstir. Bu karmaşık süreçte Nerve Growth Factor (NGF) de yer almaktadır. Nöropatik ağrı mekanizmalarını anlamak için, günümüze değin hayvan modellerinde ve kliniklerde pek çok araştırma yapılmış ve tedavi seçenekleri geliştirilmiş olsa da halen ağrı tamamen giderilememektedir. Bu çalışmada, nöropatik ağrılı hayvan modelinde NGF ve anti-Nerve Growth Factor (Anti-NGF)'nin etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Yerel etik kurul onayı ile Wistar-albino cinsi 24 adet erkek sıçan çalışmaya alındı. Denekler randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar kontrol grubu, serum fizyolojik grubu, NGF ve anti – NGF grubu olarak adlandırıldı. Çalışmanın ilk günü bütün deneklerin mekanik ve termal (sıcak, soğuk) ağrı eşikleri ölçüldü ve bazal değerler olarak kaydedildi. Aynı gün, kontrol grubu haricindeki tüm deneklerin sol siyatik sinirine Kronik Konstriktif Hasar (KKH) uygulandı. Süregelen zamanda, her gün tüm deneklerin mekanotermal ağrı eşikleri ölçüldü. KKH uygulanan tüm deneklerde nöropatik ağrı geliştiği 21. günde saptandı. Nöropatik ağrı gelişiminden sonra, 28 gün boyunca kontrol grubuna herhangi bir ilaç uygulanmadı. SF grubuna hergün SF s. c., NGF grubuna 35 nanogram/gram NGF s. c., anti-NGF grubuna 9 nanogram/gram anti-NGF s. c. olarak uygulandı. Tüm deneklerin 28 gün boyunca mekanotermal ağrı eşikleri ölçüldü.

NGF'nin mekanik hiperaljeziyi 22- 32., sıcak hiperaljezisini 22 – 31., soğuk hiperaljezisini 22 – 28. günler arasında arttırdığı saptandı..

Anti- NGF'nin mekanik hiperaljeziyi 22 – 29., sıcak hiperaljezisini 22 – 28., soğuk hiperaljezisini 22 – 27. günlerde azalttığı saptandı.

Sonuç olarak sistemik uygulanan NGF nöropatik ağrıyla arttırmakta, anti – NGF ise ağrıyla hafifletmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** NGF, anti- NGF, hiperaljezi, nöropatik ağrı

## **2. ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF SYSTEMIC APPLICATION OF NGF AND ANTI-NGF ON EXPERIMENTAL NEUROPATHIC PAIN MODEL**

The mechanisms of neuropathic pain due to damage and/or dysfunction of the part of nervous system are complicated. Nerve growth factor (NGF) is present in these complex processes. Although there have been numerous experimental and clinical investigations for understanding of the pathophysiology and lots of treatment modalities have been implicated for neuropathic pain management so far, pain could not be obviated yet. In this study, the effect of NGF and Anti-Nerve Growth Factor (anti-NGF) in experimental neuropathic pain model was aimed.

Upon an approval of Local Ethic Committee obtained, 24 male Wistar-albino rats were taken into study and divided into 4 groups. All groups referred as control group, saline group, NGF group, and anti-NGF group. Mechanical and thermal (heat, cold) pain thresholds were measured and recorded for each animal in the first day of the experiment. In the same day, chronic constriction injury (CCI) was introduced to left sciatic nerve for each animal except control groups. In the following days, mechano-thermal pain thresholds were measured for every day for each animal. It has been noted that neuropathic pain was existed in 21st day of experiment in all CCI applied rats. Following neuropathic pain was obtained nothing was administered to control group during 28 days. For saline group; saline was administered s.c. whereas for NGF group, a dose of 35 nanogram/gram NGF was administered s.c., for anti-NGF group, a dose of 9 nanogram/gram anti-NGF was administered s.c. Mechano-thermal pain thresholds were measured for each animal during followed 28 days.

It was determined that NGF increased mechanical hyperalgesia, heat hyperalgesia, cold hyperalgesia between 22-32 days, 22-31 days, 22-28 days, respectively. However, it was noted that anti-NGF reduced mechanical hyperalgesia, heat hyperalgesia, cold hyperalgesia between 22-29 days, 22-28 days, 22-27 days, respectively.

In conclusion; systemic applied NGF increased neuropathic pain, whereas anti-NGF diminished of this kind of pain.

**Key Words:** NGF, anti-NGF, hyperalgesia, neuropathic pain.

### 3. GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) nöropatik ağrıyı sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonunun başlattığı veya neden olduğu ağrı olarak tanımlar (1). Nöropatik ağrılı hastalar ağrı kliniklerine başvuran hastaların % 30- 50 sini oluşturmaktadır (2).

Nöropatik ağrı mekanizmaları sendromları heterojendir ve tek bir etyoloji ya da mekanizma ile açıklanamazlar (3). Günümüze değin, bu amaçla çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiş ve insanlarda da pek çok çalışma yapılmıştır (1,2,3). Buna rağmen nöropatik ağrı genellikle tedaviye dirençlidir ve klinisyenler sıklıkla ilaç kombinasyonlarına başvururlar (1,2,3).

Nörotrofinler periferik ve santral sinir sistemindeki nöronların gelişimi, idamesi ve rejenerasyonu için gerekli olan endojen polipeptidlerdir (4, 5, 6). Nörotrofin ailesi biyolojik aktivitesini küçük miyelinize ve miyelinize olmayan afferentlerde birlikte bulunan düşük afiniteli p75<sup>NTR</sup> reseptörü ve yüksek afiniteli tirozin kinaz A, B, C (Trk A, B, C) reseptörleri aracılığıyla yapar (6, 7). Nörotrofin ailesinin prototipi olan Nerve Growth Factor'ün nosiseptif süreçte rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Bu çalışmanın amacı nöropatik ağrılı sıçanlarda sistemik olarak uygulanan NGF ve anti-NGF' nin etkinliğini araştırmaktır. Çalışmanın sonucunda elde edilen verilerle NGF ve anti-NGF'nin nöropatik ağrıda kullanımının olası yararlılığını tartıştık.

### **3. 1 AĞRI**

Ağrı terimi kökenini Latince poena (ceza, işkence) sözcüğünden alır. IASP Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre:

Ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir.

Bu tanımlamada ağrının subjektif, emosyonel ve psikolojik yönlerinin bir araya getirildiği belirgindir. Bu nedenlerle ağrılı uyarana karşı yanıt kişiden kişiye değişmekte, hatta aynı kişide bile farklı olabilmektedir (8).

#### **3. 1. 1. Ağrı Sınıflaması**

##### **3.1.1.1. Süreye Göre Sınıflama**

###### **3.1.1.1.1. Akut Ağrı**

Ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Hemen her zaman nosiseptiftir. Organizmayı korumaya, hasarı lokalize etmeye ve sınırlandırmaya yaramaktadır. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak taşikardi, hipertansiyon gibi bulgular gözlenebilir. Postoperatif ağrı, renal kolik, miyokard infarktüsü ve pankreatit akut ağrı tablolarıdır (8, 9, 10).

###### **3.1.1.1.2. Kronik Ağrı**

Akut bir hastalık tablosundan veya makul bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesiyle kronik ağrı meydana gelmektedir. Bu süreç 1 -6 ay arasında değişmektedir. Altı hafta süreyle ağrının kesintisiz devam etmesi klinik olarak sınıfta değerlendirilebilir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisi birden olabilir. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur.



Ancak uyku düzensizliği ve affektif bozukluklar çarpıcıdır. Çok karşılaşılan kronik ağrı çeşitlerikas iskelet sistemi bozuklukları, kronik visseral hastalıklar, periferik sinir, sinir kökleri veya arka kök ganglion lezyonları (kozalji, fantom ekstremitte ağrısı, postherpetik nevralji), SSS lezyonları (inme, spinal kord hasarı, multipl skleroz) ve kanser gibi durumlarda görülmektedir (8, 9, 10).

### **3.1.1.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması**

#### **3.1.1.2.1. Somatik Ağrı**

Yüzeyel ve derin şeklinde sınıflanabilir. Yüzeyel somatik ağrı cilt, ciltaltı dokuları ve müköz membranlardan gelen uyarılarla gelişir. Çok iyi lokalize edilir ve keskin, batıcı, zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı ise kaslardan, tendonlardan, eklemlerden veya kemiklerden kaynaklanmaktadır. Künt ve sızlayıcıdır, iyi lokalize edilemez (8, 9).

#### **3.1.1.2.2. Visseral Ağrı**

İç organların veya zarlarının (pariyetal plevra, perikard, periton) anormal işlevi veya hastalığına bağlı olarak gelişen akut ağrıdır. Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, lokalizasyonu güçtür. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Kardiyak ağrının sol kol, diyafragmatik ağrının sol omuza yansması klasik örneklerdir(8, 9).

#### **3.1.1.2.3. Sempatik Ağrı**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi örnek verilebilir. Bu ağrılar yanma tarzındadır. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınıdır. Zamanla distrofik değişiklikler gelişebilir (8, 9).

### **3.1.1.3. Mekanizmalara Göre Ağrı Sınıflaması**

#### **3.1.1.3.1. Deafferantasyon Ağrısı**

Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı duysal uyarıların merkezi sinir sistemine iletimini kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır (8).

#### **3.1.1.3.2. Reaktif Ağrı**

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara miyofasyal ağrılar örnek gösterilebilir (10).

#### **3.1.1.3.3. Psikosomatik Ağrı**

Psşik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan somatizasyon ve hipokondriazis gibi durumlardır (10). Ağrılı bir durum mevcut olabilir de asıl sorun psikolojik olup hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorununun abartılı bir şekilde hissedilmesidir.

#### **3.1.1.3.4. Nosiseptif Ağrı**

Ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Doku hasarına fizyolojik bir yanıt olarak duyulan ağrıdır. Hasarlı doku ve çevre dokuda ağrı ve duyarlılık ortaya çıkar ve ağrı, iyileşme süreci ile birlikte, tedricen azalarak kaybolur. Hasarlı doku çevresinde lokalize olan periferik nosiseptörlerin normal aktivasyonundan meydana gelir, normal fonksiyonlu sensorinöral yollar aracılığı ile santral sinir sistemine taşınır. Miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri ile iletilirler. Genellikle nosiseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Fizyopatolojik olayların, ağrı algılayıcıları olan nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara somatik ve visseral ağrılar örnek gösterilebilir. Somatik ve visseral ağrı arasındaki temel fark somatik ağrının duysal liflerle visseral ağrının ise sempatik liflerle taşınmasıdır. Nosiseptif ağrılara örnek olarak kas ve

eklem ağrıları, kanser ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gösterilebilir. Nosiseptif ağrı tedavisinde opioid analjeziklere, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt alınır (8, 10).

### **3.1.1.3.5. Nöropatik Ağrı**

Nöropatik ağrı; periferik veya santral sinir sisteminin primer bir lezyon veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır. Sinir sisteminin disfonksiyonu veya primer lezyonu sonucu, inflamatuvar ağrının aksine genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Fizyolojik ağrıya karşın, nöropatik ağrı eksternal uyaran olmaksızın ve/veya normalde zararsız bir uyaran karşısında artmış spontan ağrı ile karakterizedir. Somatosensoryel sistemin anormal uyarılması söz konusudur. nöropatik ağrı normal nosiseptif yollardan geçer ve çoğunlukla direkt doku hasarı yolu ile başlatılır (8, 9, 11).

## **3. 2. AĞRININ NÖROANATOMİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ**

### **3. 2. 1. Ağrı İletiminde Rol Alan Bölgeler ve Sistemler**

Ağrı sistemi esasen nosiseptif sistem olarak adlandırılmalıdır, çünkü ağrı nosisepsiyonun fizyolojik bir sonucudur (12). Ağrılı uyarının periferden merkeze doğru iletilmesi dört aşamada gerçekleşmektedir. Bunlar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur. Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon medulla spinaliste, persepsiyon ise ağrının santral sinir sistemine iletiminde ve ağrının algılanmasında rol alır (12).

**Transdüksiyon:** Periferde primer afferent nöronların duysal sinir uçlarında noksiyöz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir (12).

**Transmisyon:** Nosiseptörler tarafından ağrı bilgisinin üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletilmede miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol

alırlar. Temel olarak dokunma duyusuna duyarlı A beta lifleri de zaman zaman ağrı iletiminde rol alır. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar. Transmisyonunda nöral ileti 3 bileşenden oluşmaktadır: a)spinal korda çıkan primer sensoryal afferent nöronlar, b)spinal kordan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve c) talamokortikal projeksiyon.

**Modülasyon:** Başlıca spinal kordda gerçekleşmektedir. Transmisyonun inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Spinal kord dorsal boynuzda ağrı iletimi ve modülasyonunda yer alan çeşitli nöronlar ve laminalar vardır (12).

**Persepsiyon:** Spinal kordan geçen uyarının, çeşitli çıkan yollar ile üst merkezlere doğru iletilip, ağrının algılanmasıdır (12).

**Ekspresyon:** Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilerek kişi tarafından dile getirilmesidir. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenir (13).

Bu aşamalara göre nosisepsiyonun nöroanatomi 4 bölümde incelenebilir: nosiseptör ve çevresi, spinal kord dorsal boynuz nöronları, çıkan nosiseptif yollar ve antinosiseptif yollar.

### **3.2.1.1. Nosiseptör ve Çevresi**

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Normal şartlarda ağrılı uyarı afferent nosiseptör lifler vasıtasıyla spinal korda iletilir. Nosiseptör olarak adlandırılan, zararlı (termal, mekanik, kimyasal) uyarılara yanıt veren reseptörler, ağrının algılanmasında rol alır. Afferent nosiseptif iletiler, omurilik arka boynuzuna A delta ve C lifleri tarafından taşınır. A delta lifleri miyelinli duyuşal afferent sinirlerin en incesidir, akson çapları 2-7 µm ve iletim hızları 10-30 m/sn arasında değişir. C lifleri miyelinsizdir. 1-5 µm arasında değişen çapları ve 2. 5 m/sn'den daha az iletim hızlarına sahiptirler. A delta liflerinin uçları olan

nosiseptörler termal ve mekanik uyarılar ile aktive olduğundan mekanotermal nosiseptörler; C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise mekanik, termal, kimyasal, sıcak ve soğuk gibi birçok uyarı ile aktive olduğundan polimodal nosiseptörler adını alırlar. Miyelinli ince A delta liflerinin uyarılması ile genellikle keskin, iğne batar tarzda ve iyi lokalize edilen karakterde ağrı ortaya çıkar. Miyelinsiz kalın C liflerinin uyarılması ise künt, yaygın bir ağrıya neden olur (8, 9, 10, 11)

Doku hasarı sonucu ince A delta liflerinin uyarılması ile öncelikle kısa süreli, lokalize ve keskin bir ağrı duyulur. Bu süreci takiben, daha az lokalize, daha uzun devam eden bir ağrı ve hiperaljezi izlenir. Bu durum dakikalar ve saatlerce sürebilir, hatta uyarı devam ederse günlerce veya aylarca sürebilir. Doku hasarı sonucu hücre zarı geçirgenliğinin bozulması nedeniyle bradikinin ve serotonin salınır. Aynı zamanda nosiseptörlerin duyuşal uçlarından P maddesi ve CGRP salgılanması dokuda efferent fonksiyonların düzenlenmesine yardımcı olur. Buna bağılı olarak lokal doku hasarının göstergeleri olan vazodilatasyon, plazmadan ekstrasvazasyon, ödem ve makrofaj infiltrasyonu ortaya çıkar. Nosiseptörler ile oluşun bu tablo nörojenik inflamasyon olarak adlandırılır (8, 9, 10, 11).

