

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİMVASTATİNİN DENEYSEL NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE NİTRİK OKSİDİN ROLÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARŞ. GÖR. ŞULE AYDIN

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. ENGİN YILDIRIM

TEMMUZ 2013

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİMVASTATİNİN DENEYSEL NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE NİTRİK OKSİDİN ROLÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARŞ. GÖR. ŞULE AYDIN

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. ENGİN YILDIRIM

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şule AYDIN' ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Simvastatinin Deneysel Nöropatik Ağrı Modelinde Etkisinin Araştırılması ve Nitrik Oksidin Rolü" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

29/07/2013

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM

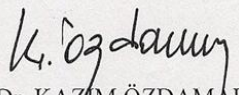
Üye: Prof. Dr. Kevser EROL

Üye: Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye: Prof. Dr. Başar SIRMAGÜL

Üye: Doç. Dr. Rana ARSLAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01./08./2013.. tarih ve 966./6686. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof.Dr. KAZIM ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Çalışmamızın amacı nöropatik ağrı oluşturulmuş sıçanlarda simvastatinin olası antinosiseptif etkisi ve bu etkiye nitrik oksidin katkısının değerlendirilmesidir.

Toplam sekiz grup olmak üzere 48 adet Sprague-Dawley, yetişkin (200-250g), erkek sıçan kullanıldı. Bu çalışma ESOGÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayıyla yapıldı. Siyatik sinirin ana dalının ligasyonu ile kronik konstriksiyon zedelenmesi oluşturulmuş sıçanlara 10 gün süreyle simvastatin(10,20mg/kg,i.p.) uygulandı. Simvastatinin antinosiseptif etkisi 0,3,7,10. günlerde termal hiperaljezi, soğuk allodini ve mekanik allodini testleriyle değerlendirildi. Ayrıca aynı testler simvastatinin etkin bulunan dozu(20 mg/kg,i.p.) ile birlikte L-NAME/L-Arginin(10mg/kg) kullanılarak bu etkideki nitrik oksidin rolü de değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak nöropatik ağrının tedavisinde klinikte rutin olarak kullanılan tramadol(10mg/kg) sıçanlara uygulandı. Tüm testlerde pençe çekme eşikleri ve pençe çekme gecikmeleri ilacın uygulanmasından 30 dakika sonra kontrol ve sham gruplarına göre elde edildi. İstatistiksel analiz için grupların karşılaştırılmasında normal dağılan verilerde Tek Faktör Tekrarlı İki Yönlü (ANOVA) Varyans Analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Holm-Sidak metodu ile yapıldı.

Mekanik allodini testinde 3. günde Simvastatin 10-20mg/kg ve tramadol gruplarında; 10.günde tramadol ve simvastatin 20mg/kg gruplarında anlamlı olarak antinosiseptif etki saptanmıştır. L-NAME(10mg/kg)+Simvastatin (20mg/kg'da) 10.günde pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir azalma görülmüştür. L-arginin+Simvastatin(20mg/kg) grubunda da 3.günde simvastatin(10-20mg/kg) ve tramadol grubuna göre pençe çekme eşiği anlamlı olarak azalmıştır. Termal hiperaljezi testinde gruplar arasında günlere göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Soğuk allodini testinde ise Simvastatin 20mg/kg grubunda 10.günde 3.güne ve kontrol grubuna göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görülmüştür($p \leq 0,01$).

Çalışmamızda simvastatin 20mg/kg dozunda sıçanlarda nöropatik ağrıyı anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Sonuçlarımıza göre simvastatinin bu antinöroseptif etkisinde nitrik oksid yolağının da katkısının olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Nöropatik ağrı, Simvastatin, Nitrik oksid, L-NAME, L-Arginin

SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate putative antinociceptive effects of simvastatin and contribution of nitricoxide on experimental neuropathic pain model in rats.

48 male, Sprague-Dawley rats(200-250g) were divided into eight groups. The study was performed by approval from Experimental Animal Research Committee of ESOGU. Simvastatin(10,20mg/kg,i.p.)was administered intraperitoneally for ten days to rats which were injured by main root ligation of sciatic nerve in chronic construction injury model. The antinociceptive activity of simvastatin was evaluated by using mechanical allodynia, thermal hyperalgesia and cold allodynia on days of 0,3,7,10. Same tests were performed to assess role of nitricoxide, by using simvastatin(20mg/kg) with (10mg/kg)L-NAME/L-Arginine. Tramadol, used routinely in neuropathic pain treatment, was administered as a positive control. In all tests, hindpaw withdrawal thresholds and latencies were obtained for ligated, control and sham operated groups 30 minutes after drug or vehicle injections. The results were analysed by ANOVA.

Simvastatin(10-20mg/kg) and tramadol groups significantly increased paw withdrawal latency on third day in mechanical allodynia. Simvastatin(20mg/kg) and tramadol groups significantly increased antinociceptive effect on tenth day. L-NAME+simvastatin(20mg/kg) combination was observed significant effect on tenth day. L-Arginin compared to simvastatin(10-20mg/kg) groups were significantly decreased paw withdrawal threshold on third day. There was no significant difference between groups in terms of thermal hyperalgesia. Simvastatin(20mg/kg) significantly increased paw withdrawal latency on day 10 compared to day 3 and control group in cold allodynia($p \leq 0,01$).

Simvastatin(20mg/kg) significantly decreased the neuropathic pain in our study. According to our results nitricoxide pathway may contribute to antinociceptive effect of simvastatin.

Key words: neuropathic pain, simvastatin, nitric oxide, L-NAME, L-Arginine

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
SUMMARY	vii
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	17
2. GENEL BİLGİLER.....	19
2.1 AĞRI.....	19
2.1.1. Ağrı Sınıflandırılması	19
2.1.1.1. Mekanizmalarına göre	20
2.1.1.2. Başlama süresine göre.....	20
2.1.1.3. Kaynaklandığı bölgeye göre.....	21
2.2. NÖROPATİK AĞRI.....	21
2.3. ETYOLOJİ.....	22
2.4. PATOFİZYOLOJİ ve MEKANİZMALAR	22
2.4.1. Ektopik sinir aktivitesi	23
2.4.2. Santral Sensitizasyon	25
2.4.3. Ektopik sinir aktivitesinde santral duyarlılaşmaya katkıda bulunan mekanizmalar	25
2.4.4. Spesifik duyu profilleri	26
2.5. TEDAVİ.....	29
2.5.1. Farmakolojik Tedavi	29
2.5.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TAD).....	29
2.5.1.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	30
2.5.1.3. Benzodiazepinler	30
2.5.1.4. Antiepileptikler	30
2.5.1.5. Fenitoin.....	30
2.5.1.6. Lamotrijin	31
2.5.1.7. Gabapentin	31
2.5.1.8. Lokal anestezipler	31
2.5.1.9. Tramadol	31
2.5.1.10. Opiyoidler.....	32

2.5.1.11.	Alfa-2 adrenerjik agonistler (Klonidin ve tizanidin)	32
2.6.	NÖROPATİK AĞRI HAYVAN MODELLERİ	32
2.6.1.	Santral Uygulamalara Bağlı Modeller	33
2.6.1.1.	Eksitotoksik omurilik zedelenmesi	33
2.6.1.2.	Fotokimyasal omurilik zedelenmesi	33
2.6.1.3.	Allen modeli (Kontüzyon modeli)	33
2.6.2.	Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller	33
2.6.2.1.	Streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati	33
2.6.2.2.	Nutrisyonel diyabetik nöropati	34
2.6.2.3.	Postherpetik nevralji modeli	34
2.6.2.4.	Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vinkristin, sisplatin modelleri)	34
2.6.3.	Total Denervasyon Modelleri	34
2.6.3.1.	Aksotomi (nörektomi, nöroma)	34
2.6.3.2.	Total siyatik sinir ezilmesi ile oluşturulan nöropati (crush modeli) ..	35
2.6.3.3.	Multipl servikal spinal nörektomi	35
2.6.3.4.	Dorsal rizotomi	35
2.6.3.5.	Ventral rizotomi	35
2.6.3.6.	Parsiyel Denervasyon Modelleri	35
2.6.3.7.	Kronik konstriksiyon zedelenmesi (Bennett modeli)	36
2.6.3.8.	Parsiyel sıkı ligasyon (Seltzer modeli)	36
2.6.3.9.	Spinal sinir ligasyonu (Chung modeli)	36
2.6.3.10.	Siyatik sinirin periferik dallarının zedelenmesi	38
2.7.	NOSİSEPSİYON VE ANALJEZİ TESTLERİ	38
2.7.1.	Termal uyarının kullanıldığı testler	38
2.7.1.1.	Tail flick ve tail immersiyon testleri	38
2.7.1.2.	Hot-plate testi	39
2.7.1.3.	Soğuk uyarın testi	39
2.7.2.	Mekanik uyarının kullanıldığı testler	39
2.7.2.1.	Ayak çekme testi (Paw withdrawal/ paw pressure test)	39
2.7.2.2.	Kuyruk sıkıştırma testi (Tail Pinch/Tail clip test)	40
2.7.3.	Kimyasal uyarının kullanıldığı testler	40
2.7.3.1.	Karın germe/kıvrınma (Writhing) testi	40
2.7.3.2.	Formalin testi	40
2.8.	STATİNLER	41

2.8.1. Simvastatin.....	41
2.9. NİTRİK OKSİT	43
2.9.1. Fizikokimyasal Özelliği.....	43
2.9.2. Nitrik Oksit Sentaz İzofomları	43
2.9.3. NOS İnhibitörleri.....	44
2.9.4. NO'nun nöropatik ağrı üzerine etkisi	44
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
2.1. Deney Hayvanları.....	45
2.2. İlaçlar	45
2.3. Yöntem.....	45
2.4. Nöropatik Ağrı Modeli.....	46
2.5. Davranış Testleri	48
2.5.1. Mekanik Allodini	48
2.5.2. Termal Hiperalezi.....	48
2.5.3. Soğuk allodini	49
2.6. İstatistiksel analiz	49
3. BULGULAR	50
3.1. Mekanik Allodini.....	50
3.2. Termal Hiperalezi	53
3.3. Soğuk Allodini	56
4. TARTIŞMA	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR DİZİNİ	66

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Nöropatik ağrının periferik ve santral nedenleri.....	5
Tablo 2. Nöropatik ağrıdaki anormal duyular.....	7
Tablo 3. Sık kullanılan nöropati modellerinde ortaya çıkan bazı davranışsal bozukluklar.....	21
Tablo 4. Deney grupları.....	30

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmalarının özeti.....	28
Şekil 2. Memelilerde mevalonat yolağı; PP: pirofosfat	42
Şekil 3. Statinlerin kimyasal yapıları.....	43
Şekil 4. Siyatik sinir ligasyonu öncesi hazırlık. Siyatik sinir ana dalının ortaya çıkarılması için künt diseksiyon ile kas dokusunun açılması.	47
Şekil 5. Siyatik sinir ana dalının açığa çıkarılması ve siyatik sinirin ana dalının ligasyonu.	47
Şekil 6. Siyatik sinir ligasyonu sonrası cerrahi kesinin kapatılması ve iyileşme dönemi.	48
Şekil 7. Nöropatik ağrı modelinde kontrol gruplarının mekanik allodini testi üzerine etkileri.	50
Şekil 8. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde mekanik allodini testi üzerine etkileri.	50
Şekil 9. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde mekanik allodini testinde NO yolağı üzerine etkileri.	51
Şekil 10. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde mekanik allodini testi üzerine etkileri.	51
Şekil 11. Nöropatik ağrı modelinde kontrol gruplarının termal hiperaljezi testi üzerine etkileri.	53
Şekil 12. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde termal hiperaljezi testi üzerine etkileri.	53
Şekil 13. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde termal hiperaljezi testinde NO yolağı üzerine etkileri	54

Şekil 14. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde termal hiperaljezi testi üzerine etkileri	54
Şekil 15. Nöropatik ağrı modelinde kontrol gruplarının soğuk allodini testi üzerine etkileri.	56
Şekil 16. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde soğuk allodini testi üzerine etkileri	56
Şekil 17. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde soğuk allodini testinde NO yolağı üzerine etkileri	57
Şekil 18. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde soğuk allodini testi üzerine etkileri	57

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

L-NAME	: Nitro-L-arginin metil ester
NO	: Nitrik oksid
HMG-KoA	: 3-hidroksi-3-metil-3-glutaril koenzim A
TRPV1	: Geçici reseptör potansiyeli vaniloid reseptör
NMDA	: N-metil- D- aspartat
AMPA	: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4 isoksasol propionat
TNF	: Tümör nekroz faktör
GABA	: Gama-aminobutirik asit
5-HT	: 5-hidroksitriptamin/ serotonin
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake inhibitor
TAD	: Trisiklik antidepresan
KKZ	: Kronik konstriksiyon zedelenmesi
PSL	: Parsiyel sinir ligasyonu
SNL	: Spinal sinir ligasyonu
DN	: Diyabetik nöropati
PP	: Pirofosfat
NOS	: Nitrik oksid sentaz
iNOS	: İndüklenebilir nitric oksid sentaz
eNOS	: Endotelial nitrik oksid sentaz
nNOS	: Nöronal nitrik oksid sentaz
L-NMMA	: Monometil-L-arginin
L-NA	: Nitro-L-arginin
NI	: Nitroindazol
L-NIO	: iminoetil-l-ornitin
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
pIkb/ Ikb	: Fosforillenmiş IKappa B
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
COX2	: Siklooksigenaz 2
EP1-4	: Eikosanoid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı, sinir hasarı veya fonksiyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkan ve ağrı tedavileri içinde en zor olanlarından biridir. Patofizyolojisi komplekstir. Periferik ve santral mekanizmalar içermektedir. Aferent nosiseptör terminallerinin duyarlılığı, nörotransmitter saliverilmesindeki değişiklikler ve iyon kanallarının ekspresyonu, nöronların ektojik aktivasyonu, anatomik reorganizasyon ve ağrı yollarının inhibisyonundaki değişiklikler gibi pek çok mekanizmayı içerebilir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan çeşitli kategoride yer alan ilaçlar vardır; antikonvülsanlar, trisiklik antidepresanlar, lokal anestezipler ve opioidler gibi. Buna rağmen bu ilaçların etkinliklerinin düşük olması ve doz-kısıtlayan istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (13).

NO pek çok hücre tarafından oluşturulan ve yüksek membran penetrasyon yeteneği olan biyolojik ajandır. Sinir hasarı sonrasında NO hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar olaylarda rol oynamaktadır. Nosisepsiyonda NO sadece ağrı hipersensitivitesi değil aynı zamanda analjezi gelişimine de katkıda bulunmaktadır. İnsanda intrakütanöz veya paravasküler NO enjeksiyonları ağrıyı hızla artırmaktadır. Kemirgenlerde ise inflammatuar ağrıyı bazen arttırmakta bazen azaltmaktadır. Bu paradoksal durum ya lokal NO üretimindeki konsantrasyon farkından veya primer aferent nöronların farklı davranışlarından kaynaklanmaktadır (77).

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metil-3-glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enziminin inhibitörleridir. Statinlerin kardiyovasküler olay sıklığı ve mortaliteyi azalttığı pek çok büyük klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu grup ilaçlar kardiyovasküler sistemin yanı sıra diğer organ sistemleri ve pek çok hastalık için geniş spektrumda bir etki profiline sahiptir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olan bu etkilerinden bazıları nöroprotektif, endotel fonksiyonlarının düzenlenmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılması, antiproliferatif ve immünmodülatör etkileridir. Bu etkiler statinlerin ‘‘pleiotropik etkileri’’ olarak adlandırılmaktadır (114).