### **3.2.1.2. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları**

Afferent lifler spinal korda girdikten sonra kalın lifler mediyale, ince miyelinsiz lifler ise laterale yönelir. Bu lifler ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce birkaç segment hareket ederek omurilik dış yüzünden ayrılan ince bir tabaka olan Lissauer yolunu oluştururlar. Spinal kord gri cevherindeki birtakım yapısal katmanları 1954 yılında Rexed tanımlamıştır. Onun ismine ithafen bugün 10 değışik Rexed laminası bilinmektedir. İlk altı lamina dorsal boynuzu, lamina VII, VIII ve IX ventral boynuzu oluşturur. Lamina X ise spinal kord çevresini saran hücreleri kapsamaktadır. Lamina I en dış tabakadır ve marjinal zon olarak adlandırılır. Esas

fonksiyonu küçük çaplı A delta ve C lifleri ile iletilen ağrılı impulsları almaktır. Lamina I'deki bazı nöronlar sadece nosiseptörler tarafından uyarılır, bunlar “nosiseptör spesifik nöronlar” olarak adlandırılırlar. Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları alırlar, normalde sessizdirler ve sadece yüksek şiddetteki uyarılara cevap verirler. Lamina II ve III ise substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen birçok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu bölge ile üst ve alttaki tabakalar arasında birçok bağlantı vardır. Marjinal zon ve substantia gelatinosanın ağrı iletimindeki rolleri çok önemlidir. Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri bu iki laminada yer alan nöronlarla sinaps yapar. Lamina IV küçük lokalize cilt alanlarından gelen, nonnoksiyöz impulsı taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Lamina V'teki nöronlar birçok kaynaktan gelen uyarıları alır. Özellikle ağrılı stimullara karşı çok hassastırlar. Bu tabakadaki nöronlar hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar ve bu nedenle “Wide Dynamic Range” nöronları olarak adlandırılırlar. WDR nöronlarının tekrarlanan uyarılar ile duyarlılıkları artar ve bir süre sonra aynı uyarı daha yoğun reaksiyona neden olur (wind-up). Lamina VI'ya genellikle proprioseptif ileti ulaşır. Kas, tendon ve eklemlerden gelen proprioepsiyon duyusu bu liflerle taşınır. Hareket bu tabaka hücrelerini aktive eder. Visseral duyular da bu tabakada taşınır. Lamina VII ve IX'daki nöronlar ağrı iletimini sağlayan çıkan yollara katılır. Lamina X hücreleri ise lamina I ve II'deki hücelere benzer. Yüksek şiddetteki uyarılara cevap verirler (8, 9, 11, 12).

### **3.2.1.3. Çıkan Nosiseptif Yollar**

**Spinotalamik Yol:** Spinotalamik yol Lamina I, V, VII ve VIII nöronlarından köken alır ve klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir.

Spinotalamik yol ağrılı uyarana karşı gelişen otonomik yanıtlardan ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlardan sorumludur (8, 9, 10, 11)..

**Spinoretiküler Yol:** Bu yol hücreleri Lamina I, V ve VII'den kaynaklanır. Bu yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (8, 9, 10, 11)..

**Spinomezensefalik Yol:** Antinosiseptif inisiyasyonun aktivasyonunda önemli rol oynar. Paraquaduktal gri cevherde analjezik etki sağlayan nöronların varlığı spinomezensefalik yolun bu bölgeye bağlantı yapmasını nosisepsiyon açısından önemli kılmaktadır (8, 9, 10, 11).

**Spinopontoamigdal Sistem:** Arka kökteki lamina I ve V'ten başlar, dorsolateral funikulusta yukarıya çıkar. Önce ponsdaki parabrakial alana gelir, oradan da amigdaloid komplekse gider. Normalde bu sistem ağrıya karşı bağırma, kaçma, midriyazis ve kalp-solunum yanıtları gibi davranışsal ve otonomik reaksiyonları içeren ağrı korkusu ve hafızası ile ilgilidir (8, 9, 10, 11).

**Postsinaptik Dorsal Kolon:** Kalın afferent liflerin kollateral aksonları arka kökte yukarıya çıkarak bu yolağın büyük bir bölümünü oluşturur; lamina V'teki bazı nosiseptif nöronların aksonları da katılım gösterir; nuklei cuneatus ve graciliste sonlanır. Bu yolağın özellikle visseral ağrı iletiminde önemli olduğu düşünülmektedir (8, 9, 10, 11)..

#### **3.2.1.4. Antinosiseptif Yollar**

Ağrılı uyarılara karşı dorsal boynuz ve beyin sapında antinosiseptif bir aktivite ortaya çıkmaktadır. Spinal kord antinosiseptif süreci azaltan veya kolaylaştıran inen yolun etkisi altındadır. İnen inhibisyon beyin sapı nükleusundan (periaquaduktal saha, nükleus rafe magnus) orjin alan yollardan ve spinal kord dorsolateral funikulustan oluşur. Bu sistem spinal kord dorsal boynuz internöronları

ile oluşan nosiseptif bilgiyonyonu baskılayabilir. Mezensefalik periakuaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik hücreler, serotonin içeren medulladaki nükleus raphe magnus ve nükleus retikularisteki hücrelerle etkileşir. Bu inhibitör nörotransmitterler, inen dorsolateral funikulusun lifleri ile taşınırlar. Bu lifler substantia gelatinosada enkefalin içeren internöronlarla ilişkilidir. İnen yolların antinosiseptif etkileri  $\alpha_2$  adrenerjik, serotonininerjik ve opioid reseptör mekanizmalarıyla sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu sekonder hücre içi mesajcılar aktive olarak  $K^+$  kanalları açılır ve hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu artışı inhibe edilir. İnhibitör adrenerjik yollar esas olarak periakuaduktal gri cevher ve retiküler formasyondan kaynak alır. Bu yolun temel nörotransmitteri noradrenalindir (8, 9, 11, 12). Bu sistemin dorsolateral funikulus yoluyla dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine etkisi inhibisyon şeklinde olmaktadır. Bu etki oluşumunda  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler aracı rol oynar. Bir diğer analjezi grubunu segmenter inhibisyon oluşturmaktadır. Bu sistemde özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar üzerinde durulmaktadır. Enkefalinerjik nöronlar hem C lifleri hem de A delta liflerinden gelen kollaterallerle uyarılarak presinaptik ve postsinaptik olarak projeksiyon nöronunu inhibe eder. İnhibitör nörotransmitterler olan glisin ve GABA spinal korda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır. Bunlardan başka somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin de inhibitör etkiler yaptığı düşünülmektedir (8, 9, 11, 12).

### **3.2.2. Kapı Kontrol Teorisi**

Bu teori 1965 yılında Wall ve Melzack tarafından değişik ağrı fenomenlerini açıklamak üzere ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre afferent liflerle omuriliğin V. Laminasındaki transmisyon hücrelerine gelen uyarılar arka boynuzun II. ve III. laminasında bulunan substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesi tarafından



modülasyona uğrattıkları. Substantia gelatinosa hücreleri afferent uyarının T hücrelerine geçişini ya da presinaptik olarak A delta ve C lifli aksonlarında uyarıyı bloke ederek veya postsinaptik olarak; kimyasal nörotransmitter salınımını inhibe ederek ve gelen eksitator uyarıların algılanma seviyesinin değiştirerek etkiler. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe eder. Kapı mekanizması esas olarak kalın A alfa ve A beta liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Bunlar kapı hücrelerinin uyararak (kapı kapanır) T hücrelerine transmisyonu engeller. İnce lifler ise kapı hücrelerini inhibe ederek kapının açık kalmasını ve T hücrelerine uyarı geçişini artırır. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olurlar ve ince lifler baskın çıkar. Buna bağlı olarak spinal kordaki kapı açılarak çıkan yollar aracılığı ile ağrılı uyarı üst merkezlere taşınır (12).

### **3.3. NÖROPATİK AĞRI**

Nöropatik ağrı mekanizmalarının nosiseptif ağrıdan en önemli farkı santral ve periferik mekanizmaların rolüdür. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız, spontan bir ağrı gibi ortaya çıkabildiği gibi (uyarı - bağımsız ağrı), hipersensitivite sonrası ya da sensoryal nöronların değişikliği sonrasında uyarana bağlı olarak da oluşabilir (uyarı-bağımlı ağrı) (14).

Nöropatik ağrının altında yatan mekanizma tamamen anlaşılamamıştır, ancak kompleks, multifaktöriyeldir ve zaman içinde gelişir (1, 15, 16). Santral sinir sisteminin toksinler, enfeksiyon, virüsler, metabolik hastalıklar, beslenme yetersizlikleri, iskemi, travma (cerrahi ve cerrahi olmayan), inme gibi çok çeşitli nedenlerle hasara uğraması nöropatik ağrıya yol açar. Güncel çalışmalar nöropatik ağrının periferik ve santral sinir sisteminde ağrılı sinyallerin iletiminde sensitizasyonla sonuçlanan sellüler değişikliklerden kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Nöronların periferik ve santral sinir sisteminde nosiseptif uyarılar

nedeniyle yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirme yeteneği nöroplastisite olarak tanımlanır. Klinikte bu değişiklikler nöropatik ağrının semptomlarıyla ilişkilidir (15).

### **3.3.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları**

Nöropatik ağrının olası mekanizmaları periferik ve santral mekanizmalardır.

#### **3.3.1.1 Periferik Mekanizmalar**

##### **3.3.1.1.1. Patolojik Sensitizasyon ve Ektopik Aktivite**

Sinir hasarı sonrası primer afferent nosiseptif nöronlarda patolojik sensitizasyon ve ektopik impulslar oluşur. Ağrı duyusu normalde primer afferent nöronların miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A delta liflerinin aktivasyonuna yol açar. A delta liflerinin nöropatik ağrıya katkıları hakkındaki bilgiler sınırlıdır. C nosiseptörleri normalde uyarıcı yokluğunda sessizdirler ve noksiyöz stimülselere yanıt verirler. Bununla birlikte, sinir hasarı sonrası bu nöronlar anormal duyarlı hale gelirler ve patolojik spontan aktivite geliştirirler (17). Periferik sinir hasarı oluştuğunda; periferik sinir sonlanmalarında sensitizasyona ek olarak, hasar bölgesinden uzaktaki dorsal kök ganglionunun yanındaki bölgede de spontan ektopik aktivite oluşur (18). Bu patolojik değişiklikler primer afferent nosiseptörlerde sinir hasarı tarafından tetiklenen, moleküler ve hücresele değişikliklerin temelini oluşturur. Sinir hasarını izleyen ektopik spontan aktivite primer afferent nöronlardaki voltaj kapılı  $Na^+$  kanalları için mRNA salınımının artmasından kaynaklanır (19). Sodyum kanallarının ektopik impuls bölgelerinde kümelenmesinin, aksiyon potansiyeli eşiğini düşürerek hiperaktiviteye neden olduğu düşünölmektedir. Periferik sinir hasarından sonra  $Na^+$  kanal kümelenmeleri sadece hasar bölgesinde değil proksimalde dorsal kök ganglionunda da oluşur (20). Ossilasyon sinüzoidleri eşiğe ulaştıkları zaman ektopik ateşlenme görülür. Ekstremitte amputasyonu yapılmış insanlarda görölen fantom

ağrısında spontan yanıcı ağrı ve elektrik şoku benzeri duyular gözlenir. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde sodyum kanal blokörleri önemli fayda sağlarlar (21).

### **3.3.1.1.2. İnflamasyon**

Periferik sinir gövdesindeki inflamasyon periferik sinir hasarı sonrası olası mekanizmalardandır. Periferik sinirleri çevreleyen konnektif bağ dokusu sensoryal lifler (nervi nervorum) tarafından innerve edilir. Nervi nervorumlar periferik sinirlerin konnektif bağ dokusuna, besleyici kan damarlarıyla girer. Endonöral kan damarlarında proliferasyon ve makrofajların aktivasyonu sinir kesisi sonrası dorsal kök ganglionlarında ve deneysel olarak hasarlanan sinirlerde gösterilmiştir (22).

Nervi nervorumlar periferik sinir hastalıklarının inflamatuvar komponentinin bulunduğu hastalıklarının potansiyel kaynağını oluşturur. Sinir lezyonu bölgesindeki direkt doku hasarı hasarlanmış hücrelerden ATP ve protonların salınımına yol açar. Endonöral makrofajlardan sitokinler ( $IL_1$ ,  $IL_6$ ,  $TNF_\alpha$ ) ve büyüme faktörleri (NGF ve lösemi inhibe edici faktör) salınır. Makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden bradikinin ve serotonin salınır. Primer afferent nosiseptörün kendisi de P maddesi ve CGRP gibi nöropeptid salınımı yoluyla inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Serotonin vazodilatasyon ve ödeme neden olur. Bradikinin C liflerini, araşidonik asit metabolizmasındaki fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi ve siklooksijenazı aktive eder. Sonuç olarak prostoglandin ve lökotrienlerin sentezi artar. Prostoglandinler sensitize olmuş sinir uçlarından P maddesi salgılanmasına neden olur. Prostoglandinler ve serotonin birlikte vasküler permeabilite artışına neden olur. Böylece bradikinin salınımı artar. Artan bradikinin prostoglandin yapımını ve P maddesi yapımını artırır. Sonuç olarak komşu hasar bölgelerdeki nosiseptörleri sensitize eder, hiperaljezi meydana gelir. Yani düşük şiddetteki uyarın daha şiddetli olarak algılanır. Buna periferik sensitizasyon, fenomene de primer hiperaljezi denir (23).

Periferik sinirlerdeki hasar primer afferentlerin membranında yer alan çeşitli reseptör proteinlerinin up-regülasyonuna da neden olur. Vanilloid reseptörler A delta ve C liflerinin periferik terminallerinde dominant olarak bulunurlar ve kapsaisin tarafından aktive edilirler. Fizyolojik olarak bu reseptör noksiyöz ısıyı ( $> 43^{\circ} \text{C}$ ) algılar. Parsiyel sinir hasarından sonra ve streptozisinle indüklenen diyabetik sıçanlarda bu durum dramatik olarak değişir; hasarsız A beta ve C liflerinde de vanilloid reseptörler belirir (24).

P maddesi normalde A delta ve C liflerinin santral terminalerinden salınır ve dorsal boynuzdaki nosiseptif nöronların Nörokinin-1 reseptörlerine bağlanır. Sinir hasarı sonrası dorsal boynuzdan Nörokinin-1 ekspresyonu artar (25). Bu sonuçlar sinir hasarının spinal nosiseptif nöronlarda bulunan Nörokinin-1'in eksitasyonunu başlatan P maddesinin A beta liflerinden sentez ve tonik salınımıyla sonuçlandığı hipotezini destekler.

### **3.3.1.1.3. Fenotipik Değişiklik**

Differansiye nöronlardaki spesifik genler nöronların fonksiyonlarını kodlarlar. Primer sensoryal nöronlardaki bu genler transdüksiyon, kondüksiyon ve sinaptik iletide rol alırlar. Periferik sinir hasarı sonrası yüzlerce genin regülasyonunda artma veya azalma meydana gelir (26). Bu değişikliklerin sonucunda nöronların transdüksiyon ve transmisyon özelliklerinde olduğu kadar eksitabilitelerinde de değişimler meydana gelir. Sonuçta nöronların fenotipik yapısı da değişir. Örneğin P maddesi sadece C liflerinden salınır, ancak periferik sinir hasarı sonrası A liflerinden de salınır (27).

### **3.3.1.1.3. Primer Sensoryal Dejenerasyon**

Periferik sinir hasarı dorsal kök ganglionu nöronlarının hücre gövdelerinin periferik hedefleriyle bağlantısında aksamaya neden olur. Bu hedefler NGF veya GDNF gibi büyüme faktörlerinin kaynaklarıdır. Periferik sinir hasarından haftalar sonra hasarlı nöronda atrofik değişiklikler oluşur. Bunlar akson çapında azalma, hücre gövdesinin boyutunda küçülme, afferentlerin santral terminallerinin spinal kord nöronlarıyla bağlantılarında azalmadır. Sinir hasarından birkaç ay sonra bazı nöronlar ölmeye başlar, bu nöronların çoğu C lifleridir (28).

### **3.3.1.1.4. Sempatik-Somatosensoryal Karşılıklı Uyarılma (Crosstalk, Crossexcitation)**

Sempatik sinir liflerinde stimülasyon sonrası aynı sinir kökündeki afferent liflerde deşarjlar gözlenebilir. Afferent nöronlardaki sempatik iletişimin, hasarlı primer aksonlardaki alfa adrenerjik reseptörlerdeki artış sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Sempatik ve somatosensoryal afferentler arasında karşılıklı etkileşim nöromalarda ve dorsal kök ganglionlarında gözlenebilir. Bunun yanı sıra sempatik aksonlar dorsal kök ganglionlarında ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (29).

### **3.3.1.2. Santral Mekanizmalar**

#### **3.3.1.2.1. Nositif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma)**

Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma spinal kord seviyesinde segmenter, supraspinal oluşumlar seviyesinde supraspinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülür. Spinal seviyede presinaptik inhibisyon azalması ile segmenter kontrol bozulur. Bunun yanında WDR nöronlarının miyelinli afferentlerde

postsinaptik inhibisyonunun azalması gene segmenter ağrı kontrol sisteminde bozulmaya yol açar (3, 29, 30, 31).