Çalışmamızda statin grubundan sık kullanılan bir ilaç olan simvastatinin bir nöropatik ağrı modeli olan kronik konstriksiyon zedelenmesi modelindeki etkisinin değerlendirilmesi ve NO yolağının bu etkideki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AĞRI

Ağrı, 1979' da Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain- IASP) tarafından direkt bir doku hasarı ya da potansiyel bir hasarla ilişkili olarak sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi olarak tanımlanmıştır (86).

İki komponenti vardır. Birincisi fizyolojik veya periferik komponenttir ve santral sistemlere giden anatomik yolları içerir. İkincisi santral veya psikolojik komponenttir. Bu da duysal diskriminatif boyut, motivasyonel-afektif boyut, kognitif değerlendirme boyutu olmak üzere üç majör psikolojik boyut içermektedir (42).

Nosiseptör aracılı uyarılar ağrı oluşturur, ancak tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Nosiseptörlerin ağrıyı iletmedeki sürekliliği miyelinli A- δ ve miyelinsiz C lifleri ile sağlanmaktadır. Böylece uyarılar spinal korda kadar taşınırlar ve beyine ulaşmadan önemli ölçüde modifiye olurlar. Cilt, kas, bazı viseral dokuları inerve eden A- δ ve C lifleri, çapları ve ileti hızları ile birbirinden ayrılırlar. A- δ liflerinin çapı 2-5 μ m, ileti hızı 12-30 m/sn iken, C liflerinin çapı 0,4-1,2 μ m, ileti hızı 0,5-2,3 m/sn' dir. Yapı olarak A- δ lifleri az miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Eşik aktivasyonlarını düşüren nosiseptif bir uyarının ilk dalgalarıyla bu sinirlerin uçları duyarlı hale gelir. Bu durum agrege ya da lezyonlu doku çevresinde serbestleşen bazı endojen mediyatörler (kininler, serotonin, histamin, K⁺ iyonları) tarafından kolaylaştırılan hiperaljezi olayıdır. Prostaglandinler, bu endojen mediyatörlerin aljezik etkilerine karşı serbest sinir uçlarını duyarlı hale getirirler (42).

2.1.1. Ağrı Sınıflandırılması

Ağrı; mekanizmalarına, başlama sürelerine ve kaynaklandığı bölgeye göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

2.1.1.1. Mekanizmalarına göre

Nosiseptif ağrı: Fizyolojik olayların nosiseptör denilen ağrı reseptörlerini uyarmasıyla genellikle sızlama, bıçak batması ve zonklama şeklinde ortaya çıkar.

Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerin travma veya metabolik hastalık sonucunda nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan ağrıdır. Uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma ve keçelenme gibi hislere yol açar.

Deaferentasyon ağrısı: Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlar ile somatosensoryal uyarıların, santral sinir sistemindeki iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkar. Yanıcı bir his meydana getirir.

Reaktif ağrı: Motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Miyofasiyal ağrılar bu grupta yer alırlar.

Psikosomatik ağrı: Psikososyal veya psikişik sorunların hasta tarafından ağrı biçiminde algılanmasıdır (46, 120).

2.1.1.2. Başlama süresine göre

Akut ağrı: Nosiseptif niteliktedir. Doku hasarı, yaralanma, enfeksiyon veya cerrahi girişimden sonra başlayan ve yara iyileşmesiyle giderek azalan ağrıdır.

Kronik ağrı: Üç ile altı aydan daha uzun süren çoğunlukla nosiseptif nitelikte bir ağrıdır. Otonomik yanıtlar akut ağrıdaki kadar fazla değildir, sempatik tonusun artışı ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir (46).

2.1.1.3. Kaynaklandığı bölgeye göre

Somatik ağrı: Genellikle somatik sinir lifleriyle taşınır. Aniden başlayan, iyi lokalize olan, batma, sızlama, zonklama tarzında olan ağrılardır.

Viseral ağrı: İç organlardan kaynaklanan, yavaş yavaş artan, kolay lokalize olmayan ve başka bölgelere de yayılan ağrılardır.

Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla ortaya çıkan, yanma tarzında olan ağrılardır (46).

2.2. NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain) tarafından periferik ya da santral sinir sistemindeki ya da her ikisinde meydana gelen lezyondan kaynaklanan duyuşal semptom ve bulgulara yol açan ağrı olarak tanımlanmıştır (10). Nöropatik ağrıya yol açan periferik ve santral nedenler Tablo 1' de sıralanmıştır.

Table 1. Nöropatik ağrının periferik ve santral nedenleri (132)

Periferik nedenler	Santral nedenler
Travma	Strok
Cerrahi ve basınca sekonder sinir hasarı	Medulla spinalisin konjenital ve akkiz lezyonları
Diyabet, üremi gibi metabolik bozukluklar	Multipl skleroz
HİV, infeksiyöz mononükleaz gibi infeksiyonlar	Tümörler
Kemoterapötik ilaçlar	
Kurşun, alkol gibi toksik maddeler	
Peeriarteritis nodoza, lupus gibi vaskülitler	
Niasin, pridoksin, tiamin gibi vitamin eksiklikleri	

2.3. ETYOLOJİ

Nöropatik ağrı, dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Hastalar; allodini, parestezi, dizestezi, hiperaljezi, sürekli yanıcı ağrı, paroksizmal zonklayıcı veya batıcı ağrı semptomlarından biri ya da birkaçından yakınmaktadırlar (11). Nöropatik ağrıyı hastalar yanma, oyulma, kesilme, zonklama, elektrik şokuna benzeyen ağrı gibi şekillerde tanımlamaktadırlar. Giysilerin hafifçe dokunması ve ağırlığı, rüzgar, taşıt kullanma, yüksek ya da düşük sıcaklık gibi günlük çevresel uyarılar ağrıya yol açabilir (20).

Nöropatik ağrı oluşturan mekanizmalar periferik ve santral olmak üzere iki gruba ayrılır. Periferik mekanizmalar; ektojik deşarj, nosiseptör sensitizasyonu, lifler arası anormal etkileşim, katekolaminlere artmış duyarlılık olarak tanımlanır. Santral mekanizmalar ise; duyuşal yolakların irritasyonu, sempatik sistem irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inisi inhibitör mekanizmaların kaybı ve alternatif sekonder çıkıcı yolların aktivasyonu olarak tanımlanır. Periferik sinir zedelenmesi, anormal duyuları ortaya çıkaran pek çok periferik ve santral sinir sistemi yapılarının etkilenmesine neden olur. İnflamasyon, periferik duyarlılaşmaya yol açar, yani hasara yanıt olarak birincil aferent nosiseptörlerde aşırı uyarılabilirlik durumu oluşur. Bu tür nosiseptörler tarafından innerve edilen santral nöronlarda santral duyarlılaşma ile aşırı uyarılabilirlik oluşur (20, 85)

2.4. PATOFİZYOLOJİ ve MEKANİZMALAR

Ağrı mekanizmalarıyla ilgili yapılan çalışmaların çoğu in-vivo, in-vitro ve moleküler çalışmalar olmak üzere temel araştırmalardan ibarettir. Bu da hayvan davranışının insana uyarlanmasında zorluklara neden olur. İnsanlarda ağrıyla ilgili yapılan çalışmalar son zamanlarda oldukça ilerlemiştir ve kantitatif duyuşal testler, anketler, biyopsiler, görüntüleme yöntemleri ve insanlardaki deneysel çalışmalar ağrının patolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Temel ve klinik araştırmalardaki bilgilerin değişikliği ağrının patolojisinin belirlenmesi açısından önemlidir (35).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda hem temel hem de insan araştırmalarıyla aferent yolaklardaki bir lezyonun nöropatik ağrı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (14). Bunun yanında nöropatik ağrıda tek bir mekanizma değil pek çok mekanizma ortaya konmuştur. Aynı mekanizmalar farklı hastalıklarda da olabilir. Hasta bir bireyde de farklı mekanizmalar aynı belirtilere yol açabilir. Bu sadece nöropatik ağrının karmaşık olmasının göstergesi değil aynı zamanda hastalardaki ağrı mekanizmalarının anlaşılması açısından da klinikte önemlidir (128).

Table 2. Nöropatik ağrıdaki anormal duyular [15, 16].

Spontan ağrı	Uyaran olmadan meydana gelen zonklayıcı, yanıcı keskin ağrıdır.
Parestezi	Kendiğinden olabilir, uyarı ile meydana gelebilir ve duyu kaybı eşlik edebilir (karıncalanma, uyuşukluk).
Dizestezi	Kendiliğinden veya bir uyarana meydana gelen anormal ağrıdır (yanma, karıncalanma).
Hiperaleji	Normalde de ağrılı olan bir uyarana karşı verilen artmış cevaptır.
Hiperpati	Zararlı ve zararsız uyarana tarafından oluşan artmış ağrıdır.
Allodini	Normalde ağrılı olmayan bir uyarana verilen ağrılı cevaptır.

2.4.1. Ektopik sinir aktivitesi

Dışarıdan herhangi bir uyarana olmaksızın oluşan spontan ağrı ve çakıcı ağrı (paroxysmal shooting pain), nosiseptif yolaklarda meydana gelen ektopik impulslarla ortaya çıkar. Böyle spontan ektopik aktiviteler, kök (stump) ve fantom ağrılı hastalarda bir nöromadan çıkan aferent liflerde ve diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda mikronörografi ile kaydedilmiştir (91, 95, 96).

Fizyolojik koşullarda, miyelinsiz (C-lifleri) ve ince miyelinli (A δ -lifleri) ağrı aferent liflerinin aktivasyonu potansiyel doku hasarını gösterir. Bu da yüksek ağrı eşikli kimyasal, mekanik ve termal nosiseptörlere yansır. Nöropatik ağrı oluştuğunda bu koşullar değişir. Periferik sinir hasarından sonra, hasarlı ve hasarlı olmayan nosiseptif aferentlerin her ikisinde de spontan aktivite belirgindir (5, 23, 129). Ektopik aktiviteyle

korele olarak voltaj bağımlı sodyum kanallarının mRNA düzeyleri artar ve lezyonda sodyum kanallarının ekspresyonu artar ve bozulmamış liflerde ektojik aktivitenin sürdüğü yere kadar potansiyel eşik düşmüş olabilir (22, 72, 116).

Santral lezyonlardan sonra ikinci dereceden nosiseptif nöronlarda da benzer değişimlerin meydana geldiği ve bu durumunda santral nöropatik ağrıya yol açtığı düşünülmektedir (59). Vücudun farklı bölgelerinde ani aşırı ağrı bozukluğu (paroxysmal extreme pain disorder-PEPD) ve eritromelalji ile kronik ağrısı olan hastalarda voltaj bağımlı sodyum kanallarının rolü kanıtlanmıştır. Bu kalıtsal bozukluklara Nav1.7 voltaj bağımlı sodyum kanalı kodlu SCN9A genindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (40). Bu hastalardaki mikronörografik kayıtlarda membran eksitabilitesinin artmasından sonra nosiseptif aferentlerin ektojik aktivitesinin sürdüğü görülmüştür. Bu aktivite direkt sinir lezyonlarıyla ilişkili değildir. Alta yatan nedenin ağrı kanolopatileri olduğu düşünülmektedir (97). Voltaj bağımlı sodyum kanallarına ek olarak voltaj bağımlı potasyum kanalları gibi diğer iyon kanalları da sinir lezyonlarından sonra membran eksitabilitesindeki değişimlere katkıda bulunabilir.

Sinir hasarı, geçici reseptör potansiyeli V1 (TRPV1- Transient Reseptor Potential V1) gibi çeşitli reseptör proteinlerinin upregülasyonuna da neden olur. TRPV1 periferik nosiseptif uçların altında yer alır ve yaklaşık 41°C de fizyolojik olarak aktif olur (12, 28). Sinir lezyonundan sonra TRPV1 hasarlı sinirlerde downregüle olurken hasarlanmamış C-liflerinde upregüle olur (80). TRPV1'in ekspresyonuyla birlikte normal vücut sıcaklığında bile ısıya duyarlılık oluşur ve spontan sinir aktivitesine yol açar. TRPV1 için bu eşik 38°C' nin altındaki sıcaklıklar kabul edilir (21, 50). Klinik olarak bu tür ağrı mekanizmalarına sahip olan hastalarda yanıcı ağrıya ek olarak ısı (heat) hiperaljezisi de olabilir. Benzer şekilde nosiseptif aferent liflerin sürekli ektojik deşarjı ile ağrılı nöropatisi olan hastalarda soğuk allodinisi de saptanmıştır. Sinir lezyonlarında topikal mentol ve soğuk uygulanması anormal yanıtların ortaya çıktığını göstermiştir. Bu yanıtta TRP ailesinin soğuğa duyarlı reseptörlerinden TRPM8'in ekspresyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (113, 125).

2.4.2. Santral Sensitizasyon

Sekonder allodini ve hiperaljezinin hasarlı sinirlere komşu bölgelerden iletilmesinde de santral sinir sisteminin rolü olduğu düşünülmektedir. Periferik aferent liflerdeki primer nosiseptif aferent liflerin ektojik aktivitesi santral duyarlılığa yol açabilir. Spinal kordun arka boynuzunda periferik aferent liflerde eksitatör amino asid ve nöropeptid saliverilmesine yol açan deşarjlar NMDA ve AMPA reseptörlerinde fosforilasyon veya voltaj bağımlı sodyum kanallarının ekspresyonu gibi postsinaptik değişikliklere yol açarlar (58, 121). Tüm bu değişiklikler, nöronal eksitabiliteye yol açar ve A β ve A δ aferent liflerdeki gibi düşük uyarılma eşiği olan lifleri uyarırlar. Bu da normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı hissedilmesine yol açar. Benzer mekanizmalar santral ağrı şikayeti olan hastalarda olduğu gibi sadece spinal kordda değil aynı zamanda supraspinal düzeylerde de oluşabilir (43, 49, 124).

2.4.3. Ektojik sinir aktivitesinde santral duyarlılaşmaya katkıda bulunan mekanizmalar

Sinir hasarındaki bir lezyon sonrasında oluşan inflamasyon, makrofajları aktive eder ve makrofajların arka kök gangliyonlarına göç etmesine yol açar. Makrofajların aktivasyonu ve göçü tümör nekroz faktör alfanın (TNF α) da içinde bulunduğu proinflamatuvar stokinlerin saliverilmesine yol açarak ağrı hipersensitivitesine yol açar. Periferik ve santral sinir hasarından sonra santral sinir sistemindeki aktif mikroglialar nöropatik ağrının sürekliliğine yol açan birçok immün modülatör salgırlarlar (87, 105, 111). Bu inflamatuvar süreçler ve periferik sinir uçlarındaki diğer değişiklikler periferik duyarlılığa yol açar (aktivasyon eşiğinin azalması ve membran eksibilitasinin artması) (57).