Devamlı akan nosiseptif input beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açar ve bunlar ağrının fasilitasyonuna ve nöropatik ağrının devamına yardım eder hale gelirler. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine fasilitasyon görevi yaptıkları görülmektedir ve fasilitasyonun beyin sapında kolesistokinin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Supraspinal oluşumlar arasında talamusta ağrı-bağımlı plastik değişiklikler, kortikal somatosensoryal bölgelerde reorganizasyon, bazal ganglionlarda bölgesel kan akımı değişiklikleri saptanmıştır. Supraspinal oluşumlardaki bu değişikliklerin nöropatik ağrının oluşum ve gelişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir. (32, 33)

#### **3.3.1.2.2. Anatomik Reorganizasyon ve A<sub>β</sub> Filizlenme (A<sub>β</sub> Sprouting )**

Spinal kord dorsal boynuzunda bulunan lamina II (substantia gelatinoza) deki nöronlar A delta ve C liflerinden girdileri doğrudan alır ve noksiyöz uyarıyı yanıtlarlar. Periferik sinir hasarı lamina II'deki C liflerinin dejenerasyonuna neden olabilir (34). Hasarsız A beta liflerinin lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları lamina II'ye filizlenir ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarılar ağırlı hale gelir ve bu durum allodini olarak tanımlanır (35). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve salgıladıkları nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (3, 29, 30)

#### **3.3.1.2.3. Spinal Kordda Sensitizasyon**

Periferik nosiseptör hiperaktivitesi sonucunda spinal kord dorsal boynuzunda sekonder değişiklikler oluşur. Periferik sinir hasarı spinal kord nöronlarında eksitabilite artışına neden olur. Hipereksitabilitenin bileşenleri: noksiyöz stimulusa yanıt olarak nöronal aktivitede artma, nöronal reseptif alanlarda genişleme ve spinal

hipereksitabilitenin diğ er segmentlere yayılmasıdır. Bu fenomene santral sensitizasyon adı verilir ve aş ırı duyarlılaş mış C liflerinin aktivitesiyle baş lar (36).

Normal nosiseptif A delta ve C liflerinin girdileri bu liflerin santral terminallerinden glutamat salınımına neden olur. Glutamat bir takım reseptör subtiplerine farklı afinitelerle bağ lanır. Bu reseptörler iyonotropik NMDA ve AMPA reseptörleridir. Glutamat ayrıcalıklı olarak NMDA reseptörlerine bağ lanır. Normal şartlar altında (membran potansiyeli istirahat halindeyken) bu iyon kanalı magnezyum iyonlarının reseptör porlarını tıkamasıyla bloke olur. Düş ük afiniteli AMPA reseptörleri glutamat bağ lanmasıyla aktive olurlar ve bu kanallardan sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının akış ı dorsal boynuz hücrelerinde depolarizasyona ve eksitatör postsinaptik potansiyelerde hızlanmaya neden olur. Daha yoğ un veya uzamış nosiseptör aktivasyonu (özellikle C liflerinin aktivasyonu) protein nöromodülatörleri ve mediatörlerinde salınım artışıyla sonuçlanır ve bu durum uzamış depolarizasyon veya yavaş sinaptik potansiyellerin oluş umuna katkıda bulunur. Bütün bunlar plastisite, wind up ve santral sensitizasyona zemin hazırlar (37). Duyarlılaş mış nosiseptörlerin aktivasyon eş iğ i düş er ve her periferik uyararla deş arj hızları anormal artar. Buna ek olarak C lifleri spontan olarak ateş lenir. Dorsal boynuzda aktivitedeki bu sınırlanma presinaptik transmitter ve nöromodülatör (glutamat, P maddesi, BDNF) salınımıyla sonuçlanır. Postsinaptik dorsal boynuz nöronları da periferik sinir hasarı sonrası aş ırı miktarda  $Na_v1.3$  sentezlenmeye baş larlar (38). MAPK'ı da iç eren çeş itli intrasellüler yolaklar santral sensitizasyona katkıda bulunur (39). Bu ligandlar iyonotropik reseptörlere (glutamat-NMDA, AMPA), metotropik reseptörlere (glutamat- mGlu; P maddesi- NK1) ve tirozinkinaz reseptörlere (BDNF- TrkB) etki ederler ve birçok transdüksiyon kaskadının baş lamasına neden olurlar. Primer afferent nosiseptörlerin terminallerinin presinaptik

bölgelerinde yer alan santral nöronal voltaj kapılı N-kalsiyum kanalları glutamat ve P maddesi salınımını kolaylaştırarak santral sensitizasyonda önemli rol oynarlar. Bu yolaklar, iyonik akımlardaki değişiklikler, reseptör özelliklerinin değişimi ve gen ekspresyonunun modifikasyonu gibi çeşitli sonuçlara yol açacak şekilde kompleks bir şekilde birbirlerine yakınlaşır veya birbirlerinden uzaklaşırlar. Bu değişikliklerin ilki ve en kısa süreni NMDA reseptöründen depolarizasyonun indüklediği Mg bloğunun kalkmasıdır, bu sayede glutamat reseptöre bağlanarak depolarizasyonu başlatabilir. Buna “wind up” fenomeni adı verilir ve bu fenomen santral sensitizasyon oluşumuna katkıda bulunur (40).

NMDA reseptörlerindeki posttranslasyonel modifikasyonlar, hücre depolarizasyonunun yokluğunda voltaj bağımlı Mg bloğunun ortadan kalkması ve kanal açılış zamanının uzaması gibi kanal kinetiklerinde değişiklikler nedeniyle dramatik eksitabilite değişiklikleriyle sonuçlanır ve bu durum santral sensitizasyon olarak adlandırılır (41). NMDA reseptör aktivasyonu hücre içine  $Ca^{++}$  girişine izin verir ve bu sonradan çok sayıda intrasellüler sinyal transdüksiyon kinazlarını aktive ederek ve sinaptik kuvvetin artmasına yol açarak dorsal boynuz nöronunda sinyal transdüksiyonunu artırır (42).

#### **3.3.1.2.4. Beyindeki Değişiklikler**

Birçok hayvan deneyinde santral sensitizasyonun lokalizasyonunun dorsal boynuzda olduğu gösterilmiştir; bununla beraber kemirgenlerde parsiyel periferik sinir hasarı sonrası talamus ve primer somatosensoryal kortekste sensitize olmuş nöronlar gösterilmiştir (43).

#### **3.3.1.2.5. Disinhibisyon (İnhibisyon Kaybı)**

Santral sinir sisteminde bilginin akışında nöronlardaki inhibitör veya eksitator etkilerin dengesi çok önem taşır. Girdilerde artıştan kaynaklanan eksitasyon artışı



spontan veya uyarılmış (evoked) ağrıya neden olurken; inhibisyondaki azalma da buna benzer yanıt oluşturur. GABA ya da glisin'in yönettiği inhibisyonun farmakolojik blokajı nöropatik ağrıdaki taktıl allodiniye çok yakın bir hipersensitivite oluşturur (44). Parsiyel sinir hasarı sonrası dorsal boynuzdaki GABA erjik nöronların selektif kaybı inhibisyonu azaltır. Periferik sinir hasarının indüklediği nöral dejenerasyonun neden olduğu fonksiyon kaybı anormal ağrı duyusuna katkıda bulunur (45).

### 3.3.2. IASP Tarafından Tanımlanan Ağrı Terimleri

**Allodini:** Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

**Parestezi:** Kendiliğinden veya uyarı ile meydana gelebilen hoş olmayan duygulardır.

**Dizestezi:** Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal ve hoş olmayan duygudur.

**Hiperestezi:** Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

**Hipoestezi:** Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

**Hiperaljezi:** Normalde ağrılı olan bir uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

**Hipoaljezi:** Normalde ağrılı olan bir uyarana karşı verilen yanıtın azalmasıdır.

**Hiperpati:** Tekrarlanan uyarılara karşı eşik düşürerek yanıtın artmasıdır (46).

### 3.3.3. Nöropatik Ağrıda Semptomları Oluşturan Mekanizmalar

**Allodini:** Santral sensitizasyon, periferik nosiseptör sensitizasyonu

**Hiperaleji:** Periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon

**Parestezi:** Ektopik deşarj

**Dizestezi:** Santral sensitizasyon (46).

### 3.3.4. Nöropatik Ağrının Klinik Özellikleri

Nöropatik ağrılarda altta yatan fizyopatolojik olaylarda farklılıklar olmasına rağmen, hastaların yakınmaları birbirine benzer. Hastaların yakınmaları arasında sıklıkla, sürekli yanıcı ağrı, paroksizmal batıcı ağrı ile ilişkili, ayaklarda, bacakların distalinde, ellerde parestezi, dizestezi, bacaklarda ve ayaklarda derin ağrı vardır. Bazı hastalarda yürümeyi engelleyecek şekilde önemli derecede allodini ve hiperaleji vardır. Ciddi derecede dizestezi olan hastalarda tipik olarak korunmuş refleks, distal ağrı ve ısı duyusunda kayıp, propriyosepsiyon ve vibrasyon duyusunda azalma ve otonomik nöropati ile birlikte gözlenir (29, 46).

Nöropatik ağrı çeşitli hastalıkların seyri sırasında görülebilir. Diyabetik hastalarda, özellikle kan şekeri kontrolü kötü olanlarda distal simetrik ve ağrılı bir nöropati gelişir ve proksimale yayılır. Herpes Zoster atağında da nöropatik ağrı görülebilir. Bazı AIDS'li hastalarda da sıklıkla benzer tipte ağrılı nöropati gelişir ve nöropati insidensi anti-retroviral ilaçların gelişimiyle artmaktadır. Nöropatik ağrı çeşitli ilaçların yan etkisi olabilir: anti-kanser ilaçlar ve AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Nöropatik ağrının diğer bir nedeni ateşli silah yaralanmalarında olduğu gibi sinirlere doğrudan travmadır (47).

### **3.3.5. Tanı**

Nöropatik ağrılı hastanın tanısında ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, süresini, niteliğini, ağrıyı artıran ve azaltan faktörleri, neden olduğu fiziksel ve psikolojik maluliyeti belirlemektir.

Nöropatik ağrıyı değerlendirmede bir takım ağrı değerlendirme skalaları kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar visüel analog skala, Mc Gill ağrı sorgulaması ve nöropatik ağrı skalasıdır (48).

Nöropatik ağrılı hastaların fizik muayenesinde kas gücü, derin tendon refleksleri değerlendirilmelidir. Duyusal muayenede pamuk ya da iplik ile uygulanan dokunma, pinprick ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak- soğuk testi değerlendirilir.

Deri muayenesinde ısı ve renk değişiklikleri, terleme bozukluğu, tırnaklarda değişiklikler, kıllarda dökülme kompleks rejyonel ağrı sendromlarında (CRPS I ve II) açısından değerlendirilir. Dermatomal skarlar herpes zoster enfeksiyonundan kaynaklanabilir. Diabetes Mellitüslü hastalarda karakteristik cilt bulguları görülebilir.

Hastaların laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı biyokimya, immünolojik incelemeler, hormon profili, B vitamini düzeyleri değerlendirilir.

Kompüterize tomografi, manyetik rezonans ile hastalar spesifik tanı açısından değerlendirilirler. Elektromyografi ve sinir iletim çalışmaları sinir hasarı veya disfonksiyonu saptanabilir. Üç fazlı nükleer kemik taraması CRPS sendromlarının tanısında faydalı olabilir (8, 48)

### **3.4. NERVE GROWTH FACTOR (NGF)**

Nörotrofik faktörler embriyonik veya adult nöronal hücrelerin idamesini sağlayan hedef kontrollü, antiapoptotik moleküller olarak tanımlanırlar. Trofik sözcüğü Yunanca “trophe” den türetilmiş olup, besin ya da besin alımı anlamındadır.

Nörotrofizm; hedef dokuların sekrete ettikleri moleküler tarafından oluşturulan besinlerle kendilerini innerve eden nöronların beslenmesidir (49).

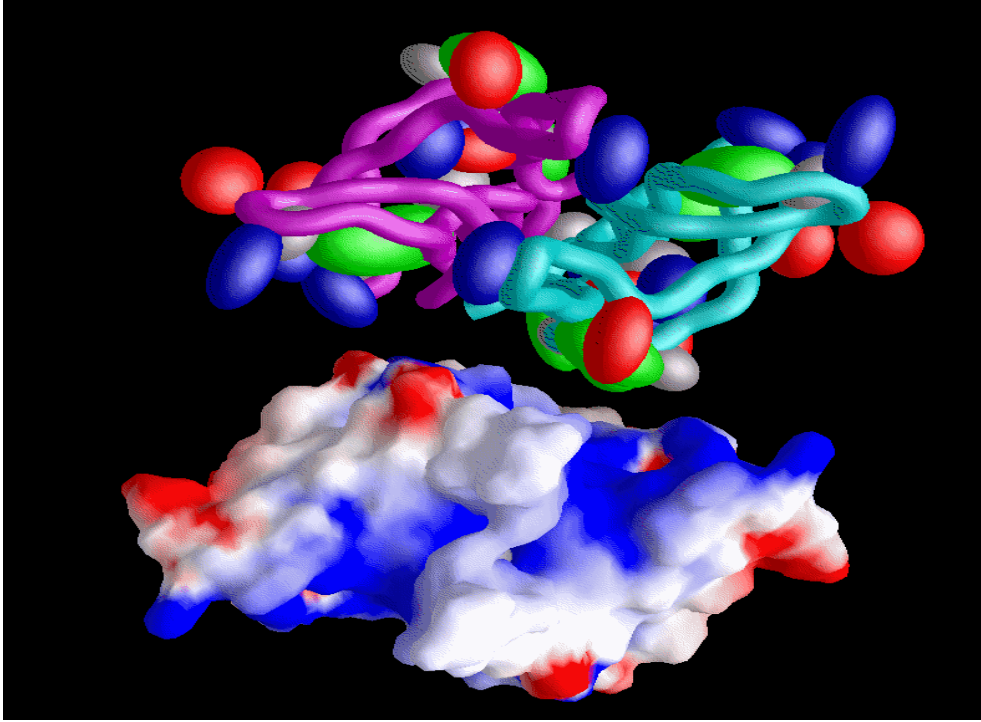
Günümüzde nörotrofinlerin santral sinir sistemi gelişimini sağladıkları gibi, adult sinir sisteminin plastisitesini düzenledikleri ve yapısal bütünlüğünü idame ettirdikleri düşünülmektedir. NGF sempatik ve sensoryal nöronların gelişimleri boyunca sağkalım faktörüdür. Sempatik nöronların çoğunda erişkin dönemde de NGF sağkalım faktörüken, sensoryal nöronlar postnatal dönemde NGF'ye sağkalım faktörü olarak bağımlı değildirler (4).

Nörotrofik faktörlerin prototipi olan NGF Rita Levi-Montalcini ve ark. tarafından 1950 yılında periferik ve sempatik nöronların büyüme farklılaşmasını stimüle edici niteliklerini araştırdığı sırada keşfedilmiştir (50). NGF'nin keşfinden birkaç dekad sonra benzer yapı ve fonksiyonlara sahip olan bir dizi molekül keşfedilmiş ve bunların hepsi birden polipeptid büyüme faktörü ailesi olarak nörotropinler (NTs) olarak adlandırılmışlardır. NGF'den sonra bu ailede ilk tanımlanan Beyinden Derive Nörotropik Faktör'dür. BDNF esas olarak beyinde bulunmakla beraber hedefleri santral ve periferik sinir sistemindedir ve molekül yapısının %50'den fazlası NGF ile özdeştir. Nörotropik faktör-3 (Neurotrophin factor-3, NT-3), Nörotropik faktör-4 (Neurotrophin factor-4), Nörotropik faktör-4 aynı zamanda Nörotropik faktör-5 (Neurotrophin factor-5, NT-5) olarak bilinir ve ardından Nörotropik faktör-6 (Neurotrophin factor-6, NT-6) ve Nörotropik faktör-7 (Neurotrophin factor-7, NT-7)'yi içerir. Nörotropik faktör-6 ve Nörotropik faktör-7 genleri sadece balıklarda saptanmıştır ve muhtemelen memelilerde ve kuşlarda bulunmamaktadır. NGF, BDNF, NT-3, NT-4 omurgalı sinir sisteminin gelişmesi için esansiyeldirler (50,51).