Santral duyarlılaşmaya benzer şekilde herhangi bir sinir hasarı olmadan intakt nosiseptörlerde periferik duyarlılaşma da görülebilir. Böylece hasara bağlı patolojik reseptör ekspresyonu ile birlikte ektojik aktivasyon kolaylaşır ve sürdürülür. Periferik sinir lezyonundan sonra spinal boynuzda inhibitör GABAerjik internöronlarda kayıp oluşur (89). Bu internöronlarda hücre ölümünün önlenmesi mekanik ve termal hiperaljeziyi azaltır. Bu durum disinhibisyonun nöropatik ağrıya yol açtığına işaret eder

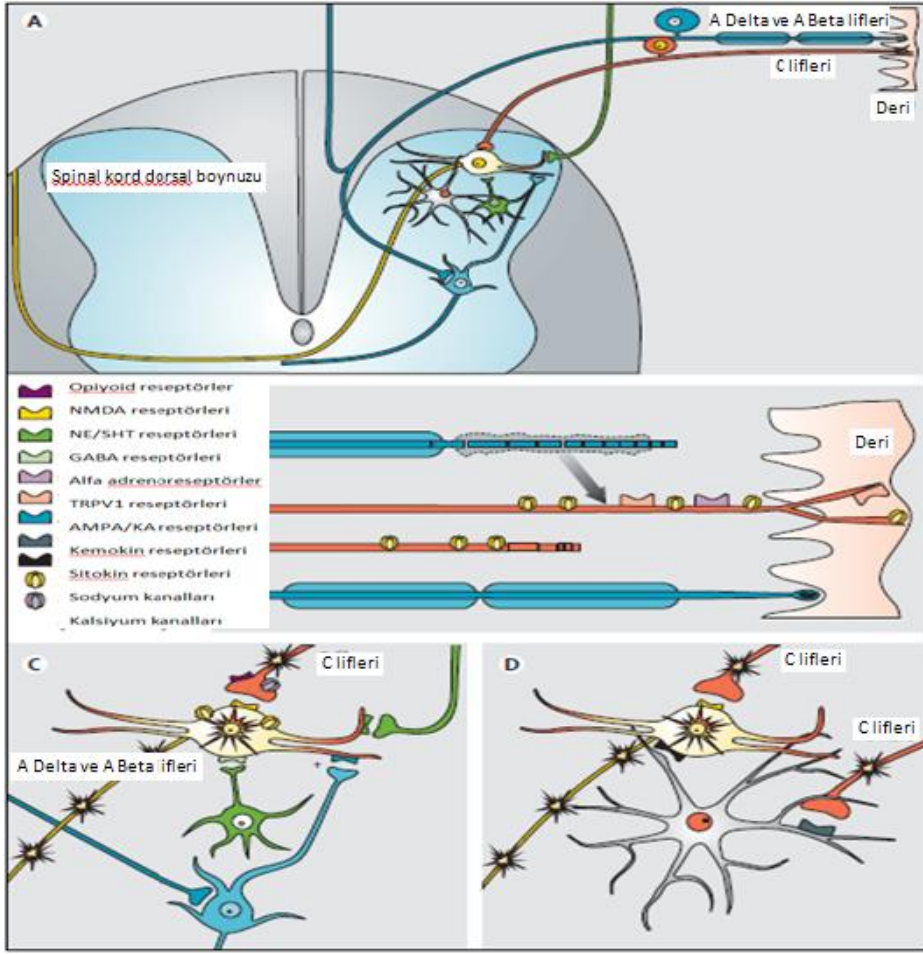
(110). Daha üst düzeylerdeki potent inhibitör nöronlar, örneğin beyin kökünden kaynaklanan inisiyasyon yolları, ağrı sürecinin modülasyonuna katkıda bulunur. Opiyoderjik ve monoaminerjik sistemleri etkileyen lezyonlar disinhibisyon yoluyla ağrının şiddetlenmesine yol açar. Disinhibisyonun başka bir şekli de soğuk hiperaljezinin altında yatan mekanizmadır. Soğuk hiperaljezi santral inme sonrası ağrısı olan hastaların % 23'ünde soğuk iletken afferent liflerin hasarından sonra görülür. Craig'ın ısıya duyarlı disinhibisyon teorisine göre bu afferentler normalde soğukla aktive olan ağrı yollarını aktive etmektedir (37). Bazı amputasyon, postherpetik nöralji, karmaşık bölgesel ağrı sendromları ve post travmatik nöralji vakalarında noradrenalinin lokal uygulanması ve fizyolojik sempatik aktivitenin artırılması spontan ağrı ve dinamik mekanik hiperaljezide artışa yol açar (3, 16, 31). Bu bulgu sempatik postganliyonik lifler ile nosiseptif afferent lifler arasında patolojik bir adrenerjik eşleşme olduğunu işaret eder. Bu patolojik eşleşme kutanöz afferent lifler üzerindeki alfa reseptörlerin ekspresyonu veya dorsal kök gangliyonları içindeki sempatik liflerden kaynaklanabilir (82). Dolayısıyla ağrının bu şekilde sempatik olarak devam etmesi sempatik blokörlerle tedavi edilebilir (101).

2.4.4. Spesifik duyu profilleri

Her ne kadar tüm nöropatik ağrı bozukluklarında sinir hasarı bulunsa da etkilenen ciltteki duyu anormallikler hastalıktan hastalığa veya bireyden bireye değişebilir. Bazı hastalarda spontan ağrı, pareteziler, elektrik şokları görülürken, diğerlerinde etkilenen vücut bölgesinde ısı veya dokunmaya bir hipersensitivite oluşabilir (14). Duyusal semptomların bireysellik göstermesi, ağrının altında yatan mekanizmaları yansıtır ve ayırıcı tanı, bireysel tedavi yanıtlarının da belirlenmesini sağlayabilir. Bu nedenle yeni bir sınıflama stratejisi öne sürülmüştür. Bu sınıflamada ağrı, altında yatan nedenden çok duyu fenotip temelinde analiz edilir. Farklı duyu profili olan hastalarda fenotipik altgrupları belirlemek için birçok yaklaşım sergilenmiştir (7). En son Alman Nöropatik Ağrı Ağrının önerdiği (DFNS) standardize psikofiziksel teknik gündeme gelmiştir. Bu teknik hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan afferent sistemler (kantitatif duyu test) test edilebilmektedir (103).

Bu protokol (DFNS) 13 farklı mekanik ve termal uyarıları (Von Frey filamentleri, bir çok iğne ucu uyarıcı, basınç alometreleri ve kantitatif sıcaklık testleri) değişik nöropatik ağrı tipleri olan 1200' den fazla hasta üzerinde duyuşal profilleri ortaya koyacak bir çalışma yapmıştır (81). Altta yatan farklı patofizyolojik mekanizmaları belirlemek için farklı işaret kombinasyonları önerilmiştir. Örneğin; ısı hiperaljezisi ile mekanik allodini ve mekanik hiperaljezinin kombinasyonu santral duyarlılaşmayı tetikleyen ısıya duyarlı nosiseptörlerdeki periferik ektojik aktiviteyi işaret edebilir. Başka bir çalışmada bireyler arasındaki duyuşal farklılıkları belirlemek için hastalardan direkt olarak veriler toplanmıştır. Post herpetik nevraljisi ve ağrılı diyabetik nöropatisi olan hastalar nöropatik ağrı semptom anketi doldurmuşlardır (17).

Spesifik bir semptom profiline sahip hastaları alt gruplar şeklinde sınıflamak için hiyerarşik küme analizi yapılmıştır. Bu kümeler anket skorlarına göre belirlenmiştir. Bu yaklaşımlardan 5 farklı hasta kümesi (altgrup) tanımlanmıştır. Bu altgrupların her biri karakteristik duyuşal profil sergilemiştir (128). Bir çalışmada ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve radiküler sırt ağrısı ve non nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik semptomların kombinasyonları, yapılandırılmış bir görüşme ve yatan hastalarda yapılan fizik muayenelerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmayla 6 nöropatik ağrılı alt grubu ve non nöropatik ağrılı 2 alt gruplu hasta yapılandırılmıştır. Yüzyüze görüşmeden ziyade yapılan fizik muayeneler bu grupları oluşturmada daha önemli olduğu belirtilmiştir.



Şekil 1. Nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmalarının özeti. (15). No'lu literatürden alınarak düzenlenmiştir.

- (A) Spinal kord dorsal boynuzda primer aferent yollar ve bağlantıları. Nosiseptif C lifleri üst laminadaki spinotalamik projeksiyon nöronlarında sonlanmaktadır. Non-nosiseptif A lifleri derin laminaya ilerler.
- (B) Parsiyel bir sinir hasarı sonrasında primer aferent nöronlardaki periferik değişiklikler (periferik sensitizasyon). Akson 1 ve 3 hasar görmüş ve dejenerasyona uğramıştır, akson 2 ve 4 ise hala sağlamdır ve periferik uç organ ile bağlantıdadır. Akson 3'te lezyona bağlı olarak sodyum kanallarının ekspresyonu artmıştır. Ayrıca sinir büyüme faktörü gibi ürünler hasarsız liflerde kanalların ve reseptörlerin (sodyum kanalları, TRPV1 (transient receptor potential V1) reseptörleri, adrenergik reseptörler) ekspresyonunu tetiklemektedir.
- (C) Santral sensitizasyon. C-nosiseptörlerdeki spontan aktivite, santral duyuşal süreçlerde değişikliklere yol açarak spinal kord hipereksitabilitesine yol açar bu da mekanoreseptör A-liflerinden gelen inputların ağrı olarak algılanmasına yol açar. Çeşitli presinaptik (opioid reseptörler, kalsiyum kanalları) ve postsinaptik moleküler yapılar (glutamat reseptörleri, AMPA/kainat reseptörleri, sodyum/5-HT reseptörleri, GABA reseptörleri, sodyum kanalları) bu santral sensitizasyonda rol alır. Sinir lezyonu sonrasında inhibitör ara nöronların ve inisi kontrol sistemlerinin disfonksiyonu spinal kord dorsal boynuz nöronlarının disinhibisyonuna yol açar.
- (D) Periferik sinir hasarı; kemokinler aracılığıyla spinal kord glial hücrelerini aktive eder. Aktive mikrogliya da sitokinler ve büyüme faktörleri salıverilmesi yoluyla (TNF-alfa ve BDNF gibi) ve glutamat konsantrasyonunu artırarak eksitabiliteyi daha da artırır.

Hasta altgruplarını tanımlamak için tüm bu farklı teknikler gösteriyor ki nöropatik ağrı sendromları ve farklı etyolojilere karşı duyuşal anormalliklerin gruplarını göstermek üzere fenotipik farklılıklar bulunmaktadır. Bu bilgi, gelecekteki klinik çalışmaların tasarımı ve hastalar için uygun tedavinin seçilmesi açısından önemlidir.

2.5. TEDAVİ

Ağrı sendromları içinde nöropatik ağrı tedavisi en zor olanlardan biridir. Tedavide etkisi kanıtlanan bir ilaç veya ilaç grubu yoktur. Bunun nedeni ağrı semptomunun pek çok farklı mekanizmadan kaynaklanıyor olmasıdır. Bu yüzden ağrının tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (47). Bu amaçlar doğrultusunda tedavi stratejileri; fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi, farmakolojik tedavi, invaziv yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir.

2.5.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide yaygın olarak kullanılan mekanizma nöropatik ağrının oluşumundan sorumlu Na⁺ kanalları ve ektopik deşarjları azaltmaya yöneliktir. Bu bozukluklar ya Na⁺ kanal antagonistleri ile ya da spinal nörotransmisyonu inhibe eden ilaçlarla düzeltilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ilaçların birbirlerine üstünlükleri yoktur. İlaç seçimi deneyim ve yan etkilere göre yapılabilir. Her hastanın ilaca yanıtı aynı olmayabilir. İlaç kombinasyonları kullanılabilir (47).

2.5.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TAD)

Nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç sınıfıdır. Nöropatik ağrıya depresyona verilen yanıtta daha kısa sürede yanıt verilir ve depresyon için kullanılan dozun altındaki dozlarda ortaya çıkmaktadır (84). Örneğin amitriptilin nöropatik ağrıda yaygın olarak kullanılan antidepresandır. Özellikle diyabet ve postherpetik nevraljide ortaya çıkan ağrıda etkilidir (75).

2.5.1.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Nöropatik ağrı tedavisinde TAD'lar kadar etkili değildir. Ancak yan etkileri daha azdır. Diyabetik nöropati ve radiküler ağrıda yararlı olduğu gösterilmiştir. Venlafaksin, fluoksetin, paroksetin, sitaloprom en çok kullanılanlardır (84).

2.5.1.3. Benzodiazepinler

Benzodiazepinlerin anksiyolitik, antikolülsan, santral kas gevşetici etkileri vardır. Bu grup ilaçlardan ağrı tedavisinde en yaygın kullanılanları klonazepam, midazolam, alprazolamdır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı konusunda ise yeterli kanıt yoktur. Analjezik ya da psikotropik ilaçlarla kombine kullanılmaktadır (108).

2.5.1.4. Antiepileptikler

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları inhibitör GABA reseptörü aracılığıyla direkt veya indirekt aktivasyonu ve Na⁺ kanallarının bloke olmasıyla gerçekleşir. Bunun dışında arka kök gangliyon hücrelerinin deşarjında azalma ve sinaptik transmisyonun inhibisyonu gibi etkilerle de gerçekleşir (85). En sık kullanılanlar karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproat, felbamat, gabapentin, lamotrijindir. Bunların arasında; karbamazepin trigeminal nevraljide, lamotrijin santral ağrıda, gabapentin diyabetik nöropatide ve postherpetik nevraljide daha yararlı olduğu bilinmektedir. Hastanın ağrısı keskin, delici ya da elektrik şoku benzeri ise antiepileptik ilaçlar yarar sağlayabilir ve kullanılması önerilir (1).

2.5.1.5. Fenitoin

Membran stabilizasyonu yoluyla etki eden Na⁺ kanalları üzerine etkilidir ve nöronal eksibilitiyi artırır. İnsülin salıverilmesini inhibe ederek hiperglisemiye artırır. Bu nedenle ağırlı diyabetik polinöropatide kullanılmamalıdır. Trigeminal nevralji, postherpetik nevralji, santral ağrıda kullanılmaktadır (1).

2.5.1.6. Lamotrijin

Voltaja bağlı Na⁺ kanallarında eksibilitiyi azaltır. Glutamat salıverilmesini inhibe ederek analjezik etki yapar. HIV'e bağlı duyuşal nöropati, inme sonrası merkezi ağrı yakınması, diyabetik polinöropatili hastalar ve tam olmayan omurilik yaralanması olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (45). Nöropatik ağrı tedavisinde lamotrijin kullanımı çok fazla tercih edilmez. Çünkü ilacın kullanımında doz titrasyonunun yavaş ve özel yapılması gereklidir ve yan etkileri diğer ilaçlara göre fazladır (1).

2.5.1.7. Gabapentin

Son zamanlarda nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaştır. Gama-aminobütirikasit (GABA) analogudur. Kan-beyin engelini kolay geğer. Kalsiyum kanallarına yüksek oranda bağlanır, Na⁺ kanallarını inhibe eder, nörotransmitter düzeylerini değiştirir. Böbreklerden değişmeden atılır. Bu yüzden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ve doz sıklığı azaltılmalıdır (1, 83). Gabapentinin yan etkileri diğer tedavi ajanlarına göre daha azdır. Organ toksisitesinin olmaması ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin olmaması gibi önemli avantajlara sahiptir (47).

2.5.1.8. Lokal anestezipler

Na⁺ kanallarını bloke ederek akson membranındaki aksiyon potansiyelini inhibe eder. Böylece analjezik etki oluşturur. Santral ve periferik nöropatik ağrılarda kullanılırlar. Lidokain ve diğer lokal anestezipler (markain, bupivakain, meksiletin ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda etkilidir. Oral olarak kullanılamamaları nöropatik ağrıda kullanımlarını sınırlar (104).

2.5.1.9. Tramadol

Hem akut hem de kronik ağrıda tercih edilen etkili bir analjeziktir. Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörüdür ve major metaboliti bir μ opioid agonistidir.

Özellikle diyabetik nöropatisi olan hastalarda ağrının giderilmesinde, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (61).