### 3.4.1. Yapısı

Yetişkin erkek fare submandibüler bezi NGF proteinleri için standart izolasyon kaynağıdır. Bu bezden iki tip NGF proteini izole edilmiştir: düşük moleküler ağırlıklı 2, 5 S NGF ( $\beta$  NGF) ve yüksek moleküler ağırlıklı 7S NGF. 2, 5 S NGF NGF'nin tüm bilinen biyolojik fonksiyonlarına aracılık eder. 2, 5 S NGF'nin aktivitesi fare submandibular bez kaynağından önce tümör dokularında ve çeşitli yılan serumlarında gösterilmiştir.. NGF geni insanlarda 1. kromozomun kısa kolunda bulunur ve pre-pro-NGF adı verilen prekürsörü kodlar. NGF'nin 2, 5S purifiye formu 26 kD molekül ağırlığındadır. 2, 5 S NGF için iki peptid zinciri tanımlanmıştır. Zincir A 118 aminoasit rezidüsünden oluşur. Zincir B, A zincirine çok benzer ancak, N terminalindeki ilk sekiz aminoasit rezidüsünden yoksundur. Beta subüniti bilinen bütün biyolojik aktivitelerden sorumludur. NGF dimeri iki zincirinin geniş bir yüzey üzerinde nonkovalent olarak ayrıldığı bir protein yapısı gösterir, stabildir ve NGF'nin etkilerine fizyolojik konsantrasyonlarda aracılık ettiği bir formdadır. Submandibuler bezde fare proteini alfa( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) ve gamma( $\gamma$ ) polipeptidlerinden ve stabiliteye katkıda bulunan 1-2 gram çinko iyonundan oluşan bir birleşim halindedir. 7S NGF 130-140 kDa molekül ağırlığındadır ve adını sedimantasyon katsayısından alır. 7 S kompleksi diğer fare dokularında veya diğer türlerde gösterilememiştir; bunun olası nedeninin alfa ve gamma subünitlerinin çok sınırlı salınımı olan kallikrein ailesinden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Alfa subüniti inaktif kallikrein, gamma subüniti kallikreindir. Alfa ve gamma subünitler serin proteaz ailesindedir, birbirlerine çok benzeyen aminoasit dizilerinden oluşmalarına rağmen sadece gamma subüniti katalitik olarak aktiftir. Diğer serin proteazlar temeline dayanarak 3 boyutlu modeller geliştirilmiş ve preliminere yapılar doğrudan x-ray kristalografiden oluşturulmuştur. Gamma subüniti katalitik merkezi aracılığıyla beta subünitinin

karboksiterminal dizisiyle etkileşir. Gamma subünitinin beta subünitinden C-terminal yapısını ayırdığı ve enzim ürün kompleksi oluşturduğu varsayılır (4, 5,50, 51,52)

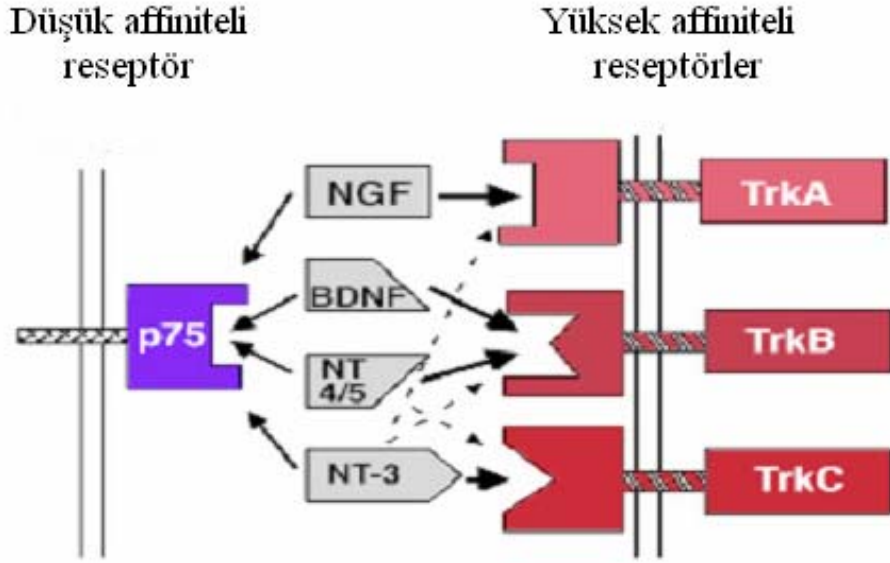


**Şekil 1.** NGF'nin Dimer Yapısı (53).

### 3.4.2. Reseptörleri

Diğer growth faktörler gibi NGF de hedef hücrelerin yüzeyinde yer alan reseptörler aracılığıyla etkir. İzolasyon, kimyasal özdeşleştirme, klonlama çalışmalarının sonucunda NGF için iki adet membran-bağlı reseptör olduğu açıklığa kavuşmuştur. Bunlar p75 nörotropin reseptörü ( $p75^{NTR}$ ) ve Tropomiyozin bağlantılı kinaz (tropomyosine-related kinaz, Trk A) reseptörleridir (52, 54).

Nörotropinler ve reseptörleri arasındaki ilişki şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Nörotropinler ve Reseptörleri (55).

### 3.4.2.1. P75 Reseptörü

P75<sup>NTR</sup> reseptörü Fas/Tümör nekrotizan faktör reseptör ailesinin ilk keşfedilen üyesi olup hücrel farklılaşma ve apoptoziste önemli rol oynar. P75<sup>NTR</sup> reseptörünü kodlayan gen 17. kromozomda yer alır. P75<sup>NTR</sup> reseptörü 75 kDa molekül ağırlığında, transmembran glikoproteinidir. Ekstrasellüler yüzeyi sistein fazla olmak üzere, arginin, lizin ve, asparajin dizilerinden oluşmuştur bu nedenle negatif yüklüdür ve NGF dışında BDNF, NT-3 ve NT-4/5 gibi diğer nörotropinleri bağlayabilir.

P75<sup>NTR</sup> reseptörünün ilk başlarda Trk A'nın pozitif regülatörü olduğu düşünülmüştür. P75<sup>NTR</sup> ve Trk A reseptörlerinin koekspresyonlarının, hücreleri değiştirerek yüksek affiniteli NGF bağlanma bölgelerini artırdıkları düşünülmüştür.

Temelde P75<sup>NTR</sup> reseptörü TNF ailesinin diğer üyeleri gibi apoptoziste rol alır. P75<sup>NTR</sup> reseptörüne nörotropin bağlanması seramid oluşumunu artırır, bu

süreçte yer alan proteinlerle ilişkisini düzenler, NFκB'nın aktivasyon ve translokasyonunu indükler, c-Jun kinaz (JNK) yolağını aktive eder.

P75<sup>NTR</sup> reseptörü sinir sisteminin gelişiminde veya hasarlanmasında nöronal apoptoziste önemli bir mediatördür. Bununla beraber TNF reseptör ailesinin diğer üyeleri gibi P75<sup>NTR</sup> reseptörü hücre migrasyonu, nöronal büyüme, hedef innervasyonu gibi biyolojik yanıtları da yönetir ve böylece paradoksik olarak Trk A'nın yönettiği sağ kalıma katkıda bulunur (4, 5, 6, 7, 54).

#### 3.4.2.2. Trk A

Trk A: Trk tirozin kinaz reseptör ailesinin tek zincirli bir üyesidir. Trk A reseptörü birinci kromozomda yer alan bir protoonkogen tarafından kodlanan 140 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. Bu reseptörün intrasitoplazmik bölgesinde sinyal transdüksiyonu için gerekli olan tirozin kinaz alanı bulunur. Ekstrasellüler alanında ise NGF'nin Trk için spesifik seçiciliğinden ve bağlanmasından sorumlu iki immünglobülin benzeri alan bulunur. Trk reseptörlerinin ekstrasellüler alanında glikolizasyon bölgeleri de bulunmaktadır. Glikolize olmayan Trk hücre yüzeyini aşamaz ve otoaktivasyona gidemez. Trk'nın moleküler klonizasyonu ve nörotropin ailesinin çeşitli üyeleri için ayrı hedeflerin olması başka Trk reseptör ailesi üyeleri arayışına neden olmuştur. Bu çalışmaların sonucunda Trk B ve Trk C adı verilen iki Trk reseptörü keşfedilmiştir.

Tirozin kinaz proteini reseptörlerinin tümü (Trk A, B, C) spesifik etkili yüksek affiniteli nörotropin reseptörleridir. p75 reseptörü tüm nörotropinleri bağlarken, tirozin kinaz reseptör ailesi farklı nörotropinleri farklı affinite ile bağlamaktadır. NGF sadece Trk A'ya bağlanır. BDNF sadece Trk B'ye bağlanır. NT-3 Trk A, Trk B, Trk C reseptörlerinin hepsine bağlanmakla beraber Trk C reseptörüne yüksek affinite gösterir. NT-4/5 ise Trk A ve Trk B reseptörlerinin



ikisine birden bağlanır. Nörotropinlerin Trk reseptörlerine bağlanması dimerizasyona, reseptörlerin fosforilasyonuna, çeşitli adaptör ve enzimlerin yeniden düzenlenmesine ve sinyal kaskadlarının bir kısmının aktivasyonuna yol açar. Nörotropinlere yanıt olarak Trk reseptörlerinin aktive ettiği bu intrasellüler kaskadlar içerisinde başlıcaları: Rap-MAPK Ras-MAPK, fosfolipidaz C $\gamma$  PLC $\gamma$ ) ve fosfatidilinositol-3-OH-kinaz (PI3K) yollarıdır. NGF- trkA kompleksi p38 MAPK, ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinazlar (extracellular signal- regulated kinases, ERK1 ve ERK2) ve PI3k yollarıyla periferik sinirlerden nosiseptif nöronların hücre gövdelerine taşınır. NGF, gen ekspresyonunda değişikliklere yol açan c-FOS, c-JUN, ELK-1, forkhead-1 gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenler.

Nörotropinlerin Trk reseptörleri aracılıklı yolak aktivasyonu sonucu sağkalım, farklılaşma, dendritik arborization, sinaps formasyonu, plastisite ve aksonal büyüme gibi nöronal fonksiyonlar meydana gelir (4, 5, 6, 7, 56).

### **3.4.3. NGF Sentezinin Beyinde Düzenlenmesi**

Fizyolojik şartlarda NGF mRNA ve NGF proteini SSS nöronlarında sentezlenir; hipokampus, serebral korteks ve bulbus olfaktoryusda yüksek düzeylerdeyken, korpus striatum ve serebellumda nisbeten düşük düzeylerde bulunur. En yüksek düzeyde hipokampüste bulunur (57). Bununla beraber kemirgenlerde fimbria-forniks transeksiyonu sonrası hipokampal ve kortikal NGF protein düzeyinin arttığı saptanmıştır (58). Kolinerjik aktivitenin artışı NGF sentezini stimüle etmektedir (59). Hipoksik - iskemik hasar, endotoksin uygulanması, eksitator lezyonlar da beyin NGF düzeylerinde değişikliklere yol açar. Bunlara ek olarak nöbetlerden sonra ve travmatik beyinde NGF düzeylerin arttığı bildirilmiştir (60). Bu nedenle SSS hasarı sonrası NGF sentezindeki artışın, hasarlı beyin bölgelerinde

nöronal sağkalımı sürdürmek için endojen bir koruyucu mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla inme, travma gibi akut SSS hasarlarının erken fazında NGF verilmesi nöronal hasarın yayılmasını engelleyebilir. NGF sentezinin regülasyonunun artırılması amacıyla çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak NGF indükleyici ajanların farklı hücre tiplerinde farklı yollarla etkimesi NGF regülasyonunun karmaşıklığını göstermektedir. Hipotalamus ve serebral kortekste yapılan in vitro çalışmalarda KCl depolarizasyonu, kainik asit, glutamat ve  $Ca^{2+}$  'un NGF mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (61). Öte yandan, glial hücreler de NGF sentezleyebilirler.

Fizyolojik ve patolojik şartlarda NGF sentezinin hücrel lokalizasyonunun nerede gerçekleştiği halen açıklığa kavuşmamıştır.

#### **3.4.4. NGF ve Protaktif Etkiler**

Nörotropinlerin hedef kontrollü, retrograd sinyallerle etkiyerek, periferik sinir sisteminde, gelişim süresince sağkalımı düzenledikleri kabul edilir. Fonksiyonel NGF veya TrkA NGF reseptör genleri olmayan mutant farelerin doğumda sempatik ve kütanöz sensoryal nöronlarının olmayışı bu görüşü desteklemektedir (62). TrkA'nın sempatik nöronlarda ekspresyonuyla uyumlu olarak TrkA mutantlarda, sempatik ganglionlarda hücre ölümü meydana gelir (63). Periferik sinir hasarını takiben, hasarın distalinde miyelinize ve nonmiyelinize Schwann hücreleri proliferer olur ve farklılaşırlar. Prolifere olan Schwann hücreleri akson rejenerasyonu ve sinir onarımında önemli rol oynar. Reaktif Schwann hücreleri NGF ve P75<sup>NTR</sup> upregülasyonuna neden olur (64). Periferik sinir hasarı sonrası artan inflamatuvar hücreler NGF sentezler. Egzojen NGF Schwann hücre migrasyonunu engellemektedir (65)

Periferik sinir sistemindeki durumun tersine santral sinir sisteminde nörotropinlerin biyolojik rolü, gelişimsel sağkalımı düzenlemekten çok biyokimyasal ve morfolojik farklılaşmayı düzenlemektir. Trk/NGF geni mutasyona uğramış farelerin bazal ön beyin ve kolinerjik nöronlarının farklılaşması etkilenmiş olsa da perinatal dönemde bu nöronların sağkalımı önemli ölçüde etkilenmemiştir (62).

Nörotropinler santral sinir sisteminde hipokampus ve serebral kortekste yüksek düzeyde bulunur. NGF ön beyindeki kolinerjik nöronları aksotomi ile indüklenen nörodejenerasyondan ve atrofiden korur (66). NGF infüzyonunun kolinerjik aktivite ile ilişkili davranışsal defisitleri hafiflettiği ortaya konmuştur (67).

Bu veriler serebral iskeminin ve Alzheimer hastalığı gibi kronik nörodejeneratif hastalıkların oluştuğu beyin bölgelerindeki nöronlarda NGF'nin koruyucu etkisinin olduğunu gösterir. Bundan dolayı nörotropik faktörler özellikle NGF nöroprotektif ajan olarak ilgi çekmektedir. Ancak, bu bileşimlerin terapötik kullanımını kimyasal özelliklerinden dolayı komplike görünmektedir. Nörotropik faktörler molekül ağırlıkları büyük proteinler oldukları için sistemik olarak uygulanmalarından sonra kan- beyin bariyerini kolayca geçememekte ve tam olarak dağılamamaktadırlar. NGF'nin düşük moleküler ağırlıklı formda sistemik olarak uygulanmasıyla, etkilenmiş beyin bölgelerinde sentezinin stimülasyonunun sağlanması için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

### **3.4.5. NGF ve Hiperalezi**

Hayvan çalışmalarında, ultraviyole-B irradasyonu veya iritanların enjeksiyonu tarafından oluşturulan inflamasyona yanıt olarak ciltte NGF konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (68, 69). Deneysel inflamasyon süresince, NGF spesifik immün adhezyon molekülü trkA-IgG veya NGF antikoru uygulanmasıyla, NGF düzeyindeki artışın önlenmesinin, ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (70).

İnsanlarda NGF düzeylerinin artrit, sistit, prostatit ve kronik başağrısı gibi çeşitli ağrılı durumlarda arttığı bildirilmiştir (71,72,73,74). Bu durum NGF'nin inflamatuvar hiperalezi oluşumunda etkin rol aldığını gösterir. Kemirgenlerde NGF'nin lokal veya sistemik verililişini takiben mekanik ve termal hiperalezi oluşturduğu bildirilmiştir (75). Buna karşın NGF uygulanmasının hiperaleziyi azalttığı yönünde yayınlar da mevcuttur (76). NGF'nin ağrı oluşturması nedeniyle, polinropatilerin tedavisindeki potansiyelinin araştırılması için insanlarda klinik çalışmalar yapılması gerekliliği doğmuştur. İnsanlarda yapılan alışmalar NGF'nin hiperalezi oluşturduğu yönünde sonuçlar vermiştir (77). Hayvan modellerinde endojen NGF'nin anti-NGF antikorlarıyla veya TrkA-Ig G füzyon protein antikorlarıyla blokajının ağrı ve hiperaleziyi azalttığı gösterilmiştir (78).

### **3.5. NÖROPATİK AĞRI OLUŞTURMA**

Nöropatik ağrının doğasını açıklamak için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan modeller; parsiyel spinal ligasyon, kronik konstriktif hasar ve L5/L6 spinal sinir ligasyonu modeli olup; bu modeller periferik nöropatinin karakteristiklerini çok iyi yansıtırlar. Bu modeller siyatik veya spinal sinirlerin tek

tarafli ligasyonu esasina veya siyatik sinirin uc distal bransinin bir ya da daha fazlasinin tek tarafli kesilmesi esasina dayanir (15, 79).