2.5.1.10. Opiyoidler

Hem santral hem de periferik sinir yaralanmalarına bağlı kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır. Bağımlılık potansiyeli ve intihar girişimi öyküsü olan hastalarda opiyoid analjezikler dikkatle kullanılmalıdır. Diğer ilaçlarla tedavide başarısız olduğunda uzun etkili opiyoid analjeziklerin kullanılması düşünülmelidir (47).

2.5.1.11. Alfa-2 adrenerjik agonistler (Klonidin ve tizanidin)

Bu grup ilaçların analjezik etkileri spinal ve supraspinal düzeyde alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Klonidin en sık kullanılan α_2 adrenerjik agonisttir. Morfinin yetersiz kaldığı nörojenik ağrılarda, nöropatik kanser ağrısında kullanılmaktadır (56).

2.6. NÖROPATİK AĞRI HAYVAN MODELLERİ

Nöropatik ağrının tedavisindeki ilaç sayısındaki yetersizlik ve mekanizmalarının tam olarak aydınlatılamaması, deneysel nöropatik ağrı modellerinin önem kazanmasına yol açmıştır. Son yıllarda çok sayıda nöropatik ağrı hayvan modeli geliştirilmiş ve bu modeller nöropatik ağrı mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli olmuştur. Ancak etkili ilaç geliştirilmesinde bu modellerle yeterli başarı henüz elde edilememiştir. Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak en çok sıçanlar kullanılmaktadır. Bu modeller dört ana başlık altında toplanabilir (122)

- 1) Santral uygulamalara bağlı modeller
- 2) Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- 3) Total denervasyon modelleri
- 4) Parsiyel denervasyon modelleri

2.6.1. Santral Uygulamalara Bağlı Modeller

Epileptojenik Yaklaşım: Santral sinir sistemindeki duyuşsal alanlara penisilin, tetanus toksini, alüminyum oksit, kobalt ve striknin gibi ajanlar injekte edilerek epileptik odaklar ve kronik nöbetler oluşturulabilir. Böylece spontan ağrı ve allodini meydana gelebilir (71).

2.6.1.1. Eksitotoksik omurilik zedelenmesi

Sıçanlarda AMPA-metabotropik reseptör agonisti kuviskovalik asitin intraspinal injeksiyonuyla uzun süreli spontan ağrı, mekanik allodini ve termal hiperaljezi oluşturur (131).

2.6.1.2. Fotokimyasal omurilik zedelenmesi

Sıçanlarda boyayıcı madde olan eritrosin B nin sistemik olarak injekte edilerek argon lazeri ile ototomi, mekanik ve soğuk allodini ve hiperaljezi oluşturulmuştur (126).

2.6.1.3. Allen modeli (Kontüzyon modeli)

Cerrahi olarak ortaya çıkarılan omuriliğın arka yüzeyine aşağı torasik-lomber seviyelerine ağırlık düşürülerek oluşturulan eski omurilik zedelenmesi modellerindedir. Şimdilerde pek kullanılmamaktadır (4).

2.6.2. Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller

2.6.2.1. Streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati

Bu model klinik nöropati durumlarından birini temsil eder. Bu model spesifik klinik nöropati durumlarından birini temsil eder. Streptozosinin (50-75 mg/kg) tek doz olarak i.p, s.c. veya i.v. olarak verilmesiyle oluşturulur ve birkaç gün sonra hayvanların

glukoz düzeyleri ölçülerek diyabet olup olmadığı saptanır. Bu modelde allodini ve hiperaljezi ortaya çıkar (36, 52, 130).

2.6.2.2. Nutrisyonel diyabetik nöropati

%40 Galaktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda hiperinsülinemi ve allodini geliştiği gösterilmiştir (130).

2.6.2.3. Postherpetik nevralji modeli

Sıçanların Latent varicella-zoster virüsü ile infekte edilmesiyle sıçanlarda sürekli allodini ve hiperaljezi olduğu gösterilmiştir. Bu belirtilerin sadece ipsilateral arka pençede ortaya çıktığı belirlenmiştir (51)

2.6.2.4. Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vinkristin, sisplatin modelleri)

Kemoterapide en sık görülen yan etkiler arasında kemik iliği depresyonu ile birlikte periferik nöropati de vardır. Böylece kemoterapötik ilaçlar kullanılarak nöropati modelleri oluşturulması büyük önem kazanmıştır. Sistemik olarak paklitaksel (taksol), vinkristin ve sisplatin uygulanarak oluşturulan modeller de belirgin allodini ve hiperaljezi ortaya çıkmıştır (2, 9, 29).

2.6.3. Total Denervasyon Modelleri

2.6.3.1. Aksotomi (nörektomi, nöroma)

Siyatik sinirin total diseksiyonuyla gerçekleştirilir. Orta uyluk hizasından siyatik sinir ortaya çıkartılır, trifurkasyona proksimal olarak sıkıca bağlanır ve ligatürün distalinden kesi yapılır. Ototomi olarak isimlendirilen ve birçok araştırmacı tarafından bir spontan ağrı belirtisi olarak kabul edilen bu davranış bu modelde sıklıkla görülür. Bu modelin dezavantajları; ototomi oluşması, allodini ve hiperaljezinin yeterli derecede ortaya çıkmamasıdır (9).

2.6.3.2. Total siyatik sinir ezilmesi ile oluşturulan nöropati (crush modeli)

Siyatik sinirin 2 mm'lik bölümünü kömür tozuna batırılmış dişsiz forsepsle 2 kez 30 sn aralıklarla sıkıştırılarak gerçekleştirilir. Bu modelde pençede ototomi ve hiperaljezi gözlenir (67).

2.6.3.3. Multipl servikal spinal nörektomi

C2-C6 vertebraların lateral prosessusları ortaya çıkarılarak altındaki spinal sinirler 5/0 sütün ile sıkıca bağlanır ve kesilir. Bu modelde belirgin ototomi ortaya çıkar (127).

2.6.3.4. Dorsal rizotomi

Servikal/torasik veya lumbal/sakral omurilik segmentleri seviyelerinde dorsal köklerin transeksiyonuyla gerçekleştirilir. Bu modelde ototomi görülür (79).

2.6.3.5. Ventral rizotomi

L5 ventral kökün L5 dorsal kök gangliyonundan 3-4 mm merkezine doğru kesilerek oluşturulur. Mekanik allodini, soğuk allodini ve termal hiperaljezi ortaya çıkar (78).

2.6.3.6. Parsiyel Denervasyon Modelleri

Parsiyel denervasyon modelleri diğer nöropati modellerine göre en sık tercih edilen modellerdir. Bu modellerin arasında da; kronik konstriksiyon zedelenmesi (KKZ) (19), parsiyel sıkı ligasyon (PSL) (112), spinal sinir ligasyonu (SNL) (68) ve streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modeli sıklıkla kullanılan nöropati modelleridir.

2.6.3.7. Kronik konstriksiyon zedelenmesi (Bennett modeli)

Parsiyel siyatik sinir zedelenmesinin ilk modelidir. Siyatik sinire, trifurkasyona proksimal ve unilateral olarak, 4/0 veya 5/0 krome katküt ile 1 mm aralıklarla 4 tane gevşek düğüm atılarak oluşturulur. Sham olarak kontralateral yöndeki sinir çıkarılır fakat bağlama gerçekleştirilmez. Ligatürlerin sıklığı yüzeysel epinöral vaskülarizasyonu önleyecek kadar olmamalıdır. Ligatürler kimyasal irritasyon ve inflamasyon reaksiyonlarına da yol açtığı için aynı zamanda bu model inflamatuvar nöropati modelidir. İpsilateral pençede ağrı 2-5 gün sonra başlar ve 2-4 aya kadar devam eder. Ototomi, spontan ağrı, mekanik ve termal allodini ve hiperaljezi oluşur. Ototomi modelin dezavantajıdır. Ototomi görülme sıklığı açısından, yapılan çalışmalarda çok büyük farklılıklar vardır (%4- %70) (8, 19). Bu modelde gözlenen diğer belirtiler; korunma davranışı, aşırı yalanma, kilo kaybı ve cinsel istekte azalmadır. Ligatürlerin sıklığı arasındaki farklılıklar ve bununla beraber farklı sayıda aferent sinirin zedelenmesi ototominin görülme sıklığındaki farklılıkların nedenlerinden biri olabilir.

2.6.3.8. Parsiyel sıkı ligasyon (Seltzer modeli)

Bu model insanlardaki sinir kontüzyonuna karşılık gelir. Trifurkasyona proksimal olarak, yukarı uyluk seviyesinden, siyatik sinirin dorsal 1/3 ila 1/2'si 8/0 dikiş materyali ile sıkıca bağlanır (112). Bu modelde ortaya çıkan spontan ağrı, allodini ve hiperaljezi aylarca sürebilir. Bu modelin Bennett modelinden farkı bu belirtilerin kontralateral pençede de görülmesi, bu nedenle diğer pençe sham gurubu olarak kullanılmaz. Ototomi görülmemesi ise modelin avantajıdır. Her hayvanın siyatik sinirinde aynı oranda hasar oluşturulamaması, ligate edilen sinirde sinir aksonların sayı ve tiplerinin farklılık göstermesine yol açar ve ölçümlerde farklılıklar oluşur.

2.6.3.9. Spinal sinir ligasyonu (Chung modeli)

Bu modelde hasar dorsal kök gangliyonlarına distal olarak ve omuriliğin çok yakınından gerçekleştirilir. Vertebral kolona lateral olarak yaklaşarak paravertebral kaslar künt olarak disseke edilir. L5 ve L6 vertebraların lateral prosessusları kırılıp uzaklaştırılır. Altta ortaya çıkan lumbal spinal sinirlerin iki tanesi (L5-L6) 3/0 ipek ile

sıkıca bağlanır (68). L4' ün bağlanmamasına dikkat edilmediği takdirde motor bozukluklar ortaya çıkar. Sinir hasarından sonraki 5-10 hafta boyunca spontan ağrı, termal ve mekanik allodini ve hiperaljezi gözlenir; ototomi görülmez. Her hayvanda aynı spinal sinirlerin bağlanması nedeniyle deneyler arasındaki değişkenlik oldukça azdır, bu yüzden kesinlik ve tekrarlanabilirliği yüksek bir model olarak kabul edilir. Ancak, operasyon bu modelde oldukça güçtür ve hayvanın daha büyük travmaya maruz kalmasına yol açar. Bu da modelin kullanımını kısıtlar. Aynı araştırmacılar aynı çalışmalarında sadece L5 ligasyonu yapılarak da uzun süreli allodini ve hiperaljezinin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Tek sinir bağlandığı için daha kolay gerçekleştirilir, ancak çok sıklıkla kullanılmamaktadır. En sık kullanılan bu üç parsiyel siyatik sinir ligasyonu modeli karşılaştırıldığında, periferik nöropati modellerinde görülen davranışsal belirtilerin bu derecede değişkenlik göstermesi, farklı tipteki sinir lezyonlarının neden olduğu nöropatilerin, mekanizmalarının da farklı olabileceğini düşündürmektedir (119).

En sık kullanılan üç parsiyel siyatik sinir zedelenmesi modeli ve streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modeli kullanımı ile sıçanlarda ortaya çıkan bazı davranışsal belirtiler Tablo 3.de gösterilmiştir.

Tablo 3. Sık kullanılan nöropati modellerinde ortaya çıkan bazı davranışsal bozukluklar [67, 88, 89]

Davranışsal Bozukluklar	KKZ	PSL	SSL	DN
Ototomi	+	-	-	-
Korunma Davranışı	+	+	+	?
Mekanik Allodini	+	++	+++	+
Soğuk Allodini	+++	++	+	-
Mekanik Hiperaleji	+	+	+	+
Termal Hiperaleji	+	+	+	-
Konrtalateral pençede belirti	-	+	+	?

(KKZ: kronik konstriksiyon zedelenmesi; PSL: parsiyel sıkı ligasyon; SSL: spinal sinir ligasyonu; DN: diyabetik nöropati)

2.6.3.10. Siyatik sinirin periferik dallarının zedelenmesi

Siyatik sinirin periferik dalları zedelenecek gerçekleştirilen periferik nöropati modellerinde en fazla tercih edilen model siyatik sinirin 3 terminal dalından ikisi (tibial ve ana peroneal sinirler) 5/0 ipek ile sıkıca bağlandıktan sonra ligasyonun distalinden kesilir, sural dalına ise dokunulmaz (39). Sinir hasarının oluşmasından 24 saat sonra allodini ve hiperaljezi görülür ve yaklaşık 6 ay kadar devam eder. Bu modelde distal intakt aksonlar ile zedelenmiş aksonların karışmamasıdır. Böylece denerve edilen alanlara komşu olan zedelenmemiş pençe bölgelerinde davranış deneylerinin yapılmasını sağlar.

2.7. NOSİSEPSİYON VE ANALJEZİ TESTLERİ

2.7.1. Termal uyarının kullanıldığı testler

2.7.1.1. Tail flick ve tail immersiyon testleri

Her iki test fare ve sıçan için de kullanılabilir. Tail flick testinde hayvanın kuyruğuna belirli bir noktaya lamba ile ısı uygulanır. Kuyruğun yerleştirildiği bölgenin altında bir fotosensör vardır. Radyant ısının kuyruğa uygulanmasıyla hayvan ağrıyı hissettiği zaman kuyruğunu çeker, fotosensör aracılığıyla hayvanın kuyruğunu geri çekmesiyle devre kapanır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun çekilmesine kadar geçen süre kaydedilir. Kuyruk çekme süresi olarak değerlendirilen spinal refleks o hayvanın ağrı eşiğini belirler ve analjezik uygulanmasıyla bu süre uzar. Radyant ısı uygulanan kuyrukta doku hasarı oluşmaması için ısı uygulama süresi 20 saniyeyi geçmemelidir. Bu yöntemin en önemli avantajı ise çok fazla bireysel değişkenlikle karşılaşılmasıdır (118).

Tail immersiyon testinde ise hayvanın kuyruğu sabit sıcaklıkta tutulan suya veya solüsyona batırılır. Kuyruğun sıcak suya batırılması bir kaç saniye sonra kuyruğun veya tüm bedenin çekilmesi ile sonlanır. Hayvanın reaksiyon süresi onun ağrı eşiğini belirler. Bu testin tail flick testinden farkı ve avantajı düşük sıcaklıklarda da çalışılabileceği için düşük analjezi potansiyeli olan ilaçlar için de kullanılabilmesidir. (122).

2.7.1.2. Hot-plate testi

Hot-plate testi sıçanların ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemlerdendir. 50-56 °C'ye ısıtılmış bir zeminden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ısıtılan zemin üzerinde belli bölge sınırlarında kalması cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Hayvanın zemine bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Hayvanın hangi davranışlarının ağrının belirtisi olarak kabul edileceği konusunda sorunlar vardır. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama şeklinde olabilir. Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5-20 saniye arasında değişir. Hayvanda doku hasarının olmaması için 30 saniyeden fazla zemin üzerinde bırakılmamalıdır. Bu testin en büyük dezavantajı reaksiyon süresinin çok fazla bireysel değişkenlik göstermesidir (64). Zemin üzerindeki fare davranışı stereotiptir, bu şıçanda daha karmaşıktır. Günümüze kadar tanımlanmış 12 farklı davranış vardır. Hot-plate testinde ayak çekme refleksi spinaldir, fakat modülasyonu supraspinaldir. (65).

2.7.1.3. Soğuk uyaran testi

Akut ağrı deneylerinde soğuk uygulama sıklıkla kullanılmaz. Diğer taraftan kronik ağrı nöropatilerinde soğuk uyaran kullanımı yaygındır. Genel olarak ya kuyruk soğuk suya batırılır ya da hayvanın soğuk platforma bırakılması ile gerçekleştirilir (6).