Bennett ve Xie tarafından gelistirilen kronik konstriksiyon hasari modeli siyatik sinirin tek tarafli ligasyonu ile olusturulur (80). Siyatik sinirin tek tarafli gevsek ligasyonu esasina dayanan bu model insanlarda gorulen kronik nöropatik agrinin bircok fizyopatolojik ozelligini gösterir. Aynı zamanda bu model mekanik ve/ veya termal uyarana yanit olarak olusan allodini veya hiperaljezinin derecesi veya süresi, spontan agrinin ortaya cikmasi acısından diger nöropatik agrı modelleriyle benzerlik gösterir (79).

### **3.5.1.Nöropatik Agrı Eşigini Değerlendirmede Kullanılan Testler**

#### **3.5.1.1. Mekaniksel Agrı Eşigi Ölçümü**

Von Frey filament ölçümünün otomatik versiyonu olan Dynamic Plantar Aesthesiometer ile mekanik agrı eşik değerleri izlenir. Deneğin kapalı test kutulari yerlestirilmesini takiben aygit deneğin altına yerlestirilir. Aygitın bir parçası olan ayna yardımıyla deneğin sol arka pençesinin plantar yüzeyine maksimum 50 grama kadar artan force (kuvvet) uygulanır. Deneğin pençesini geri çektiği anda aygitın ekranındaki değer nosiseptif eşik değer olarak kabul edilir ve aygit tarafından otomatik olarak kaydedilir (79).

#### **3.5.1.2. Sıcak Agrı Eşigi Ölçümü ( Hot Plate Test)**

Sıcak uyarıya karşı agrı ölçümü için uygulanan bu testte denekler aygitın 50  $\pm 0.5^{\circ}$  C'ye kadar ısıtılmış yüzeyine bırakılırlar. Deneğin yüzeye bırakılmasından, pençesini çekmesine kadar geçen süre hiperaljezik yanıt olarak kabul edilir. Pençesini çekmesinden başka; pençe yalama, sallama, sıçrama şeklindeki reaksiyonlarda hiperaljezik yanıt olarak kabul edilir. Deneğin 60 saniye içinde

pençesini çekmemesi durumunda, olası doku hasarını engellemek amacıyla denek düzeneğin yüzeyinden alınır ve çalışmaya dışı bırakılır (79).

### **3.5.1.3. Soğuk Ağrı Eşiği Ölçümü**

Soğuk uyaran testi genel olarak kuyruğun soğuk suya batırılması veya hayvanın soğuk platforma bırakılması ile gerçekleştirilir (79). Soğuk uyarana karşı deneklerin ağrı eşiklerinin değerlendirilmesi amacıyla  $5\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ' ye kadar soğutulan buz kalıpları kullanılabilir. Kalıpların üzerine deneklerin kalıp üzerinden kaçmalarını engelleyen plastik bir bariyer yerleştirilir. Deneğin düzeneğe bırakılmasından pençesini çekmesine kadar olan süre kaydedilir. Pençe sallama, sıçrama ve yalama davranışları da yanıt olarak kabul edilir (79). Deneğin 100 saniye içinde pençesini çekmemesi durumunda, olası doku hasarını engellemek amacıyla denek düzeneğin yüzeyinden alınır ve çalışma dışı bırakılır. Deneğin ağrı eşiğinin ölçümü sonrası, diğer denek için ayrı kalıp kullanılır.

#### **4. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜTDAM) Laboratuvarında yapıldı.

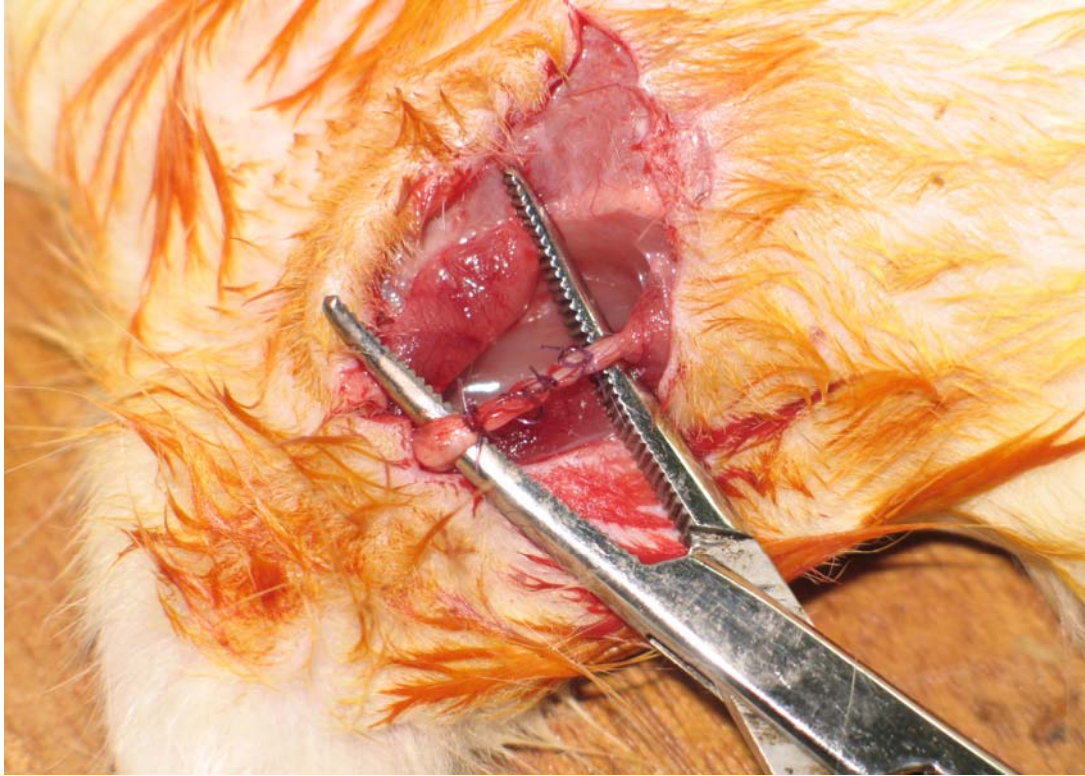
##### **4.1. DENEKLER**

Çalışmada Wistar – albino cinsi, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Çalışmaya alınan denekler rastgele işaretlenerek, 6 sıçandan oluşan 4 grup oluşturuldu. Denekler çalışma başlamadan bir hafta önce deney ortamına alındılar ve deney ortamına alışmaları için mekanotermal testlere tabi tutuldular. Denekler deney süresince 12 saat gün ışığı alan (karanlık/aydınlık siklusuna uygun olarak) ve havalandırma düzeneğinin bulunan odalarda, plastik kafeslerde altılı gruplar halinde tutuldular. Kafeslerin sert olan zemini talaş ile örtüldü. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendiler ve deneklere yem ve su kısıtlaması yapılmadı.

##### **4.2. CERRAHİ İŞLEM**

Nöropatik ağrı oluşturmak için kronik konstriksiyon hasarı modeli modifiye edilerek uygulandı. Deneklere Ketamin-HCl (Ketalar ®, Eczacıbaşı, İstanbul) 60 mg/kg intramüsküler ve Xylozine (Rompun®, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg intramüsküler yoldan uygulanarak anestezi verildi. Steril şartlarda, deneklerin sol uyluk ortasına yaklaşık 2 cm'lik bir deri insizyonu yapıldı. Sol kalça ekleminde dikkatlice kaudal ve ventral separasyon ile kas grupları görüldü. Kas gruplarının ayrımı için yaklaşık 10 mm'lik insizyon yapıldı. İnsizyon sonrası künt diseksiyon ile ayrım tamamlandı. Femurun uzunluğuna paralel ilerleyen siyatik sinir açığa çıkarıldı ve altındaki dokulardan dikkatle ayrıldı. Uygulamada 4 / 0 krome katgüt ile siyatik

sinire yaklaşık 1 mm aralıklarla 4 ayrı gevşek düğüm atıldı. Düğümlerin siyatik siniri sıkıştırması ancak dolaşımını sağlayan vasa nervosumları boğmaması için sinir ile düğüm arasına yaklaşık 1.2 mm kalınlığında metal bir tel konuldu. Metal tel düğüm atılması sonrası çıkarıldı. Kas tabakası 4 / 0 krome katküt ile, cilt 2 / 0 ipek ile kapatıldı.



**Şekil 3.** KKH Modelinde Siyatik Sinir Ligasyonu

#### **4.3. NÖROPATİ GELİŞİMİNİN BELİRLENMESİ**

Cerrahi işlemi izleyen günlerde denekler nöropatik ağrı gelişimi açısından düzenli olarak değerlendirildiler. Üçüncü haftanın başlangıcında cerrahi işlem uygulanan tüm deneklerin mekanotermal uyarılara karşı ağrı eşiklerinde düşme gelişti ve nöropatik ağrı geliştiğine karar verildi. 22. gün deneklere gruplara göre SF, NGF, anti - NGF uygulamasına başlandı.



#### 4.4. İLAÇ UYGULAMASI

NGF ( Nerve Growth Factor- Beta from rat, Sigma, St. Louis MO, ABD), anti-NGF ( Monoklonal Anti- NGF - Beta from mouse, Sigma, St. Louis MO, ABD ) ve SF aynı volümde (0.1 ml) ve 30-G enjektörle uygulandılar. Enjeksiyonlar deneklerin sırt bölgesine s. c. olarak yapıldı. Deneklere enjeksiyonlar 28 gün boyunca sabah 06.00-07.00 saatleri arasında yapıldı.

**Kontrol grubu:** Bu gruptaki deneklerde KKH oluşturulmadı ve herhangi bir ilaç uygulanmadı.

**SF grubu:** Serum fizyolojik uygulanan grup.

**NGF grubu:** 35 µg/kg NGF uygulanan grup.

**Anti-NGF grubu:** 9 nanogram/g anti-NGF uygulanan grup.

#### 4.5. MEKANOTERMAL HİPERALJEZİK YANITLARIN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

##### 4.5.1. Mekanik Uyarana Karşı Ağrı Eşiği Ölçümü

Mekanik ağrı eşiği ölçümü Von Frey filament ölçümünün otomatik versiyonu olan Dynamic Plantar Aesthesiometer (Ugo Basile, İtalya) kullanılarak yapıldı (Şekil 4).



**Şekil 4.** Dynamic Plantar Aesthesiometer Cihazı, Ölçüm Öncesi

#### 4.5.2. Sıcak Uyarana Karşı Ağrı Eşiği Ölçümü

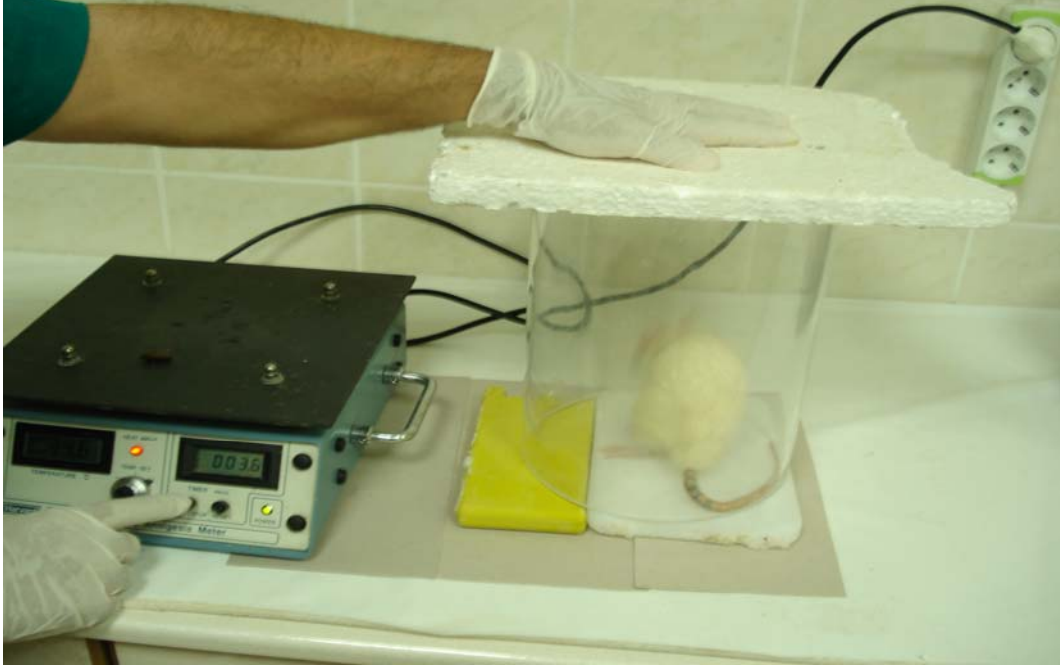
Sıcak uyarana karşı deneklerin ağrı eşiklerinin ölçümü için Hot Plate Analgesia Meter (Harvard Bioscience Company, Edenbridge, İngiltere) aygıtı kullanıldı (Şekil 5).



**Şekil 5.** Hot Plate Cihazı, Sıcak Ağrı Eşiği Ölçümü

#### 4.5.3. Soğuk Uyarana Karşı Ağrı Eşiği Ölçümü

Soğuk uyarana karşı deneklerin ağrı eşikleri kurulan bir düzenekle değerlendirildi (Şekil 6).



Şekil 6. Soğuk Ağrı Eşiği Ölçümü İçin Hazırlanmış Düzenek

Mekanotermal ağrı eşiği ölçümleri 28 gün süresince akşam 17.00-19.00 saatleri arasında yapıldı ve kaydedildi.

#### 4.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

İstatistiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Services (SPSS) 12.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak alındı. Grubun varyans analizi yapılarak (One- Way ANOVA) homojenitesi saptandı. Gruplar arası anlamlı farklılıkta Tukey - HSD testi yapıldı. Grup içi karşılaştırmada Paired- Samples T testi uygulandı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Deneklerin siyatik sinir ligasyonu yapılmadan önceki mekanik, sıcak ve soğuk eşikleri arasında istatistiksel açıdan önemli fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). KKH uygulanan deneklerde, hasarın 21. gününde yapılan ölçümlerde mekanotermal ağrı eşiklerinde istatistiksel olarak önemli azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ). KKH uygulanmayan deneklerin mekanotermal ağrı eşiklerinde bazal değerlere göre anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Deneklerin ağrı eşiklerinin ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $\text{ort} \pm \text{SD}$ ) değerleri tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Gruplara Göre Nöropatik Ağrının Belirlenmesi

	Kontrol	SF	NGF	Anti-NGF
Mekanik Ağrı Eşiği (gram)				
Bazal değer	34.95 $\pm$ 0.10	35.03 $\pm$ 0.12	34.96 $\pm$ 0.19	35.11 $\pm$ 0.44
21. gün	34.96 $\pm$ 0.17	22.16 $\pm$ 0.42*	21.83 $\pm$ 0.20*	21.93 $\pm$ 0.96*
Sıcak ağrı eşiği (saniye)				
Bazal değer	9.16 $\pm$ 0.27	9.10 $\pm$ 0.26	9.11 $\pm$ 0.21	9.20 $\pm$ 0.38
21. gün	9.13 $\pm$ 0.20	6.71 $\pm$ 0.26*	6.63 $\pm$ 0.41*	6.86 $\pm$ 0.30*
Soğuk ağrı eşiği (saniye)				
Bazal değer	14.93 $\pm$ 0.17	15.00 $\pm$ 0.15	15.00 $\pm$ 0.43	14.85 $\pm$ 0.40
21. gün	15.03 $\pm$ 0.21	8.78 $\pm$ 0.11*	8.93 $\pm$ 0.19*	8.75 $\pm$ 0.51*

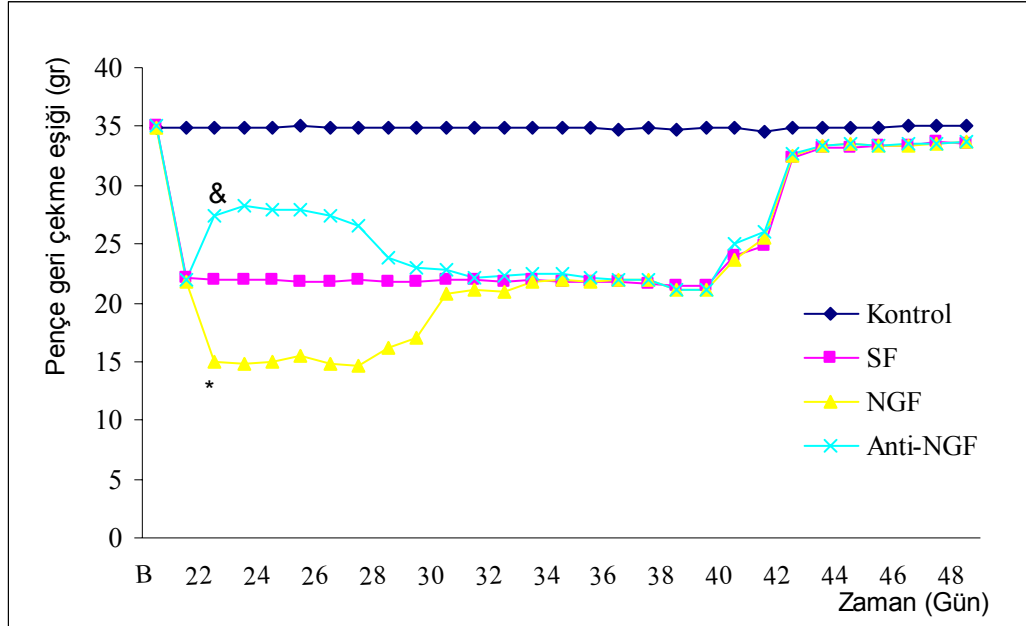
\* KKH sonrası 21. günde, hasar uygulanan deneklerin ağrı eşiği düzeyleri, ligasyon öncesi bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ( $p<0.05$ ) ve mekanotermal ağrı eşiklerinde bu azalma nöropatik ağrı olarak değerlendirildi.

## 5.1. MEKANİK HİPERALJEZİ BULGULARI

KKH sonrası 21. günde SF, NGF ve anti-NGF gruplarındaki deneklerin mekanik ağrı eşikleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, NGF grubunda ligasyon sonrası 22–32. günler arası mekanik ağrı eşiklerinde anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, Anti-NGF grubunda ligasyon sonrası 22-29. günler arasında mekanik ağrı eşiklerinde anlamlı yükselme saptandı ( $p < 0.05$ ).



Şekil 7. Grupların Mekanik Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı

B: KKH öncesi bazal değerler

\*:  $p < 0.05$  NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

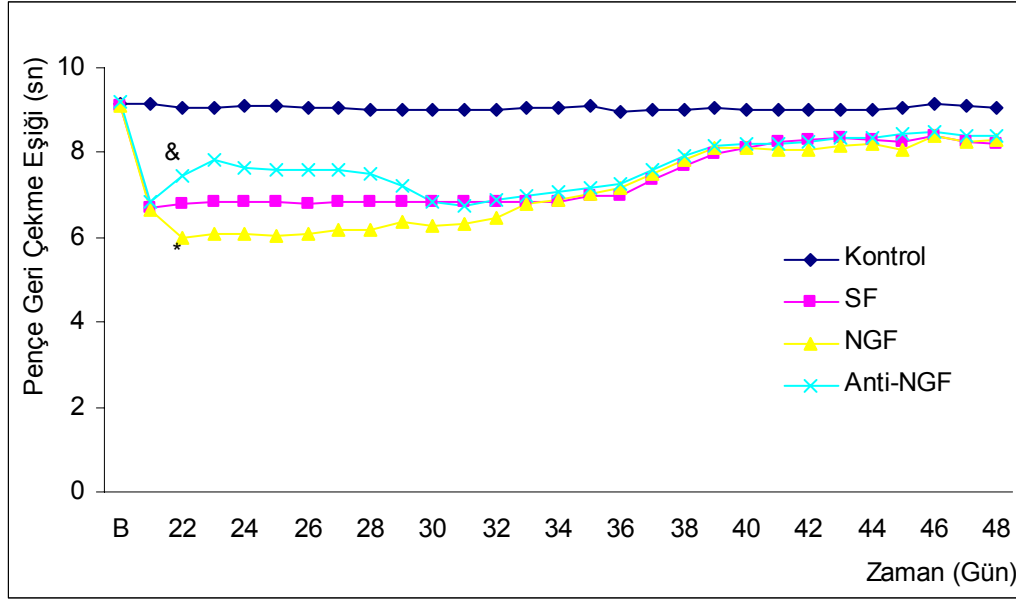
&:  $p < 0.05$  Anti-NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

## 5.2. SICAK HİPERALJEZİSİ BULGULARI

KKH sonrası 21. günde SF, NGF ve anti-NGF gruplarındaki deneklerin sıcak eşikleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, NGF grubunda ligasyon sonrası 22-31. günler arası sıcak ağrı eşiğinde anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, anti-NGF grubunda ligasyon sonrası 22-28. günler arasında sıcak ağrı eşiğinde anlamlı yükselme saptandı ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 8.** Grupların Sıcak Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı

B: KKH öncesi bazal değerler

\*:  $p < 0.05$  NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

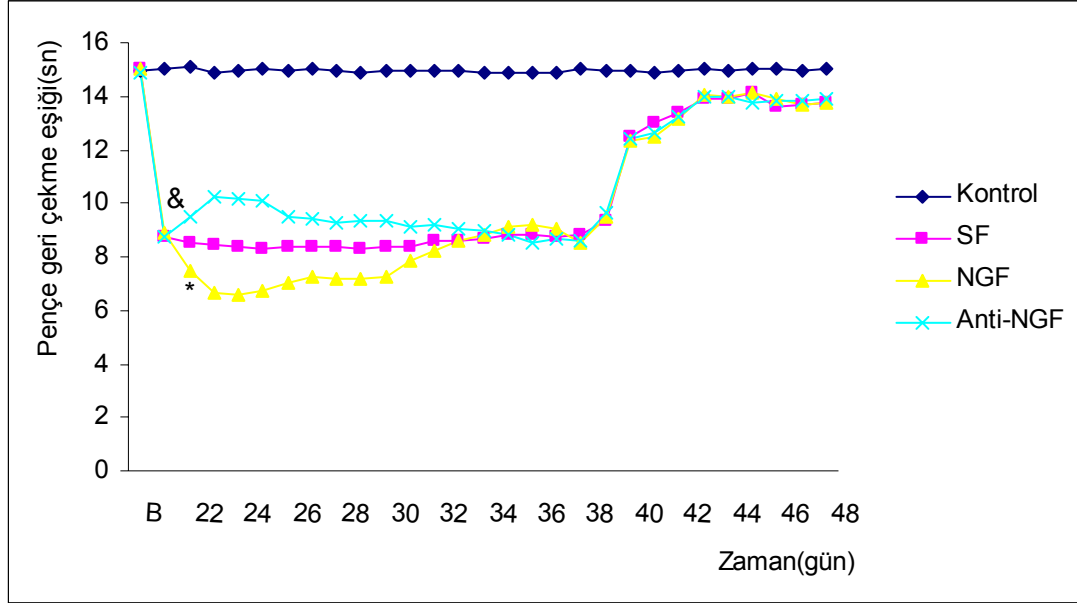
&:  $p < 0.05$  Anti-NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

### 5.3. SOĞUK HİPERALJİZİ BULGULARI

KKH sonrası 21 günde SF, NGF ve anti-NGF gruplarındaki deneklerin soğuk ağrı eşikleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, NGF grubunda ligasyon sonrası 22 – 28. günler arası soğuk ağrı eşiğinde anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.05$ ).

SF grubu ile karşılaştırıldığında, Anti-NGF grubunda ligasyon sonrası 22 – 27. günler arasında soğuk ağrı eşiğinde anlamlı yükselme saptandı ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 9.** Grupların Soğuk Ağrı Eşiği Ortalamalarının Günlere Göre Dağılımı

B: KKH öncesi bazal değerler

\*:  $p < 0.05$  NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

&:  $p < 0.05$  Anti-NGF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanlarda KKH modeliyle oluşturulan nöropatik ağrı gelişiminden sonra, sistemik olarak uygulanan NGF'nin mekanik, sıcak ve soğuk uyarılara karşı ağrı eşiklerinde sırasıyla 22 - 32., 22 - 31. ve 22 -28. günlerde anlamlı düşme oluşturduğu ortaya konmuştur. Anti – NGF' nin sistemik uygulanması sonrası ise mekanik, sıcak ve soğuk uyarılara karşı ağrı eşiklerinde sırasıyla 22 - 29., 22 - 28.,ve 22 -27. günlerde anlamlı artış saptanmıştır. Sıçanlarda oluşturulan nöropatik ağrıda NGF'nin aljezik rol aldığı ve blokajının analjezi sağladığı gösterilmiştir.

Nöropatik hasar oluşturulmuş deneklerde çeşitli davranış anormallikleri izlenir. Deneklerde izlenen en özel anomali ototomidir. Ototomi total siyatik sinir denervasyonundan sonra denerve alanın denek tarafından çiğnenerek önce tırnağın ve parmağın daha sonra ayağın koparılmasına kadar ilerleyen davranış patolojisidir(77,78). KKH modelinde ototomi en fazla % 70 oranında izlenir. KKH'lı denekler etkilenen patiyi sallama, sık yalama, hasarlı patiyi yere basmaktan kaçınma gibi spontan ağrıyı işaret eden davranışlar gösterirler. Beraberinde cinsel istekte azalma, kilo kaybı, sinir hasarı oluşturulan bacakta kaslarda atrofi ve ısı değişiklikleri gibi sistemik belirtiler bulunabilir.

Hayvan modellerinde spontan nöropatik ağrı ile ilişkili davranış bozukluklarına ek olarak izlenen, sensoryal uyarılara anormal yanıtlar izlenir. Deneklerde şiddeti veya süresi biraz artırılmış mekanik, sıcak veya soğuk uyarılar verilir ve yanıtlar değerlendirilir (79,80). KKH oluşturulan deneklerin, kronik nöropatik ağrı tedavisinde klinikte kullanılan ajanlara duyarlı olduğu gösterilmiştir (81).



Çalışmamızda siyatik sinire KKH uygulanan tüm deneklerde 21. günde mekanik ve termal uyaranlara karşı abartılı yanıt gelişti. Ancak deneklerde ototomi davranışı izlemedik. Mekanotermal yanıtların artmasıyla nöropatik ağrı geliştiği kanısına vardık. Çalışmanın 7. haftasında KKH uygulanan deneklerin mekanotermal ağrı eşiklerinde yükselme gözlenmekle beraber, kontrol grubunun değerleriyle aralarındaki fark istatistiksel anlamlılığını korudu.

KKH modelinde lumbar disk herniasyonunda veya tuzak nöropatilerinde olduğu gibi kronik sinir basısıyla oluşan kliniğe benzer bulgular oluşur (15).

KKH modelinde sinir çevresine atılan gevşek düğümlerle siyatik sinir sıkıştırılır. Böylece sinirin beslenmesini sağlayan vasa nevrozumlar sıkıştırılmaz. Bu şekilde en az birkaç hafta devam edecek intranöral ödem oluşur. Sinir hasarı sonrası deneklerde 2-7 gün içerisinde ağrıya hiperaljezik yanıtlar görülmeye başlar, iki hafta içerisinde maksimuma erişir, en az iki ay sürer (15). Çalışmamızda KKH sonrası 21. günde deneklerin tamamında nöropati oluştu.

KKH görmüş siyatik sinir kesitlerinin elektron mikroskopik ve histolojik incelemelerinde: ligasyonun 5 mm distalindeki bölgede miyelinli ve miyelinsiz aksonlarda bariz aksonal dejenerasyon gözlenir. Miyelinli aksonların miyelin kılıfında harabiyet olduğu ve makrofajların masif infiltrasyon ile miyelini sindirdikleri gözlenir. Schwann hücreleri ve mitokondride de yapısal değişiklikler gözlenir. Ligasyon bölgesinin proksimalindeki aksonlar göreceli olarak normal yapıda görünürler, sadece birkaç hasarlı akson görülür (82). Miyelinli aksonların miyelinsiz aksonlardan daha fazla zarar gördüğü, dolayısıyla sağlam miyelinsiz C liflerinin hasar sonrası davranış değişikliklerinden sorumlu olduğu Gautron ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (83).

Elektrofizyolojik alışmalar hasar görmemiş primer afferent aksonların nöropatik ağrıda dominant rol aldığını göstermektedir. Hasarlı liflerin salgıladıkları inflamatuvar mediyatörlerin hasarsız liflerdeki spontan aktiviteyi tetikledikleri ileri sürülmektedir (84)

GABA’erjik inhibisyonun kaybı spinal hipereksitabilitenin ve ağrı davranışının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Baba ve ark parsiyel sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, GABA’erjik inhibisyonun ortadan kaldırılmasının polisinaptik A lifleriyle oluşturulan eksitatör iletiyi öncelikli olarak hızlandırdığını ortaya koymuşlardır (44). Bu bulgular hasar sonrası dorsal boynuz eksitasyonuna C afferentlerinden başka A afferentlerinin de katkıda bulunduğunu göstermektedir. Tal ve ark. KKH modelinde ana elektrofizyolojik özelliğin miyelinli A liflerinde ektojik aktivite artışı olduğunu bildirmişlerdir (85).

Ektojik aktivitenin sadece spontan ağrı davranışından sorumlu olmayıp, santral sensitizasyona katkıda bulunması olası görünmektedir. KKH sonrası izlenen mekanik ve termal sensitizasyona ilaveten, davranış değişiklikleri de miyelinli A lifleri tarafından yönetilmektedir. Bu bilgiler ışığında KKH modelinde periferik ve santral mekanizmaların beraber etki gösterdikleri söylenebilir.

KKH sonrası sağlam miyelinli aksonların ileti hızlarında azalma gözlenir. Bu yavaşlama muhtemelen lezyon bölgesinde veya lezyonun distalinde segmental demiyelinizasyondan kaynaklanmaktadır (86).

KKH sonrası rejenerasyonun 4 hafta sonra başladığı, yamalı taktil ve termal allodini ve hiperaljezi saptanmasıyla fonksiyonların düzelmeye başladığı Bester ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (87).alışmamızda KKH uygulanan denekler 7 hafta civarında kontrol grubundaki hasar görmemiş deneklerin ağrı eşiklerine yaklaştılar ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığını korudu ( $p < 0.05$ ).

KKH sonrası sinirde izlenen iyileşmenin; siyatik sinirdeki hasar görmemiş aksonlardaki filizlenme, miyelin hasarın kısmen onarılması ve inflamatuvar süreçteki fonksiyonel düzelmeden kaynaklandığı söylenebilir.

Erişkinlerde periferik sinir hasarını takiben dorsal kök ganglionlarında önemli hücre ölümü meydana gelir; DRG, nöronlarının %20-40'ını büyük olasılıkla apoptozis nedeniyle kaybeder (88). Periferik sinir lezyonuna yanıt olarak Trk reseptörlerinin sentezi artar (89). Aksonal distal güdükteki Schwann hücreleri NGF, BDNF, NT4/5 ve P75<sup>NTR</sup> reseptörünün sentezinin up-regüle ederler (90). Düşük afiniteli bu reseptörlerdeki artış aksonal dejenerasyondan önce saptanabilir ve NGF ile P75<sup>NTR</sup> nin beraberce Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu artırdığına inanılır (65) Küçük ve orta çaplı sensoryal nöronlardan sentezleri NGF tarafından regüle edilen CGRP ve P maddesinin salınımı azalır (91).

Siyatik sinir hasarını takiben hasar bölgesindeki makrofajlardan, fibroblastlardan ve Schwann hücrelerinden NGF salınımında önemli artış meydana gelmektedir (92).

Verge ve ark. sıçanlarda siyatik aksotomi sonrasında, egzogen NGF uygulanmasının aksotominin yol açtığı aksonal atrofiyi önlediği bildirmişlerdir (93).

DeneySEL veya patolojik inflamasyonda inflame dokularda NGF düzeyleri artar. İnflamasyonda mast hücreleri, makrofaj ve Schwann hücrelerinden NGF sentezi ve de novo üretimi artar (90).

NGF düzeyinin inflamatuvar ağrıda yükseldiği çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir. Oddiah ve ark. turpentinle sıçanların mesanesinde oluşturdukları inflamatuvar ağrıda NGF ve NGF mRNA düzeylerinin arttığını saptamışlardır. BDNF ve NT-3 düzeylerinde de geçici yükselme izlenmiştir (72).

Normalde hayvanlarda periferik dokularda sınırlı miktarda NGF üretilir. Ciltte ana kaynak bazal keratinositler ve epitelyal hücrelerdir. NGF'nin sistemik olarak uygulanmasını takiben etki bölgesini tahmin etmek güçtür çünkü TrkA reseptörleri sensoryal ve sempatik nöronlarda ve NGF ile degranüle olan mast hücrelerini içeren çeşitli non-nöral hücrelerde bulunur (94).