2.7.2. Mekanik uyarının kullanıldığı testler

2.7.2.1. Ayak çekme testi (Paw withdrawal/ paw pressure test)

Mekanik uyaran yardımıyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. Daha çok inflamasyon benzeri etkenlere bağlı olarak hiperaljezinin geliştiği bu test idealdir. Mekanik uyaran hayvanın pençesinde belli bir noktaya uygulanır ve giderek artan bir basınç uygulanır. Temel yanıt vokalizasyondur ve buna ayak çekme davranışı eşlik eder. Bu model ağrı duyarlılığının çok fazla değişmediği akut ağrı deneyleri bununla

birlikte kronik ağrı, nöropati ve uzun süreli inflamasyonun eşlik ettiği hiperaljezi durumlarında da kullanılabilir. Yöntemin duyarlılığı ile ilgili şüpheler olmasına rağmen en fazla kullanılan yöntemlerden biridir.

2.7.2.2. Kuyruk sıkıştırma testi (Tail Pinch/Tail clip test)

Hayvan kuyruğuna uygulanan basıncın büyüklüğüne bağlı olarak klipse tepki gösterir. Farklı şiddette basınç sağlayan farklı klipsler kullanılabilir ve belli bir klipsle eşik/eşik üstü süre tespit edilebilir.

2.7.3. Kimyasal uyarının kullanıldığı testler

2.7.3.1. Karın germe/kıvrınma (Writhing) testi

Sıklıkla fenilkinon veya asetik asit (% 0.6-% 0.9) kullanılır. Temel davranış karın kaslarının kasılması ve arka ayaklarda eksitansiyondur. Abdominal kasılmalar injeksiyondan birkaç dakika sonra başlar ve 5-10 dakika sonra maksimuma ulaşır. Takip çoğunlukla 30 dakikadır. Daha çok zayıf analjezi potansiyeli olan maddelerin etki gücünü tespit etmekte kullanılır (70, 115). Bu yöntem de en önemli dezavantaj seçici olmamasıdır, insanlarda analjezik olmayan birçok ilaç bu testle etkili bulunabilir (25).

2.7.3.2. Formalin testi

En çok kullanılan kimyasal uyarandır. % 37'lik formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. İnjesiyon hacmi 20-25 ml'dir. İnflamasyon oluşturan karragenin, serotonin, kaolin, platelet aktive edici faktör ve hardal yağı gibi maddelerde bu amaçla kullanılabilir. İnjesiyondan sonra karşılaşılan temel davranış hayvanın ayağını yalanması ve ısırmasıdır. Formalin yanıtı iki aşamalıdır. Erken (akut) faz injeksiyondan hemen ardından başlar ve 5-10 dakikaya kadar devam eder. Geç (tonik) faz ise injeksiyondan 15 dakika sonra başlar ve bir saat kadar sürer. Erken fazda nosiseptörler kimyasalla direkt uyarılırken geç faza inflamasyon da eşlik eder. İki faz arasında kalan süre ise spinal ve supraspinal düzeyde aktif inhibisyona bağlı olarak gerçekleştiği kabul edilen fazdır. Bu modelin en büyük

özelliği iki farklı tipte uyarının aynı çalışma içerisinde değerlendirilmesine imkan sağlamasıdır (117).

2.8. STATİNLER

Statinler HMG-KoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A) redüktaz enzimini inhibe ederek plazma kolesterol düzeylerini düşüren ilaçlar arasında köklü bir sınıftır. Bunlar koroner kalp hastalıklarının tedavisinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Son alışmalar statinlerin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu da göstermektedir.

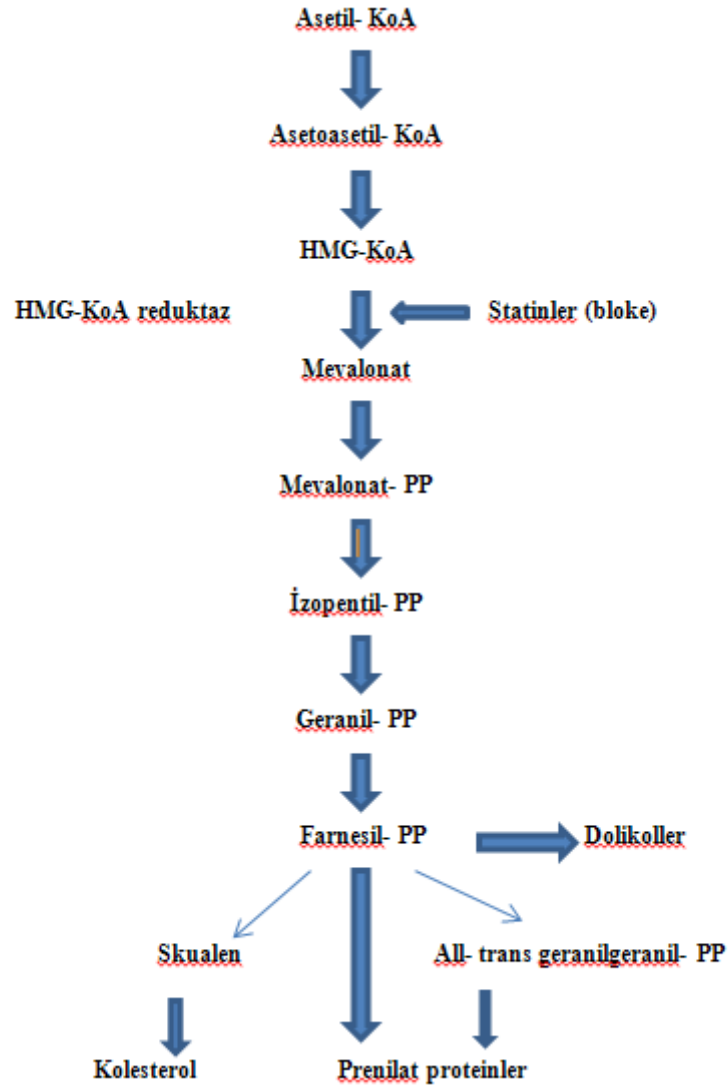
Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-KoA redüktaz enziminin inhibitörleridir. Statinlerin kardiyovasküler olay sıklığı ve mortaliteyi azalttığı pek çok büyük klinik çalışmada gösterilmiştir. Statinler kardiyovasküler sistemin yanı sıra diğer organ sistemleri ve pek çok hastalık için geniş spektrumda bir etki profiline sahiptir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olan bu etkilerden bazıları nöroprotektif, endotel fonksiyonlarının düzenlenmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılması, antiproliferatif ve immünmodülatör etkileridir. Bu etkiler statinlerin ‘‘pleiotropik etkileri’’ olarak adlandırılmaktadır (114).

Statinlerle yapılan çalışmalarda sinir hasarıyla oluşturulan farklı nöropatik ağrı modellerinde statinlerin nöropatik ağrıyı hafifletici etkilerinin ortaya konduğu gösterilmiştir (114). Bununla ilgili yapılan diğer çalışmalardaysa inflamasyona bağlı oluşturulan modellerde de antinosiseptif etkileri ortaya konmuştur (88, 93).

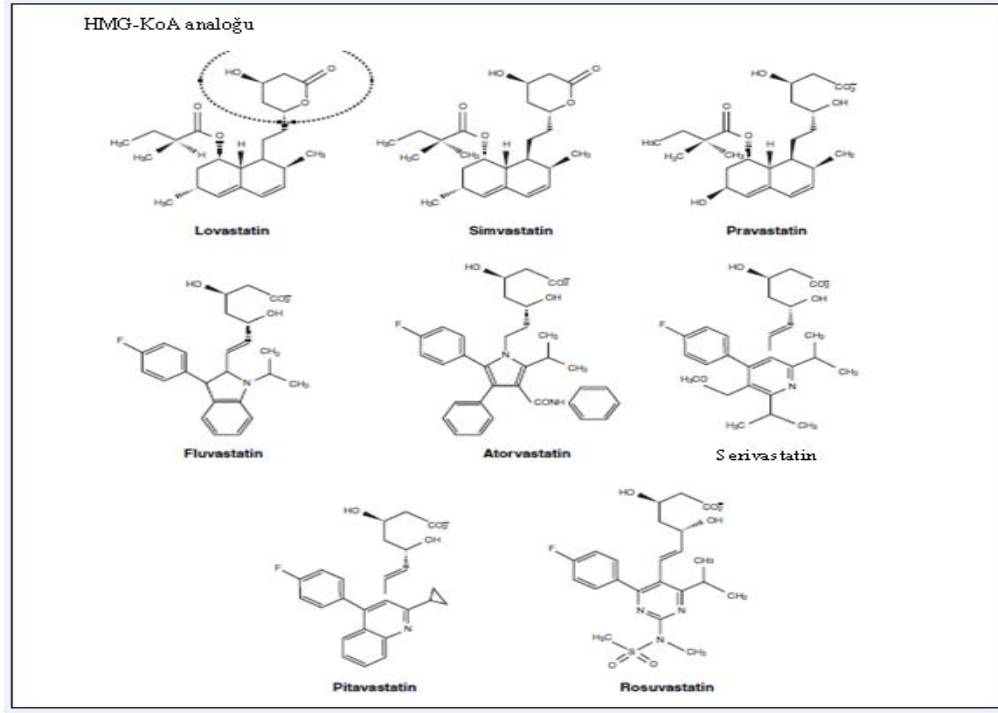
2.8.1. Simvastatin

Simvastatin fungal metabolitlerden elde edilen lakton şeklinde bir ön ilaçtır. Eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Simvastatin lipofilik bir bileşiktir ve lipofilik statinler sitokrom p450 enzimleri ile metabolize olurlar. Simvastatin de sitokrom 3A4 ile β -hidroksi asid ve onun 6²- hidroksi, 6¹- hidroksimetil ve 6²- etoksimetilen aktif metabolitlerine metabolize olur. Lipofilik statinler karaciğer hücre membranlarından pasif difüzyonla geçerek ilk geçiş etkisine uğrarlar. Simvastatinin diğer bazı

farmakokinetik özellikleri; biyoyararlanımı %5, yiyeceklerle etkileri yoktur, proteine %95-98 oranında bağlanırlar ve böbrekten atılımları da %13 oranındadır. Akşam saatlerinde alımları uygundur ve terapötik kullanım dozları 10-80 mg' dır (109).



Şekil 2. Memelilerde mevalonat yolağı; PP: pirofosfat (34).



Şekil 3. Statinlerin kimyasal yapıları (109).

2.9. NİTRİK OKSİT

2.9.1. Fizikokimyasal Özelliği

Nitrik oksit (NO) iki atom içeren, 30 g/ mol molekül ağırlığında, kaynama noktası; -151°C olan bir moleküldür. Hem yağda hem suda iyi çözünür bu sayede biyolojik membranlardan çok rahat difüze olur. 3-5 saniye arasında yarılanma ömrüne sahip gaz fazında bir maddedir. Basit kimyasal yapısına rağmen oldukça farklı ve zıt yönde etkileri vardır (73).

2.9.2. Nitrik Oksit Sentaz İzofomları

NO sentezinde rol oynayan Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri, fizikokimyasal ve kinetik özelliklerine göre incelendiğinde yapısal ve indüklenebilir NOS olmak üzere olmak üzere iki grupta incelenir. NOS'ları sentezleyen üç gen vardır ve her gen bir NOS izoformunu sentezlemekten sorumludur. Yapısal NOS enzimleri hücre içerisinde yer alırlar ve aktif hale gelebilmek için Ca^{+2} a ihtiyaç duyarlar. Yapısal NOS enzimleri;

Kromozom 12 tarafından kodlanan NOS1 (Nöronal NOS–nNOS), sinir hücreleri ve bazı dokulardan (akciğer, uterus, pankreas, mide, vb.) salgılanırlar. Kromozom 16 tarafından kodlanan NOS3 (Endotelial NOS– eNOS), endotel hücrelerinde yer alır. İndüklenebilir NOS ise kromozom 7 tarafından kodlanan NOS2' dir endotoksin veya farklı sitokinlere cevap olarak makrofajlar ve diğer ilgili hücreler tarafından salgılanır ve bu indüklenebilme sayesinde iNOS olarak anılır. Yani immünolojik uyarımlarla indüklenir ve neredeyse bütün çekirdekli hücrelerde bulunur.

2.9.3. NOS İnhibitörleri

İki grupta sınıflandırılır;

L-Arginin Analogları: L-NMMA (monometil-L-arginin), L-NA (nitro-L-arginin), L-NAME (nitro-L-arginin metil esteri).

L-Arginin Analogu olmayanlar: 7-NI (7-nitroindazol), L-NIO (iminoetil-l-ornitin), N-(1-iminoetil)-L-lizin, merkaptometilguanidin, L-kanavanin ve aminoguanidin (26).

2.9.4. NO'nun nöropatik ağrı üzerine etkisi

NO' nun ağrı oluşumu ve nöropatik ağrı gelişmesine katkıda bulunduğu ve omuriliğin arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını potansiyalize ettiği bulunmuştur (77). NO' nun burada birikmesi hiperaljeziye yol açar. Uzbay ve arkadaşlarının çalışmasına göre NOS inhibitörü ilaçların alkol ve opioid yoksunluk belirtilerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna göre NOS inhibitörlerinin etkilerini indirekt olarak glutamat salıverilmesini ve NMDA reseptör aktivasyonunu bloke ederek oluşturdukları düşünülmektedir (66). Statinlerin NO seviyeleri üzerindeki çalışmalar çelişkilidir. Statinlerin uygulanmasıyla NO düzeyindeki artışın gerçekleştiği çalışmaların olmasıyla beraber aynı zamanda nöropatik ağrı üzerindeki hafifletici etkilerinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (77, 114).

Bütün bu bilgiler ışığında, çalışmamızda simvastatinin deneysel nöropatik ağrı modelindeki etkisi ve bu etkisinde NO yolağının rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Deneylerde ağırlıkları 200- 300 gram arasında değişen 48 adet Sprague –Dawley erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir. Bir haftalık adaptasyon süresi boyunca kendi aralarında gruplandırılarak 12 saatlik aydınlık/ karanlık periyodunda tutulmuş yeterli miktarda su ve yem ile beslenmiştir. Deneyler sıcaklık ve nemi sabit Farmakoloji Anabilimdalı laboratuvarında her gün 09.00- 16.00 saatleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı 22. 12. 2011 tarihinde 247 numaralı karar numarasıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

2.2. İlaçlar

Deneylerde; Nobelfarma firmasından temin edilen Simvastatin (10, 20 mg/ kg), Sigma firmasından temin edilen L-NAME (10 mg/ kg), L-Arginin (10 mg/ kg), Pfizer firmasından temin edilen Ketamin (60 mg/ kg), Ksilazin (5 mg/ kg) kullanılmıştır. Abdi İbrahim firmasından temin edilen Tramadol HCL (Contramal 100 mg ampul).

2.3. Yöntem

Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada simvastatinin kronik konstriksiyon zedelenmesi oluşturulmuş (114) sıçanlarda yapabileceği antinosiseptif etkisi termal hiperaljezi (62), soğuk allodini (32) ve mekanik allodini (30), yöntemleriyle değerlendirildi. Bu aşamada etkili bulunan simvastatin dozu ile ikinci aşamada, L- NAME ve L- Arginin ile kombine dozlarla nöropatik ağrıdaki rolü nitrik oksid yolağı açısından değerlendirildi. Bu aşamadaki gruplar (n=6);

Serum fizyolojik (sinir hasarı oluşturulmamış hayvanlara serum fizyolojik uygulanması) kontrol, sham, simvastatin (10 mg/kg), simvastatin (20 mg/ kg) pozitif kontrol olarak tramadol (10 mg/kg), olmak üzere 30 adet yetişkin Sprague – Dawley erkek sıçan kullanıldı.

İlaçlar 0. günden itibaren günlük olarak uygulandı. Nöropatik ağrı oluşturulmadan önce (0. Gün) ilaç uygulanmadan davranış testleri uygulandı. Sinir hasarı anestezi altında oluşturulduktan sonraki 3, 5, 7 ve 10. günlerde ilaçlar i.p. uygulandıktan 30 dakika sonra davranış testleri uygulandı. Sonra sıçanların hayatına, aşırı doz anestezi altında son verildi. Bu çalışmayla simvastatinin nöropatik ağrıdaki optimal dozu belirlendi. Sonraki aşamada simvastatinin belirlediğimiz optimal dozu ile birlikte L-NAME (10 mg/kg) ve L- Arginin (10 mg/kg) (94), kullanılarak simvastatinin nöropatik ağrıdaki rolünün nitrik oksid üzerinden gerçekleşip gerçekleşmediği değerlendirildi.

Simvastatin (20 mg/ kg) + L- NAME (10 mg/ kg), simvastatin (20 mg/ kg) + L- Arginin (10 mg/ kg) olmak üzere 12 adet yetişkin Sprague- Dawley erkek sıçan kullanıldı. Bu sıçanlara da 0. gün ve anestezi altında sinir hasarı oluşturulduktan sonra yine 3, 5, 7 ve 10. günlerde ilaçlar i.p. yolla uygulandıktan 30 dakika sonra davranış testleri sırasıyla uygulandı. Kombine ilaçlar (simvastatin + L-NAME veya L-Arginin) 30' ar dakika arayla sıçanlara uygulandı.

Tablo 4. Deney grupları.

1.	Serum Fizyolojik (SF)
2.	Kontrol
3.	Sham
4.	Simvastatin (10mg/kg)
5.	Simvastatin (20 mg/kg)
6.	Tramadol (10 mg/kg)
7.	L-NAME (10 mg/kg)+ Simvastatin (20 mg/kg)
8.	L-Arginin (10 mg/kg)+ Simvastatin (20 mg/kg)

2.4. Nöropatik Ağrı Modeli

Nöropatik ağrı modeli olarak kronik konstriksiyon zedelenmesi (19) kullanıldı. Ketamin (60 mg/ kg, i.p.) ve ksilazin (5 mg/ kg i.p.) anestezisi altında; siyatik sinir ortaya çıkarılarak çevre dokularından disekte edildi. Siyatik sinire, trifurkasyona proksimal ve unilateral olarak, 4/0 krom katküt ile yaklaşık 1- 1,5 mm aralıklarla 2 ayrı gevşek düğüm atıldı. Ligatürlerin sıklığı yüzeysel epinöral vaskülarizasyonu önleyecek kadar fazla değildi.



Şekil 4. Siyatik sinir ligasyonu öncesi hazırlık. Siyatik sinir ana dalının ortaya çıkarılması için künt diseksiyon ile kas dokusunun açılması.



Şekil 5. Siyatik sinir ana dalının açığa çıkarılması ve siyatik sinirin ana dalının ligasyonu.



Şekil 6. Siyatik sinir ligasyonu sonrası cerrahi kesinin kapatılması ve iyileşme dönemi.

2.5. Davranış Testleri

2.5.1. Mekanik Allodini

Allodini değerlendirmesi öncesinde hayvanlar, altı tel örgülü kabinlere 30 dakika boyunca alıştırdı. Mekanik allodini (30) elektronik Dinamik Plantar Aesthesiometer (Commat, Ankara, Türkiye) kullanılarak değerlendirildi. Aesthesiometer' in çapı 0,5 mm olan uç, hayvanların arka ayak bölgesinin orta plantar yüzeyine dik olarak artan bir kuvvet ile (20 saniyede 0-50 g) uygulanmıştır. Mekanik allodinide pençe çekme gecikmesi olarak tanımlanan durum, dinamik plantarın ucunun pençeye değmesiyle pençenin geri çekilmesi için geçen zamandır. Bu zaman elektronik aesthesiometer ile tespit edildi. Buna göre pençe geri çekilme eşiği mN (mili newton) olarak kaydedildi.

2.5.2. Termal Hiperaleji

Termal hiperaleji (62) ölçümü için hayvanların arka ayak bölgesinin orta plantar yüzeyine radyant ısı uygulanarak termal nosiseptif eşik ölçüldü. (Hargreaves et al.) Sıçanlar, ölçümlere başlamadan 30 dakika önce cam tabana sahip olan kabinlere yerleştirilerek ortama alışmaları sağlandı. Radyant ısı demeti arka ayakların orta plantar yüzeyine uygulandı. Pençe çekme gecikmesi, radyant ısının ilk uygulandığı andan

itibaren pençenin geri çekilmesine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Bu süre, kullanılan aletin fotoseli ve zamanlayıcısı ile tespit edildi. Hayvanların pençelerinde oluşacak olası doku hasarına karşı cut off 20 s olarak seçildi.

2.5.3. Soğuk allodini

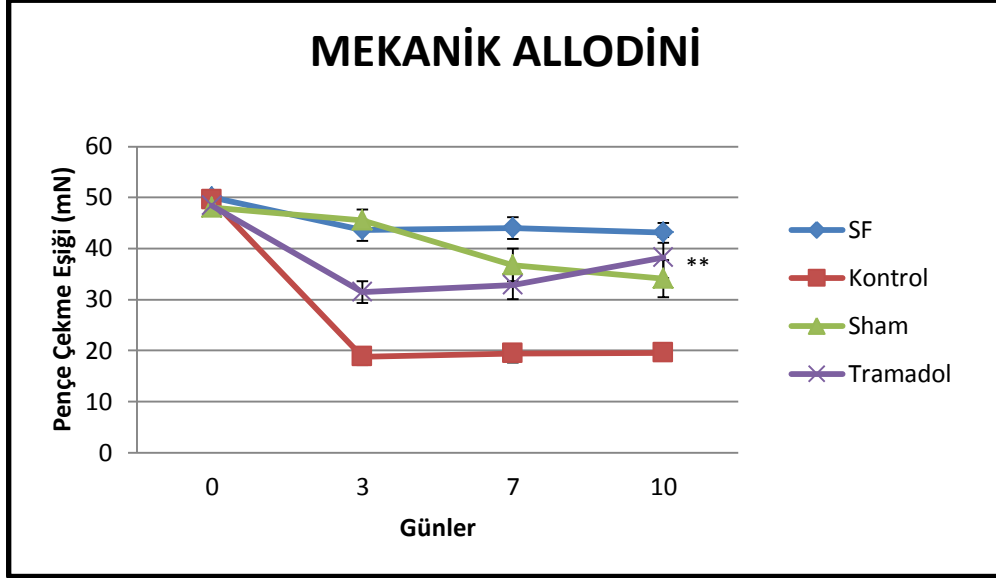
Soğuk allodininin ölçülmesi için (Ugo Basile, Comerio, İtalya) soğuk/ sıcak plaka analjezimetresi kullanıldı. Hayvanlar $4,0 \pm 0,1$ °C' de tutulan bir plaka üzerine yerleştirildi. Hayvanların pençe çekme gecikmeleri 5 dakika boyunca izlendi ve elde edilen süreler kaydedildi (32).

2.6. İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin Normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılan verilerde Tek Faktör Tekrarlı İki Yönlü (ANOVA) Varyans Analizi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar Holm-Sidak metodu ile yapılmıştır. Analizlerin uygulanmasında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 21.0 ve SigmaStat 3.5 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

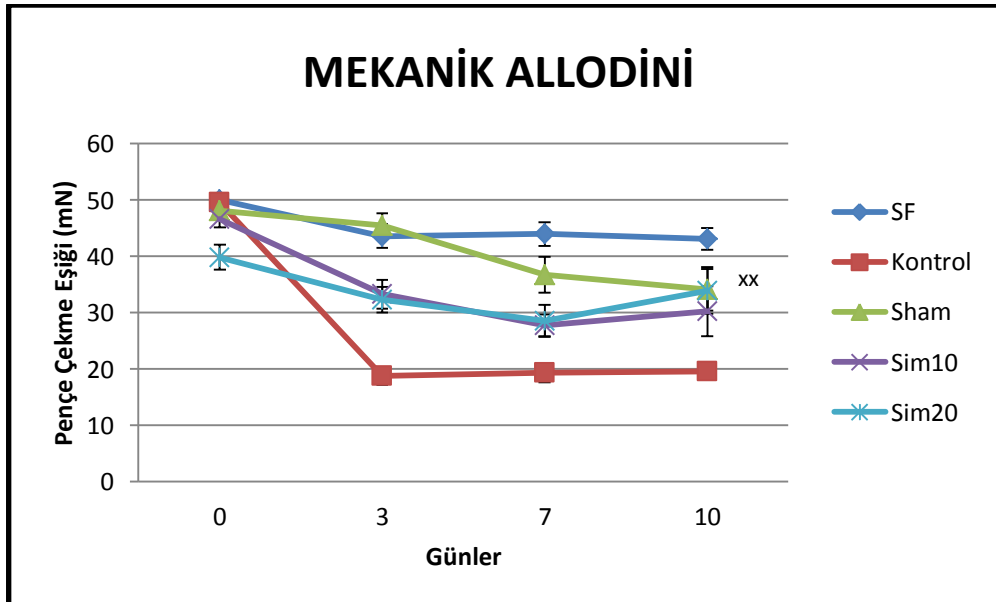
3. BULGULAR

3.1. Mekanik Allodini



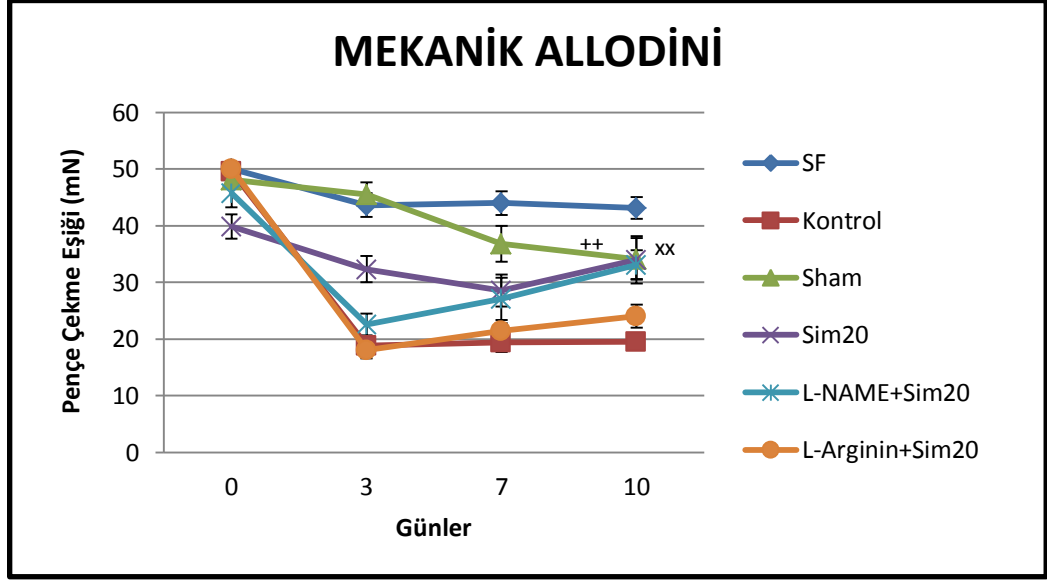
Şekil 7. Nöropatik ağrı modelinde kontrol gruplarının mekanik allodini testi üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik

** $p \leq 0,01$: Tramadol kontrol grubuna göre



Şekil 8. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde mekanik allodini testi üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik Sim: Simvastatin.

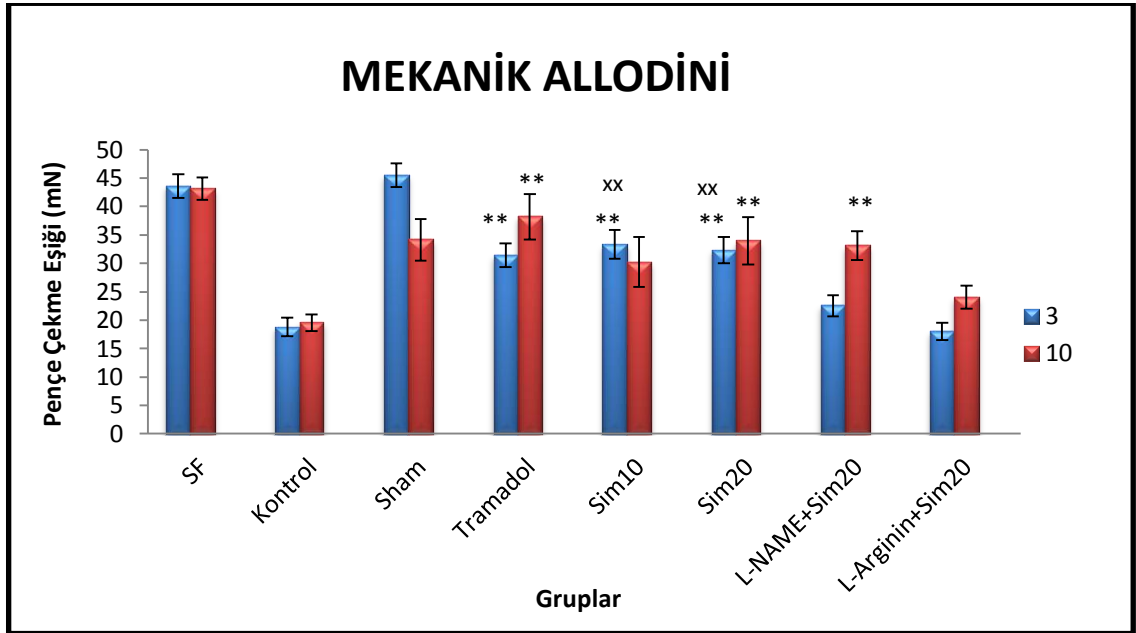
xx $p \leq 0,01$: Simvastatin 20 mg/kg, kontrol grubuna göre



Şekil 9. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde mekanik alldini testinde NO yolağı üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik. Sim: Simvastatin.

++ $p \leq 0,01$: L-NAME+ Simvastatin 20 mg/kg, kontrol grubuna göre

xx $p \leq 0,01$: Simvastatin 20 mg/kg, kontrol grubuna göre



Şekil 10. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde mekanik alldini testi üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik Sim: Simvastatin.