NGF sensoryal nöronlardaki reseptörlerine bağlanır ve retrograd olarak hücre gövdesine transport edilir ve P maddesi ve CGRP gibi nöropeptidlerin gen ekspresyonu düzeyinde üretiminde hızlı bir yükselmeye neden olur. Schuligoi ve Amann NGF'nin tekrarlanan dozlarda sistemik uygulanmasının primer afferent nöronlardaki CGRP içeriğine ve termal nosiseptif eşiğe etkisini araştırmışlardır. NGF'nin bir hafta süreyle, günaşırı 1 mg/kg s. c. uygulanmasını takiben CGRP sentezinin stimüle ettiğini saptamışlardır. NGF'nin her enjeksiyonunun 23 saatten az süren geçici termal hiperaljezi oluşturduğunu saptamışlardır. NGF verilen sıçanlarda intraplantar CFA enjeksiyonunun geçici termal hiperaljezi ve ödem oluşturduğunu ancak kontrol grubunda saptanan değerlerden fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Çalışma sonucunda NGF uygulanmasının termal nosiseptif eşikte uzun süren değişikliklere neden olmaksızın, primer afferent nöronlarda CGRP sentezini stimüle ettiği sonucuna varmışlardır (95).

Donnerer ve ark. CFA ile oluşturulan cilt inflamasyonu sonrası P maddesi ve CGRP düzeylerindeki yükselmenin egzojen anti-NGF ile bloke edilebileceğini bildirmişlerdir (96).

Çalışmamızda, egzojen anti-NGF uygulanması sonucu hiperaljezik yanıtlarda azalma gözlenmesi; NGF'nin reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi sonucunda, P maddesi ve CGRP'ye etkilerinin önlenmesinden kaynaklanabilir.

Miyata ve ark egzojen NGF uygulanmasının sinir ezilmesi sonrası sinaptik baskılanmayı düzelttiğini ortaya koymuşlardır (97).

Kronik siyatik sinir kesisinden sonra NGF uygulanmasının primer afferent depolarizasyonu normalize ettiği Fitzgerald ve ark tarafından saptanmıştır (98).

Kemoterapötik ilaçların doz sınırlayıcı toksisitelerinden biri nöropatik ağrıya neden olmalarıdır. Apfel ve arkadaşları farelerde sisplatin ile oluşturulan nöropatik ağrıda egzojen s. c. NGF uygulamasının nöropati gelişimini geciktirdiğini veya önlediğini bildirmişlerdir (99). Deneklerin DRG'sinde CGRP düzeylerinin arttığı çalışmanın biyokimyasal komponentidir.

Aloe ve arkadaşlarını egzojen NGF uygulanmasının sisplatininin yol açtığı biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel dejenerasyonları onardığını bildirmişlerdir (100).

Bir diğer kemoterapötik ilaç olan taksol'un oluşturduğu nöropatik ağrının tedavisinde NGF'nin etkili olduğu Apfel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (101).

Yine Apfel ve arkadaşları streptozisinle diyabet oluşturulan hayvan modelinde, NGF'nin diyabetik nöropatide görülen davranış değişikliklerini önlediğini göstermişlerdir (102).

Streptozisinle diyabet mellitüs oluşturulan fareler, sıçanlardan farklı olarak hipoaljezi geliştirirler. Christianson ve ark streptozisinle diyabet oluşturulan farelerde NGF ve insülinin etkilerini araştırmışlardır (103). NGF ve insülin tedavisinin, diyabetik farelerde, mekanik ve kemojenik davranışsal yanıtları düzelttiği bildirmişlerdir.

Ren ve ark siyatik sinirde KKH oluşturulan sıçanlarda NGF'nin ağırlı periferik nöropatiyi hafiflettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada NGF ligasyondan hemen sonra,

doğrudan sinir ligasyon bölgesine, ozmotik bir pompa ile 0.5 µg/ µl / saat, 7 gün boyunca uygulanmış ve termal hiperaljzik yanıtlarda 5. gün başlayıp en az 2 hafta süren azalma izlenmiştir. Mekanik hiperaljezide de azalma gözlenmiştir. NGF'nin hasardan 4 gün sonra uygulanması mekanotermal hiperaljeziyi hafifletmemiştir. Anti-NGF infüzyonu da hiperaljzik yanıtlarda azalma oluşturmamıştır. Araştırmacılar anti-NGF'nin herhangi bir etki etki oluşturmamasının uygulanan anti-NGF dozunun yetersizliğinden ve KKH sonrası oluşan hiperaljezinin maksimum düzeyde olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (76). Bu çalışmanın aksine biz KKH sonrası NGF uygulamasının mekanotermal uyarılara karşı ağrı eşiğini düşürdüğünü, anti-NGF uygulamasının ise yükselttiğini saptadık.

Herzberg ve ark sıçanlarda siyatik sinire KKH uygulamışlar ve işlemden hemen sonra hasar bölgesine sellülöz bir matris içerisinde anti-NGF vererek deneklerin mekanotermal uyarılara yanıtlarını gözlemlemişlerdir. Anti-NGF'nin uygulamasının deneklerde mekanotermal hiperaljeziyi azalttığını saptamışlardır. Aynı zamanda dorsal kök ganglionlarında NGF immünreaktivitesindeki artışı gözlemlemişlerdir (104).

KKH dorsal kök ganglionunun adrenerjik aksonlar tarafından invazyonuna yol açar ve bazı dorsal kök ganglionlarının çevresinde basket formasyonu oluşur. Ramer ve ark hasarlı DRG'de yer alan adrenerjik filizlenmenin nöropatik ağrıya katkıda bulunduğu varsayımından yola çıkmışlar ve NGF ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu amaçla NGF'nin GFAP tarafından aşırı salındığı transjenik farelerde çalışmışlardır. Bu fareler KKH sonrası mekanotermal uyarılara abartılı yanıt gösterirler. Ramer ve arkadaşları KKH sonrası transjenik farelerde filizlenme dansitesinin arttığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar NGF'nin endojen ektopik aşırı

salınımı ile nöropatik ağrı davranışı ve DRG'de sempatik filizlenme arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (105).

Anti-NGF'nin denerve yetişkin sıçan derisine, sistemik olarak uygulanmasının nosiseptif lif filizlenmesini bloke ettiği Diamond ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre endojen NGF, denervasyon sonrası erişkin sıçan derisinde intakt nosiseptif duysal aksonların kollateral filizlenmesini düzenlemektedir (106).

Ro ve arkadaşları anti-NGF'nin lokal olarak uygulanmasının, sıçanlarda KKH sonrası kollateral filizlenmeye etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada KKH oluşturulan deneklerde, anti-NGF'nin 18 ng ve 1800 ng dozlarında, 30 gün süreyle lokal olarak uygulanmasını takiben, kollateral filizlenmenin safen sinirden siyatik sinirin innervasyon alanına yayılımı değerlendirilmiştir. Ro ve ark. anti-NGF'nin düşük ve yüksek dozlarda kollateral filizlenmeyi durdurduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya göre kollateral filizlenme; yakındaki intakt kütanöz sinir liflerinde NGF'nin bulunmasına bağlıdır ve böylece NGF hasarlı dokuda kollateral filizlenmenin düzenlenmesinde rol alır (107).

Ro ve ark. diğer bir çalışmada; NGF ve anti-NGF'nin lokal olarak uygulanmasının, KKH oluşturulan sıçanlarda, kollateral filizlenme ve nöropatik ağrı üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (108). Bu çalışmada sinirlerin ligasyonundan sonra, ardışık 30 gün boyunca lokal olarak uygulanan NGF ve anti-NGF'nin etkilerini araştırılmıştır. Sinir ligasyonundan hemen sonra 0,75 ng/g NGF uygulanması sonrasında sıcak hiperaljezinin 4-68. günlerde, soğuk hiperaljezinin ise 4-28. günlerde ortadan kalktığını saptamışlardır. Anti-NGF'nin 9 ng/g gibi yüksek bir dozda lokal uygulanmasının sıcak hiperaljeziyi ligasyondan sonraki 16-28. günlerde, soğuk hiperaljeziyi ise 8-34. günlerde ortadan kaldırdığını

gözlemlemiştir. Anti-NGF'nin 90pg/g dozunda lokal olarak uygulanmasının sıcak hiperaljizisinde hafif bir azalma oluşturduğunu, ancak soğuk hiperaljizisine etkisi olmadığını saptamışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre; anti-NGF düşük veya yüksek dozda ototominin şiddetini azaltmaktadır ve safen sinirden siyatik sinirin innervasyon bölgesine olan kollateral filizlenmenin yayılımını önlemektedir. Ancak NGF uygulanmasının kollateral filizlenmeyi bloke etmediği ve ototominin şiddetini azaltmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle Ro ve arkadaşları anti-NGF'nin insanlardaki nöropatik ağrının tedavisi için daha güçlü bir analjezik potansiyeli taşıdığı sonucuna varmışlardır. Yine sonuçlara göre anti-NGF'nin etkisi geç başlangıçlı, kısa süreli ve doza bağlıdır. NGF ve anti-NGF'nin termal hiperaljeziyi gidermede farklı zamanlarda etkimeye başlamaları; nörotropik faktörlerdeki değişikliklerin KKH oluşturulan ratlarda davranışsal hiperaljizinin gelişimine karmaşık bir mekanizmayla katkıda bulduklarını düşündürmektedir. Çalışmamızda NGF 35 µg/kg (35ng/g) dozunda, anti-NGF ise 9 ng/g dozunda sistemik (s.c.) yoldan uygulandı. Çalışmamızda NGF, Ro ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, termal hiperaljezik yanıtları artırdı. Çalışmamızda anti-NGF'nin 9ng/g dozunda uygulanması sıcak hiperaljeziyi 22 – 28. günlerde, soğuk hiperaljeziyi ise 22 – 27. günlerde azalttı. Yaptığımız çalışmada anti-NGF'nin etkisinin erken başlaması sistemik yoldan uygulamamız nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda nöropatik ağrı oluşturulan deneklerde, NGF ve anti-NGF uygulanmasının kollateral filizlenmeye etkisini değerlendirmedik. Deneklerde NGF ve anti-NGF uygulanması sonrası mekanotermal yanıtlardaki değişimleri değerlendirdik. NGF uygulanan deneklerde yanıtlarda artma, anti-NGF uygulanan deneklerde yanıtlarda azalma saptadık. Hiperaljezik yanıtlardaki azalma NGF'nin hasarlı bölgeye retrograd aksonal transportunun blokaından kaynaklanabilir.



Lewin ve arkadaşları erişkin sıçanlara 1 µg/g intraperitoneal NGF uygulanmasını takiben termal hiperaljezinin 15. dakikada başladığını saptamışlardır. Termal hiperaljezi 50. dakikada maksimuma erişmiş, 3. güne kadar aynı kalmış ve 3. günden itibaren azalarak 7. gün sona ermiştir. NGF'nin termal hiperaljezik etkisinin erken başlaması periferik ve santral mekanizmaların beraberliğiyle açıklanabilir. 1 µg/g NGF uygulanmasını takiben 6,5 saat sonra mekanik eşiklerde azalma başlamıştır. Mekanik hiperaljezi 3 gün devam etmiş ve 7. gün kontrol değerlerine düşmüştür (75). Çalışmamızda NGF'nin uygulanmasını takiben mekanotermal ağrı eşiklerindeki artma ilaç uygulanmasından sonraki gün gelişti. Lewin ve arkadaşlarının çalışmasında NGF i.p. yolla, bizim çalışmamızda yine sistemik ancak s.c. olarak uygulanmıştır. Ancak Lewin ve arkadaşları NGF'yi 1 µg/g dozunda uygulamışlardır. Çalışmamızda NGF 35 ng/g gibi, bahsedilen çalışmadaki doza göre oldukça düşük bir dozda uygulanmasına rağmen, hiperaljezik yanıtlarda yükselme oluştu.

Lewin ve ark. NGF'nin tek doz sistemik enjeksiyonunun mekanotermal ağrı eşiğini azalttığını ortaya koyduktan sonra etki mekanizmasının anlaşılması için başka bir çalışma planlamışlardır (109). Compound 48/80 (mast hücre degranülatörü) uygulanan deneklere, NGF uygulanmasından sonra, 30 dak- 3 st zaman periyodunda hiperaljezik yanıt izlenmemiştir, yedi saat sonra iki grupta hiperaljezik yanıtlar birbirine yakınlaşmıştır. NGF uygulanan grupta hiperaljezi 2 gün, kontrol grubunda 3 gün sürmüştür. 5-HT reseptör antagonistleri olan ICS 205-930 ve methiotepin uygulanması sonrası hiperaljezik yanıtta fark oluşmamıştır ancak aynı sıçanlara NGF verilmesiyle 30 dak. - 3 st zaman aralığında belirgin hipoaljezi izlenmiştir. NMDA reseptör antagonisti MK-801 uygulanmasından sonra termal hiperaljezik yanıtlarda değişiklik izlenmemiştir. MK-801 uygulanan deneklere NGF verilmesini takiben

enjeksiyonu izleyen 3 saatte ısı hiperaljzisi izlenmiştir. Bu sürenin sonunda pati geri çekme süreleri neredeyse kontrol değerlerine dönmüş ve ısı hiperaljzisi neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Aynı deneklerde mekanik hiperaljezi NMDA antagonisti uygulanmasıyla bloke edilmemiştir, denekler şiddetli mekanik hiperaljzik yanıtlar vermişlerdir. Çalışmadaki elektrofizyolojik deneyler NGF'nin oluşturduğu hiperaljzinin C liflerindeki spontan aktivitenin artışına bağlı olarak idame etmediğini göstermiştir. Termal hiperaljzinin mast hücre degranülatörü ile bloke edilmesi, ancak bu etkinin 3 saat sürmesi periferik bir mekanizmayı düşündürmektedir. Santral etkili NMDA antagonistinin 3 saat sonra başlayan ve uzun süren hipoaljezi oluşturması ise NGF ile oluşan termal hiperaljzinin; değişik zaman birimlerinde, bağımsız periferik ve santral mekanizmalarla oluştuğunu göstermektedir. Araştırmacılar NGF ile oluşan mekanik hiperaljzinin mast hücre degranülasyonundan veya santral NMDA reseptör blokajından bağımsız olabileceğini düşünmektedir.

Theodosiou ve ark. NGF'nin mast hücrelerini etkileyerek degranülasyonuna ve aljezik ajanların salınımına yol açmak suretiyle, nosiseptörleri sensitize ettiği varsayımı ile bir çalışma planlamışlardır. Siyatik sinirin parsiyel ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde Compound 48/80'in i. p. uygulanımı ile mekanotermal hiperaljzik yanıtlarda azalma izlenmiştir. 5-HT reseptör antagonistleri ketanserin ve ICS 205-930'un lokal yoldan uygulanışını takiben yanıtlarda doz bağımlı azalma saptanmıştır. BDNF ve NGF antiserumları i. p. uygulanımlarından sonra mekanotermal hiperaljeziyi azaltırken, NT-3 antiserumu hiperaljzik yanıtları bloke etmemiştir (110). Çalışmamızda deneklere NMDA reseptör antagonisti, mast hücre degranülatörü veya 5-HT reseptör antagonistleri uygulanmadı. Ancak NGF uygulaması sonrası mekanotermal hiperaljzik yanıtlarda

artış gözlememiz NGF'nin transmitter peptidlerin salınımında artmaya yol açarak, dorsal boynuzdaki postsinaptik hücreleri depolarize etmesinden kaynaklanabilir. Anti-NGF uygulanması sonrası hiperaljetik yanıtlarda azalma saptamamızın nedeni NGF'nin periferik hiperaljetik mekanizmalarının inhibisyonu olabilir.

Owolabi ve arkadaşlarının çalışmasında ise NGF reseptör antagonisti ALE-0540 uygulanmasının allodiniyi azalttığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada L5/L6 spinal sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı ve ısı ile inflamatuvar ağrı oluşturulan sıçanlarda ALE-0540 'ın etkileri araştırılmıştır. Aynı zamanda mekanik uyarılara karşı morfinin etkisi de değerlendirilmiştir. ALE-0540 NGF'nin Trk A reseptörüne ya da Trk A ve P75<sup>NTR</sup> reseptörlerinin ikisine birden bağlanmasını engelleyen bir nonpeptid moleküldür. Çalışmada Trk A'nın fosforilasyonunun ALE-0540 tarafından engellendiği gösterilmiştir (111).