** $p \leq 0,01$: Kontrol grubuna göre

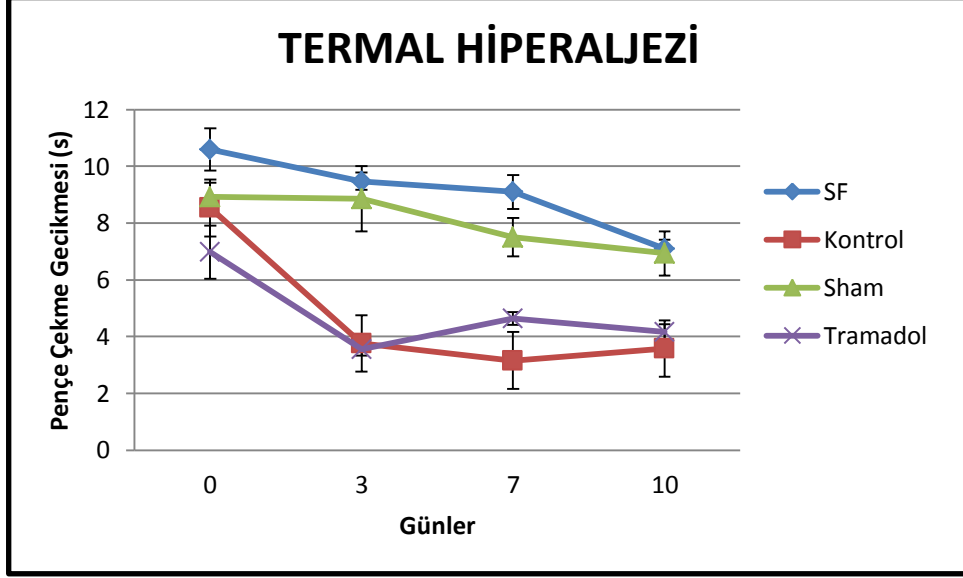
xx $p \leq 0,01$: L-Arginin+simvastatin 20 mg/kg grubuna göre

Mekanik allodini testlerinde; Kontrol grubunda 0. günde diğer günlere göre pençe çekme eşiği anlamlı olarak azaldı ($p \leq 0,01$) (Şekil 7). Simvastatin 20 mg/kg' da pençe çekme eşiğinde kontrol grubuna göre artma gözlemlendi ($p \leq 0,01$) (Şekil 8).

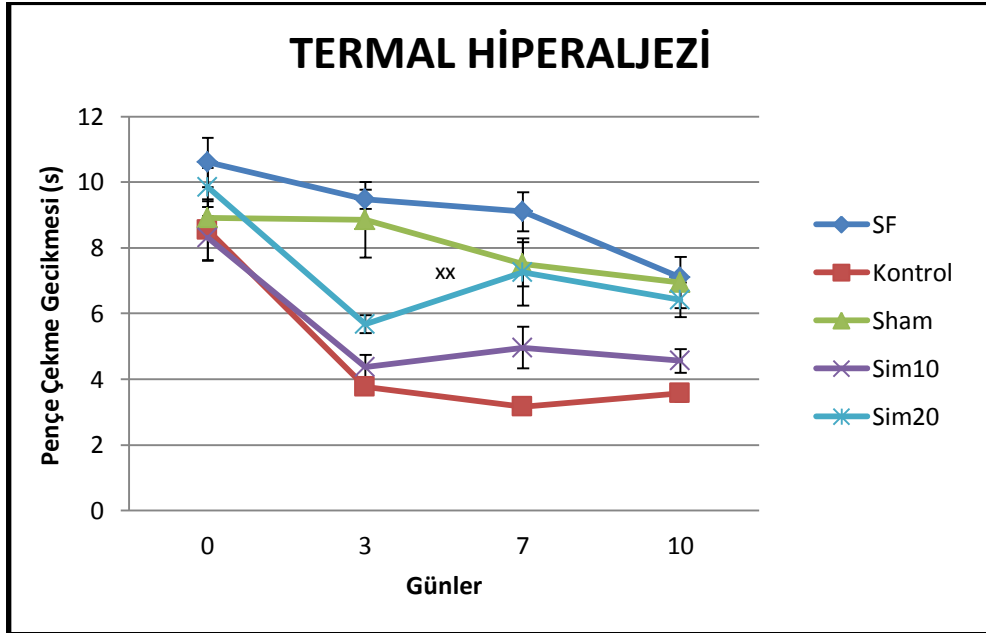
L-NAME 10 mg/kg + Simvastatin 20 mg/kg de 10. günde 3. güne göre pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artma görüldü ($p \leq 0,01$) (Şekil 9). 3. günde Simvastatin 10 mg/kg, Simvastatin 20 mg/kg ve tramadol 10 mg/kg gruplarında kontrole göre pençe çekme eşiğinde daha az bir düşme meydana geldi ($p \leq 0,01$) (Şekil 10). 3. günde simvastatin 10-20 mg/kg ve L- arginin+simvastatin 20 mg/kg grupları karşılaştırıldığında L-arginin grubunda da pençe çekme eşiği anlamlı olarak azaldı ($p \leq 0,01$) (Şekil 9/10).

7. ve 10. günlerde tramadol grubu ile kontrol karşılaştırıldığında tramadol grubunda pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artış meydana geldi ($p \leq 0,01$) (Şekil 7). 10. günde tramadol ($p \leq 0,01$) ve simvastatin 20 mg/kg' da ($p \leq 0,01$) kontrol grubuna göre pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artma görüldü (Şekil 10). L-NAME+simvastatin 20 mg/kg grubunda da kontrol grubuna göre 10. günde pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artma meydana geldi ($p \leq 0,01$) (Şekil 9/10).

3.2. Termal Hiperalezi

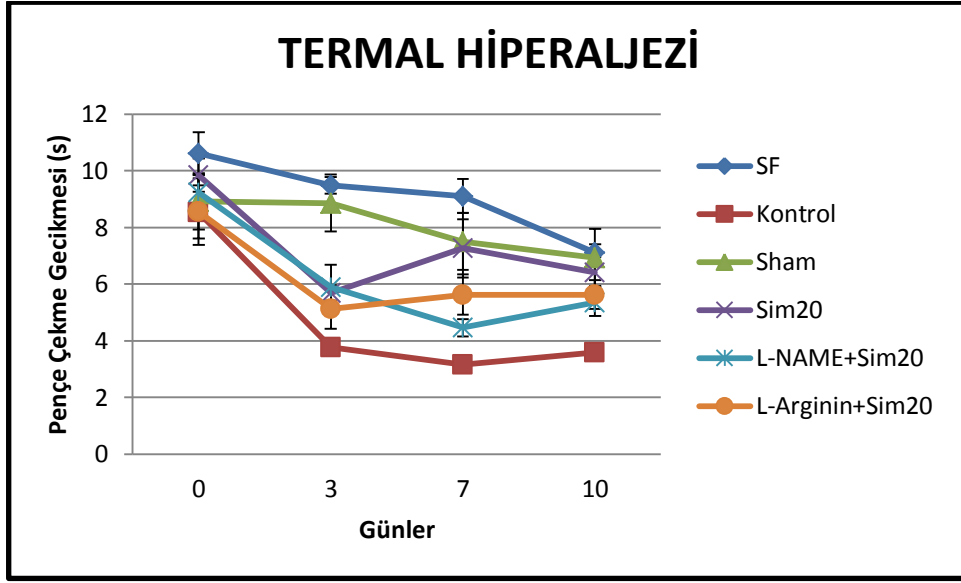


Şekil 11. Termal hiperalezi testinde tramadol ve kontrol gruplarının etkileri ($p>0,05$). SF: Serum fizyolojik

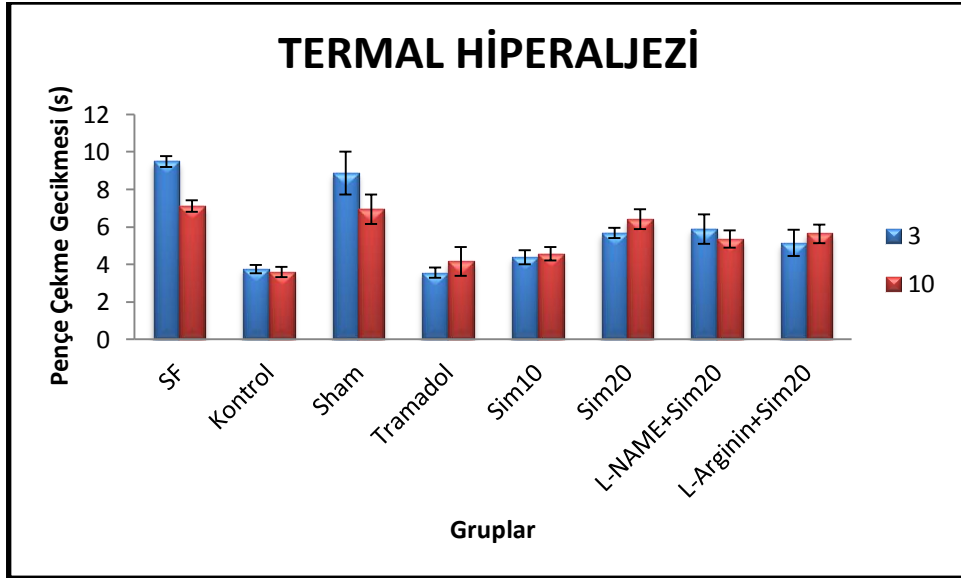


Şekil 12. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde termal hiperalezi testi üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik, Sim: Simvastatin.

xx $p\leq 0,01$: 7. günde Simvastatin 20 mg/kg, kontrol grubuna göre.



Şekil 13. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde termal hiperaljezi testinde NO yolağı üzerine etkileri. Simvastatin 20 mg/kg, L-NAME+Simvastatin ve L-Arginin+Simvastatin gruplarında günlere göre ($p>0.05$). SF: Serum fizyolojik. Sim: Simvastatin.



Şekil 14. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde termal hiperaljezi testi üzerine etkileri. Simvastatin 10 ve 20 mg/kg L-NAME+Simvastatin ve L-Arginin+Simvastatin gruplarında günlere ve kontrol grubuna göre ($p>0.05$). SF: Serum fizyolojik Sim: Simvastatin.

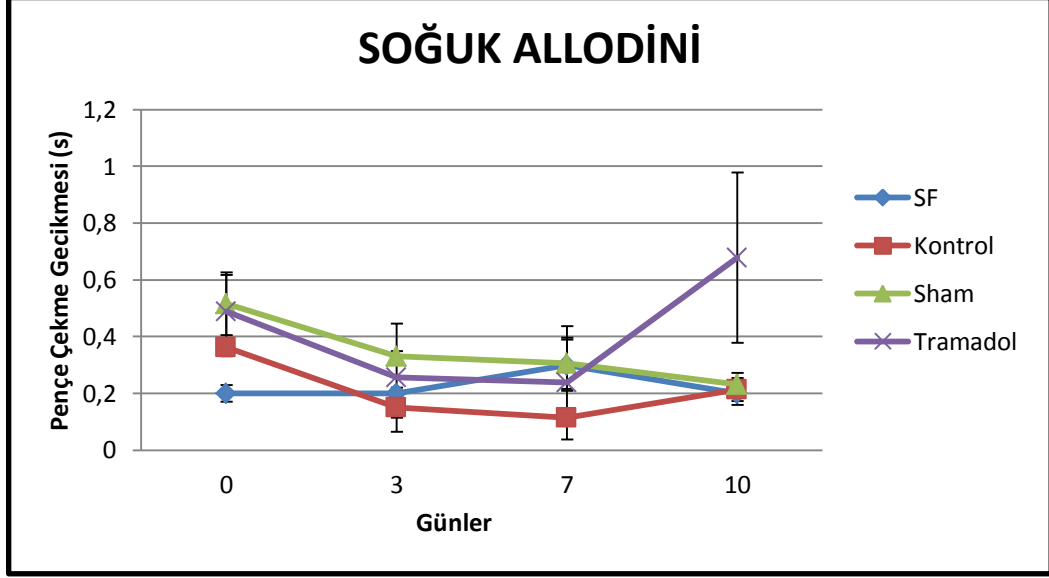
Termal hiperaljezi testlerinde; sadece serum fizyolojik uygulanan grupta (SF) ve sham gruplarında günlere göre anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Şekil 11). Tramadol grubunda termal hiperaljezi testinde günlere ve gruplara göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 11).

7. günde simvastatin 20 mg/kg' da kontrol grubuna göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görüldü ($p\leq 0,01$) (Şekil 12). Fakat 10. günde anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 12).

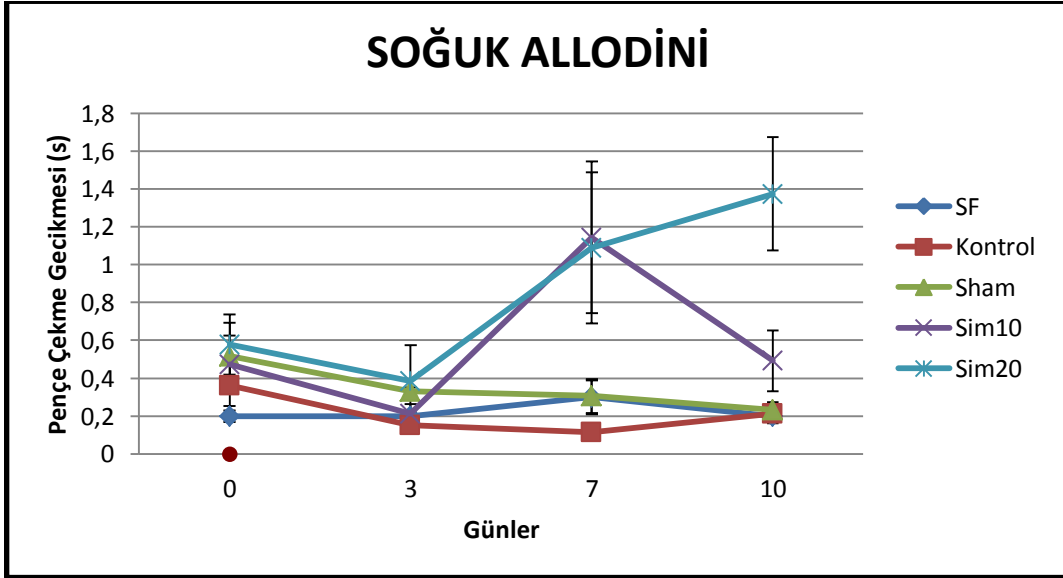
L-NAME ve simvastatin 20 mg/kg gruplarında 10. günde 7. güne göre pençe çekme gecikmesinde artma eğilimi gözlemlendi fakat bu artma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 13).

Simvastatin 10 mg/kg ve L-Arginin gruplarında günlere göre pençe çekme eşiklerinde anlamlı bir artma görülmedi ($p>0.05$) (Şekil 13).

3.3. Soğuk Allodini



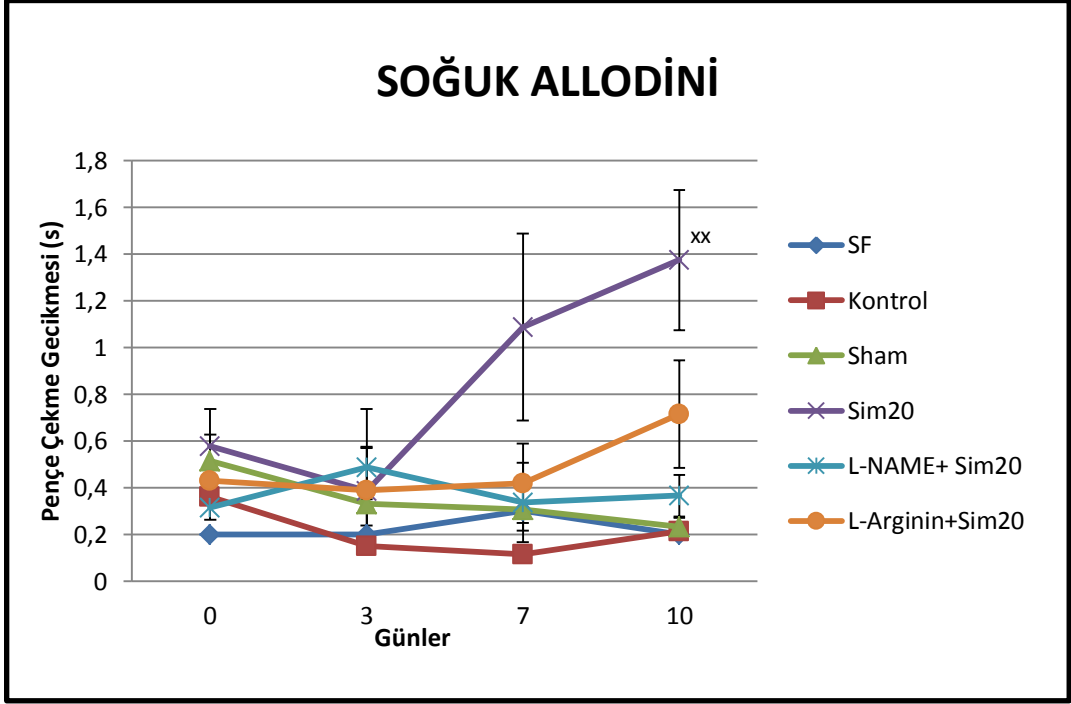
Şekil 15. Nöropatik ağrı modelinde kontrol gruplarının soğuk allodini testi üzerine etkileri. Tramadolde tüm günlerde kontrol grubuna göre ($p>0,05$). SF: Serum fizyolojik.