İntratekal ve intraperitoneal yollardan verilen ALE-0540'nın nöropatik ağrı semptomlarını ve termal sensitizasyonu engellediği Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir (112).

Trk A'nın NGF tarafından fosforilasyonu sinyal transdüksiyon kaskadlarını başlatmaktadır. Kaskadların başlamasını engellemek amacıyla Trk A-IgG füzyon proteini uygulanmasının siyatik sinir kesisi sonrası sıçanlarda ototomi davranışını ve nöroma formasyonunu önemli derecede azalttığı Kryger ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (113).

Çalışmamızda sistemik olarak uygulanan NGF'nin KKH sonrası gelişen mekanik, sıcak ve soğuk hiperaljeziyi uygulamanın ertesi gününden başlayarak 7-10 gün arasında artırdığını belirledik. Egzojen NGF uygulamasıyla, NGF düzeylerindeki artışın hiperaljetik yanıtı artırdığı sonucuna vardık. KKH sonrası oluşan hiperaljetik yanıtlardaki artış sonucunda NGF'nin periferik ve santral mekanizmalarla nöropatik

ağrıda etkin olduğu kanısına vardık. NGF'nin mekanotermal ağrı eşiğinde etkisinin gecikmesi bize NGF'nin doğrudan eksitator etkiden çok sinir sisteminde, muhtemelen spinal dorsal boynuz veya dorsal kök ganglionlarında fonksiyonel veya yapısal plastisite ile etkidini düşündürdü.

Çalışma sonucunda anti-NGF 'nin KKH sonrası gelişen mekanik, sıcak ve soğuk hiperaljeziyi, uygulanmasının ertesi gününden başlayarak 6-8 gün azalttığını belirledik. Anti-NGF'nin mekanotermal hiperaljzik yanıtları azaltmasının olası nedeni; hasarlı bölgede artan NGF'nin retrograd aksonal transportunun ve mast hücreleri aktivasyonunun engellenmesiyle, NGF'nin oluşturduğu hiperaljezinin blokajı olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Talu GK: Nöropatik Ağrı. Erdine S. (editör). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:368 - 374
2. Bennett GJ. Neuropathic pain: new insights, new interventions. Hosp Pract 1998; 33:95- 98, 101 - 104, 107 - 110.
3. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. Clin J Pain 2000; 16 (Suppl. 2):12 – 20.
4. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci 2001; 24: 677 – 736.
5. Lewin GR, Barde YA. Physiology of neurotrophins. Annu Rev Neurosci 1996; 19: 289 – 317.
6. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve Growth Factor signaling, neuroprotection, and neural repair. Annu Rev Neurosci 2001; 24:1217 – 1281.
7. Neet KE, Campenot RB. Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. Cell Mol Life Sci 2001; 58:1021 – 1035.
8. Önal SA: Ağrı. Önal SA. (editör). Algoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1- 20.
9. Ertekin C: Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Yegül İ. (editör). Ağrı ve Tedavisi.1. Baskı. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993:1 – 18.
10. Raj PP: Ağrı Taksonomisi. Erdine S. (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:12 – 19.
11. Erdine S: Ağrı Mekanizmaları. Erdine S. (editör). Ağrı. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:20 – 29.

12. Uçkunkaya N, Gurbet A: Ağrı Fizyolojisi. Güldoğuş F, Güleç S, Uçkunkaya N. (editörler). Baş ve Yüz Ağrıları.1.Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2003:34 – 44.
13. Bruera E. Assessment of cancer pain: Giamberardino MA (editor). Pain 2002- An updated review. Seattle: IASP Pres, 2002:15-17.
14. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001(Suppl.3); 429:1 – 11.
15. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429 (Suppl. 3):23 – 37.
16. Costigan M, Woolf CJ. Pain: Molecular mechanisms. J Pain 2000; 1:35 – 44.
17. Michaelis M, Blenk KH, Janig W, Vogel C. Development of spontaneous activity and mechanosensitivity in axotomized afferent nerve fibers during the first hours after nerve transection in rats. J Neurophysiol 1995; 74:1020 - 1027.
18. Burchiel KJ. Effects of electrical and mechanical stimulation on two foci of spontaneous activity which develop in primary afferent neurons after peripheral axotomy. Pain 1984; 18:249 - 265.
19. Cummins TR, Waxman SG. Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. J Neurosci 1997; 17: 3503 – 3514.
20. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. J Neurophysiol 1994; 72:349 – 359.
21. Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. J Pain Symptom Manage 2003; 25 (Suppl 5):18 – 30.

22. Sommer C, Myers RR. Vascular pathology in CCI neuropathy: a quantitative temporal study. *Exp Neurol* 1996; 141:113 – 119.
23. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47:619 – 630.
24. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13:2105 – 2114.
25. Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, Senba Miki K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 15:7633 – 7643.
26. Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8360 – 8365.
27. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain - derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci* 2001; 21:4891 – 4900.
28. Tandrup T, Woolf CJ, Coggeshall RE. Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. *J Comp Neurol* 2000; 422:172 – 180.
29. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999; Suppl 173:7 –11.
30. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1999; Suppl 173:12 – 24.

31. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4:525 – 534.
32. Apfel SC. Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl. 2):7 – 11.
33. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain* 2000; 87:265 – 273.
34. Janig W, McLachlan E. On the fate of sympathetic and sensory neurons projecting into a neuroma of the superficial peroneal nerve in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 225:302 – 311.
35. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355:75 – 78.
36. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2005; 2:95 – 106.
37. Sivilotti LG, Thompson SW, Woolf CJ. Rate of rise of the cumulative depolarization evoked by repetitive stimulation of small- calibre afferents is a predictor of action potential windup in rat spinal cord in vitro. *J Neurophysiol* 1993; 69:1621 – 1631.
38. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2004; 24: 4832 – 4839.
39. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001;8:1 – 10.



40. Thompson SW, King AE, Woolf CJ. Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro; summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a d-2-amino-5-phosphonovaleric acid sensitive windup. *Eur J Neurosci* 1990; 2:638 – 649.
41. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: Cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1998; 54:349 - 365.
42. Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1990; 10:2717 – 2726.
43. Guilbaud G, Benoist JM, Levante A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsivity to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992; 92: 227 – 245.
44. Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, Wakai A, et al. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24:818 - 830.
45. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724 – 6731.
46. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353:1959 – 1964.
47. Boucher TJ, McMahon SB. Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1:66 – 72.

48. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı Dergisi* 2005; 17: 5 – 13.
49. Arumae U. Neurotrophins: neural antiapoptotic molecules with neurite growth – promoting properties. *Biomed Rev* 1995; 4: 15 – 27.
50. Shooter EM. Early days of nerve growth factor proteins. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:601 – 629.
51. Butte MJ. Neurotrophic factor structures reveal clues to evolution, binding, specificity, and receptor activation. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58:1003 – 1013.
52. Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibanez CF, McDonald NQ, Lapatto R, Blundell TL. Nerve growth factor: structure / function relationships. *Protein Sci* 1994; 3:1901 – 1913.
53. Department of Biochemistry and Molecular Biophysics .New York, Columbia University.<http://trantor.bioc.columbia.edu/grasp/ngf/elp/srf/worm.html>,1999.  
Erişim tarihi : Ağustos 2006.
54. Raffioni S, Bradshaw RA, Buxser SE. The receptors for nerve growth factor and other neurotrophins. *Annu Rev Biochem* 1993; 62:823 – 850.
55. School of Crystallography: Birbeck, University of London.  
<http://people.cryst.bbk.ac.uk/ubcg09j/neurotrophins/esnl/esnl11.html>,1996.  
Erişim tarihi: Ağustos 2006.
56. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11:272 – 280.
57. Arendt T, Bruckner MK, Krell T, Pagliusi S, Kruska L, Heumann R. Degeneration of rat cholinergic basal forebrain neurons and reactive changes in nerve growth factor expression after chronic neurotoxic injury: II. Reactive

- expression of nerve growth factor gene in astrocytes. *Neuroscience* 1995; 65: 647 – 659.
58. Gasser UE, Weskamp G, Otten U, Dravid AR. Time course of the elevation of nerve growth factor (NGF) content in the hippocampus and septum following lesions of the septohippocampal pathways in rats. *Brain Res* 1986; 376:351 – 356.
  59. Yu J, Pizzo DP, Hutton LA, Perez-Polo JR. Role of cholinergic system in the regulation of neurotrophin synthesis. *Brain Res* 1995; 247 – 252.
  60. Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O. Increased levels of messenger RNAs for neuropathic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron* 1991; 7:165 – 176.
  61. Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D. Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10037 – 10041.
  62. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, Long LK, Bryant S, Lewin A. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. *Nature* 1994; 368:246- 249.
  63. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, Chen KS, Pitts-Meek S, Armanini MP et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 1994; 76:1001 – 1011.
  64. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 1998; 18:397 – 405.

65. Anton ES, Weskamp G, Reichardt LF, Matthew WD. Nerve growth factor and its low affinity receptor promote Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2795 – 2799.
66. Hefti F, Dravid A, Hartikka J. Chronic intraventricular injections of nerve growth factor elevate hippocampal choline acetyltransferase activity in adult rats with partial septo-hippocampal lesions. *Brain Res* 1984; 293:305 – 311.
67. Fischer W, Victorin K, Bjorklund A, Williams LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 1987; 329:65 – 68.
68. Gillardon F, Eschenfelder C, Rush Ra, Zimmerman M. Increase in neuronal Jun immunoreactivity and epidermal NGF levels following UV exposure of rat skin. *Neuroreport* 1995; 6:1322 – 1324.
69. Amann R, Lanz I, Schuligoi R. Effects of morphine on oedema and tissue concentration of nerve growth factor in experimental inflammation of the rat paw. *Pharmacology* 2002; 66:169 – 172.
70. Sammons MJ, Raval P, Davey PT, Rogers D, Parsons AA, Bingham S. Carrageenan-induced thermal hyperalgesia in the mouse: role of nerve growth factor and the mitogen-activated protein kinase pathway. *Brain Res* 2000; 876:48 – 54.
71. Halliday DA, Zettler C, Rush RA, Scicchitano R, McNeil JD. Elevated nerve growth factor levels in the synovial fluid of patients with inflammatory joint disease. *Neurochem Res* 1998; 23:919 – 922.
72. Oddiah D, Anand P, McMahon SB, Rattray M. Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder. *Neuroreport* 1998; 9:1455 – 1458.

73. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, Kreutzer DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002; 59:603 – 608.
74. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001; 57: 132 – 134.
75. Lewin GR, Ritter AM, Mendell LM. Nerve growth factor- induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci* 1993; 13:2136 – 2148.
76. Ren K, Thomas DA, Dubner R. Nerve growth factor alleviates a painful peripheral neuropathy in rats. *Brain Res* 1995; 699:286 – 292.
77. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain* 2003; 104:241 – 247.
78. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience* 1994; 62:327 – 331.
79. Özyalçın NS, Arıçoğlu-Kartal F. Hayvanlarda kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. *Ağrı* 2002; 14:14 - 25 .
80. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33:87 – 107.
81. De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004; 491:137 – 148.
82. Gabay E, Tal M. Pain behavior and nerve electrophysiology in the CCI model of neuropathic pain. *Pain*. 2004;110:354 - 360.

83. Gautron M, Jazat F, Ratinahirana H, Hauw JJ, Guilbaud G. Alterations in myelinated fibres in the sciatic nerve of rats after constriction: possible relationships between the presence of abnormal small myelinated fibres and pain-related behaviour. *Neurosci Lett* 1990; 26:111:28-33.
84. Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain* 2000; 85:493 – 502.
85. Tal M, Eliav E. Abnormal discharge originates at the site of injury in experimental constriction neuropathy (CCI) in the rat. *Pain* 1996; 64:511 – 518.
86. Devor M, Govrin-Lippmann R. Retrograde slowing of conduction in sensory axons central to a sciatic nerve neuroma. *Exp Neurol* 1986; 92:522 – 532.
87. Bester H, Beggs S, Woolf CJ. Changes of tactile stimuli-induced behavior and c-FOS expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. *J Comp Neurol* 2000; 428:45 – 61.
88. Arvidsson J, Ygge J, Grant G. Cell loss in lumbar dorsal root ganglia and transganglionic degeneration after sciatic nerve resection in the rat. *Brain Res* 1986; 373:15 – 21.
89. Krekoski CA, Parhad IM, Clark AW. Attenuation and recovery of nerve growth factor receptor mRNA in dorsal root ganglion neurons following axotomy. *J Neurosci Res* 1996; 43:1 – 11.
90. Heumann R, Korsching S, Bandtlow C, Thoenen H. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J Cell Biol* 1987; 104:1623 – 1631.
91. Lindsay RM, Harmar AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 1989; 337:362 – 364.

92. Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson EM Jr. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties. *J Neurosci* 1988; 8:664 – 681.
93. Verge VM, Riopelle RJ, Richardson PM. Nerve growth factor receptors on normal and injured sensory neurons. *J Neurosci* 1989; 9:914 – 922.
94. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29:507 – 538.
95. Schuligoi R, Amann R. Differential effect of treatment with nerve growth factor on thermal nociception and on calcitonin gene-related peptide content of primary afferent neurons in the rat. *Neurosci Lett* 1998; 252:147 – 149.
96. Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992; 49:693 – 698.
97. Miyata Y, Kashihara Y, Homma S, Kuno M. Effects of nerve growth factor on the survival and synaptic function of Ia sensory neurons axotomized in neonatal rats. *Neuroscience* 1986; 6:2012 – 2018.
98. Fitzgerald M, Wall PD, Goedert M, Emson PC. Nerve growth factor counteracts the neurophysiological and neurochemical effects of chronic sciatic nerve section. *Brain Res* 1985; 332:131 – 141.
99. Apfel SC, Arezzo JC, Lipson L, Kessler JA. Nerve growth factor prevents experimental cisplatin neuropathy. *Ann Neurol* 1992; 31:76 – 80.
100. Aloe L, Manni L, Properzi F, Santis S, Fiore M. Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice

cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. *Auton Neurosci* 2000; 86:84 – 93.

101. Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA. Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol* 1991; 29:87 – 90.
102. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain Res* 1994; 634:7 – 12.
103. Christianson JA, Ryals JM, McCarson KE, Wright D. Beneficial actions of neurotrophin treatment on diabetes-induced hypoalgesia in mice. *J Pain* 2003; 4:493 – 504.
104. Herzberg U, Eliav E, Dorsey JM, Gracely RH, Kopin IJ. NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1997; 8:1613-1618.
105. Ramer MS, Kawaja MD, Henderson JT, Roder JC, Bisby MA. Glial overexpression of NGF enhances neuropathic pain and adrenergic sprouting into DRG following chronic sciatic constriction in mice. *Neurosci Lett* 1998; 251:53 – 56.
106. Diamond J, Holmes M, Coughlin M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin of adult rat. *J Neurosci* 1992; 12:1454 -1466.
107. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Chang HS. Local application of anti-NGF blocks the collateral sprouting in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Neurosci Lett* 1996; 218: 87 – 90.



108. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM. Effects of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 1999; 79: 265 – 274.
109. Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of-NGF induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci* 1994; 6:1903 – 1912.
110. Theodosiou M, Rush RA, Zhou XF, Hu D, Walker JS, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve damage: role of nerve growth factor. *Pain* 1999; 81:245 – 255.
111. Owolabi JB, Rizkalla G, Tehim A, Ross GM, Riopelle RJ, Kamboj R, et al. Characterization of antiallodynic effects of ALE-0540, a novel nerve growth factor receptor antagonist, in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:1271 - 1276.
112. Kaplan DR, Martin-Zanca D, Parada LF. Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of trk proto-oncogene product induced by NGF. *Nature* 1991; 350:158 – 160.
113. Kryger GS, Kryger Z, Zhang F, Shelton DL, Lineaweaver WC, Buncke HJ. NGF inhibition prevents traumatic neuroma formation in the rat. *J Hand Surg (Am)* 2001; 26:635 – 644.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1965 yılında Tunceli’de doğdum. İlköğrenimimi Elazığ Cumhuriyet İlkokulu’nda, orta öğrenimimi Ankara Atatürk Lisesi’nde tamamladım. 1989 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 1989 – 1991 yılları arasında Rize – Pazar Merkez Sağlık Ocağı’nda mecburi hizmet yaptım. 1991 – 1997 yılları arasında Tunceli Devlet Hastanesi Acil Servisi’nde görev yaptım. 1997 – 2001 yılları arasında Ankara- Elmadağ AÇSAP Merkezi, Mamak 13 No’lu AÇSAP Merkezi ve 112 Acil Sağlık Hizmetleri’nde görev yaptım. 2001 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD’de araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.