Şekil 16. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde soğuk allodini testi üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik Sim: Simvastatin.

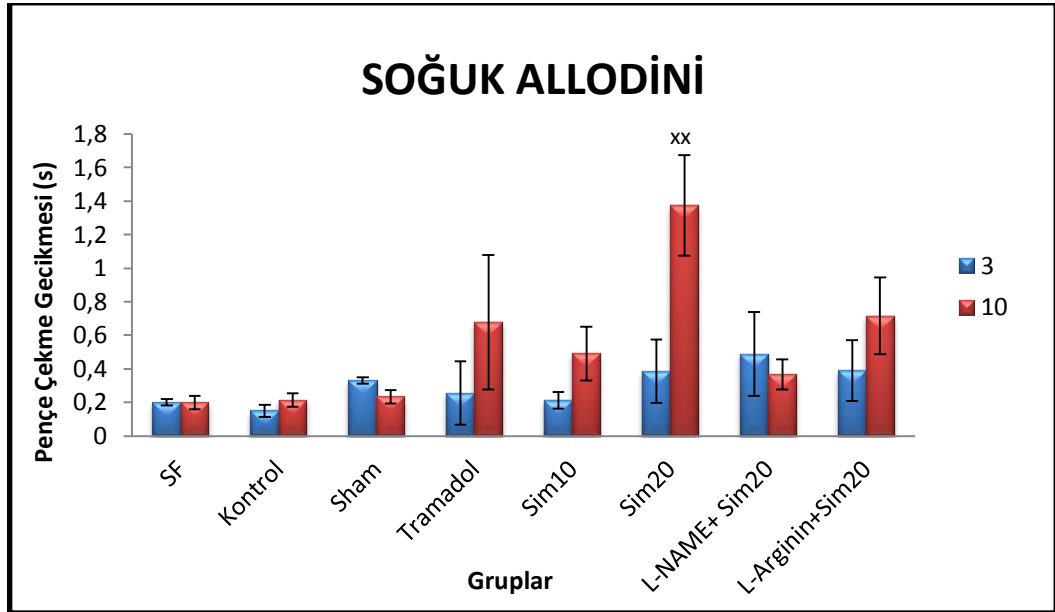
×× $p\leq 0,01$: Simvastatin 20 mg/kg' da 10. günde 3. güne ve kontrol grubuna göre

± ± $p\leq 0,01$: Simvastatin 10 mg/kg' da 7. günde 3. güne göre



Şekil 17. Simvastatinin nöropatik ağrı modelinde soğuk allodini testinde NO yolağı üzerine etkileri. SF: Serum fizyolojik Sim: Simvastatin.

xx $p \leq 0,01$: Simvastatin 20 mg/kg' da 10. günde 3. güne ve kontrol grubuna göre



Şekil 18. Nöropatik ağrı modelinde deney gruplarının 3. ve 10. günlerinde soğuk allodini testi üzerine etkileri.

xx $p \leq 0,01$: Simvastatin 20 mg/kg' da 10. günde 3. güne ve kontrol grubuna göre

Soğuk allodini testlerinde; SF ve sham gruplarında günlere göre pençe çekme gecikmelerinde anlamlı bir değişme görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 15).

Simvastatin 10 mg/kg' da 7. günde 3. güne göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görüldü ($p\leq 0,01$) fakat 10. günde pençe çekme gecikmesi azaldı (Şekil 16). 7. günde simvastatin 10 mg/kg' da ve simvastatin 20 mg/kg' da kontrole göre anlamlı bir artma görüldü ($p\leq 0,01$) (Şekil 16).

L-NAME veya L-Arginin+simvastatin 20 mg/kg, simvastatin 10 mg/kg ve tramadol uygulanan gruplarda pençe çekme gecikmelerinde günlere göre anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 17).

Simvastatin 20 mg/kg' da 10. günde 3. güne göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görüldü ($p\leq 0,01$) (Şekil 16). Pençe çekme gecikmesi günlere göre arttı. 10. günde simvastatin 20 mg/kg'da kontrol grubuna göre pençe çekme gecikmesinde anlamlı bir artma görüldü ($p\leq 0,01$) (Şekil 16/18).

4. TARTIŞMA

Bizim çalışmamıza göre deney hayvanlarında oluşturulan kronik konstriksiyon sinir zedelenmesi modelinde simvastatinin antinosiseptif etkili olduğu ve simvastatinin bu etkisinde nitrik oksid yolağının katkısı olabileceği gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda inflamasyona bağlı hipernosisepsiyonda (76) ve artritte (18) statinlerin analjezik etkileri gösterilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada kullanılan rosuvastatin ve simvastatinin (10, 20 mg/ kg) dozları normal ve sinir hasarı oluşturulmuş hayvanlarda antinosiseptif etki göstermiş ve bu dozlarda serum kolesterol düzeylerini de değiştirmemiştir (114). Bizim çalışmamızda da simvastatinin 10 ve 20 mg/ kg'lık dozları kullanılmıştır.

Nöropatik ağrıyla ilgili yapılan ve ilaçların kronik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda süre olarak 7, 10, 14, 21 gün gibi farklı tedavi süreleri dikkat çekmektedir (13, 24, 60, 98). Nöropatik ağrı çalışmalarında parsiyel sinir hasarı, kronik konstriksiyon sinir zedelenmesi, spinal sinir ligasyonu gibi farklı modeller kullanılmaktadır (19, 68, 112). Nöropatik ağrı hayvan modellerinde antinosiseptif etkiyi ölçmek için mekanik allodini, termal hiperaljezi ve soğuk allodini testleri uygulanmaktadır (30, 32, 62).

Farklı türdeki ağrılar farklı iletim yolları üzerinden taşınmaktadır. Ağrı hissini taşıyan A Delta ve C liflerinin uyarılmasıyla yanıcı batıcı ağrı (hiperaljezi), dokunma duyusunu taşıyan A beta liflerinin uyarılmasıyla da diseztezi/parestezi veya allodini ortaya çıkar (132).

Shi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada simvastatinin 20 mg/kg dozunda antinosiseptif etki bulunmuştur. Shi ve arkadaşları bu çalışmalarında simvastatinin antinosiseptif etkisini farelerde oluşturulan parsiyel siyatik sinir ligasyonu modelinde ve sıçanlarda trigeminal kronik konstriksiyon sinir hasarıyla oluşturulan nöropatik ağrı modelinde değerlendirmişleridir. Antinosiseptif etkiyi ölçmek için mekanik allodini ve termal hiperaljezi testlerini kullanmışlardır. Bu testlerde simvastatin 20 mg/kg dozunda antinosiseptif etki göstermiştir. Bu araştırmacılar yaptıkları çalışmada simvastatini sinir

hasarından hemen sonra 14 gün boyunca ve sinir hasarından sonra 8. günden başlayarak 18. güne kadar kronik olarak uygulamışlardır. Araştırmacılar her iki uygulama süresinde de simvastatini 20 mg/kg dozunda etkili bulmuşlardır (114). Her ne kadar bu çalışmayla bizim çalışmamız arasında yöntem ve kullanılan hayvan açısından farklılıklar olsa da bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Bizim çalışmamızda da simvastatinin 20 mg/kg dozunda antinosiseptif etki görülmüştür. Biz ise çalışmamızda simvastatinin antinosiseptif etkisini sıçanlarda siyatik sinirde oluşturulan kronik konstriksiyon zedelenmesi modelinde araştırdık. Antinosiseptif etkiyi ölçmek için mekanik allodini, termal hiperaljezi ve soğuk allodini testlerini kullandık. Termal hiperaljezi testinde simvastatin 20 mg/kg dozunda antinosiseptif etki görülmezken, soğuk allodini ve mekanik allodini testlerinde aynı dozda antinosiseptif etki gözlenmiştir. Periferik duyarlılaşmayla birlikte termal hiperaljezi ortaya çıkmaktadır. Sinir, arka kök, arka kordon zedelenmeleri sonrasında kortikal organizasyon periferik, spinal, beyin sapı talamik ve kortikal düzeylerde multifonksiyonel, yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Periferde sinir hasarı oluşuktan sonra inflamatuvar hücrelerden salıverilen mediatörler (substans P, bradikinin serotonin, histamin) ile nosiseptörlerin sensitivitesi artar. Nosiseptör C lifleri yolu ile impulslar medulla spinalise gider. Ağrı eşiğinden düşük olsa da duyarlılaşmış nosiseptörler stimulusu ağrı olarak algılamaktadır. Bu duyarlılaşma, hasarlı dokuda sıcak ve mekanik stimuluslara yanıt artışı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Demiyelinizasyon gelişmesiyle de sinir lifi boyunca ektopik deşarjlar ortaya çıkar, bu da spontan ağrı ve allodiniye yol açar. C liflerinin uzun süreli kaybı medulla spinalis arka boynuzunda yeni oluşumlara yol açmaktadır. Geniş miyelinli lifler arka boynuzun dış laminasında filizlenir. Bu değişimin allodiniye yol açtığı bilinmektedir. Sempatik sinir sisteminde aktivitenin artmasıyla noradrenalin salıverilmesi ve nosiseptörlerdeki uyarı artışı nedeniyle ağrının devamı ve allodini oluşmaktadır (132).

Shi ve arkadaşları mekanik allodini ve termal hiperaljezi testlerini farelerde yapmışlardır ve soğuk allodini testini kullanmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise mekanik allodini ve termal hiperaljezi testleri sıçanlarda uygulanmıştır. Çalışmamızda

sinir hasarı oluşturulduktan hemen sonra simvastatin uygulanmaya başlanmış ve 10 gün boyunca tedavi sürdürülmüştür.

Nöropatik ağrı tedavisinde antidepresanlar, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanal α 2- Delta ligandları, opiyoid analjezikler ve topikal lidokain gibi ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla yapılan rastgele seçilmiş klinik araştırmalarda ve metaanalizlerde etkililiklerinin tutarlılığı gösterilmiştir (15). Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonu ile etki gösteren antidepresanlar analjezik etkilerini antidepresan etkiden bağımsız olarak göstermektedir. Selektif noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörleri olan duloksetin ve venlafaksin polinöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (38, 44, 92). Kalsiyum kanal α 2- Delta ligandları olan gabapentin ve pregabalin kalsiyum kanallarına primer aferent nosiseptörlerin merkez terminali üzerinden bağlanır ve nörotransmitter salıverilmesini azaltırlar. Her iki ilaçla periferik ağrı sendromunda geniş olarak çalışılmış ve pregabalin pek çok çalışmada santral nöropatik ağrı sendromlarında denenmiştir (38, 44, 92). Opiyoid analjezikler presinaptik ve postsinaptik opiyoid reseptörlerinin agonistleridir. Farklı periferik ve santral nöropatik ağrılarda pek çok randomize kontrollü denemelerde etkili olduğu bildirilmiştir (38, 44, 90, 92). Tramadol aynı zamanda serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve serotonerjik ilaçlarla etkileşebilir. Böylece serotonerjik sendroma neden olabilir. Ancak yapılan klinik araştırmalarda bu riskin az olduğu gözlenmiştir (102). Tramadolun anti-hiperaljezik etkide daha önce yapılan çalışmalarda pozitif kontrol grubu olarak kullanılmasından yola çıkarak çalışmamızda pozitif kontrol grubu olarak tramadol 10 mg/kg kullanıldı (41). L5 ligasyonu oluşturulan sıçanlarda retigabalinin anti-hiperaljezik etkisine bakılan bu çalışmada tramadolun 3, 10 ve 30 mg/kg dozları kullanılmış ve doz bağımlı etki gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan gabapentinden daha etkili bir ajan olduğu ortaya konmuştur. Sıçanlarda yapılan tail flick testinde tramadolün 10 ve 30 mg/kg dozlarının gabapentin 100 mg/kg'dan daha etkili olduğu görülmüştür. Von frey filamentleriyle ölçülen anti-allodinik etkide de yine 10 mg/kg tramadolün 100 mg/kg gabapentinden daha etkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise mekanik allodini testinde 7. ve 10. günlerde tramadol 10 mg/kg grubunda, kontrol grubu karşılaştırıldığında tramadol grubunda pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artış meydana

geldi. Mekanik allodini testinde simvastatinin 20 mg/kg dozu ile pençe çekme eşikleri üzerinde yakın etkiler görüldü (Şekil 10). Soğuk allodini testinde ise simvastatinin 20 mg/kg dozu tramadol 10 mg/kg' a göre daha etkili bulundu (Şekil 18). Termal hiperaljezi testinde her iki grupta da pençe çekme gecikmesi üzerinde etki görülmedi (Şekil 14). Topikal lidokain, deri dokusunun hissizleşmesine neden olan ektopik periferik aferent lifler üzerinde sodyum kanallarının nonspesifik olarak bloke etmesiyle ağrıyı hafifletmektedir. Lidokain periferik nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Trigeminal nevralljide karbamazepin, okskarbamazepin, valproik asid, lamotrijin, topiramet ve lakosamid gibi sodyum kanalı üzerinden etkili olan antikonvülsanlar etkili iken diğer nöropatik ağrı sendromlarında etkileri değişkendir (15). % 0,05-0,075 ' lik kapsaisin kremin diyabetik nöropati, postherpetik nevrallji ve postmastektomili hastalara tekrarlı uygulanmasında değişken sonuçlar gözlenmiştir. Tek bir uygulamadan sonra ağrı iyileşmesi 2. haftada ortaya çıkıp 3 aya kadar devam etmiştir. Botulinum toksin A' nın çoklu intrakutanöz uygulanması ile 12 haftaya kadar önemli bir analjezik etki ortaya çıkmıştır (15).

Atorvastatinle yapılan bir çalışmada siyatik sinirde kronik konstriksiyon zedelenmesi oluşturulmuş sıçanlarda ağrı ve inflamasyonun azaldığı bildirilmiştir. Western blot yöntemi ile ölçülen TGF- β , pI κ B/ I κ B, NF κ B, COX2, iNOS, EP1 ve EP4'ün atorvastatinle inhibisyonunun, kronik konstriksiyon zedelenmesine bağlı nörodavranış ve inflamasyonu düzelttiği öne sürülmüştür (33).

Ayrıca statinlerin diyabetik hastalarda somatik veya otonom nöropatiye yol açtığıyla ilgili çalışmalar da vardır (123). Statinlerin pleiotropik etkileri arasında vitamin D üzerine olan etkileri de bulunmaktadır. Statinlerin dolaşımdaki 25- hidroksi vitamin D [25(OH)D] kan düzeyleri üzerindeki etkileri tam olarak belli olmasa da çalışmalarda özellikle rosuvastatinin diğer statinlere göre [25(OH)D] düzeylerini daha çok artırdığı görülmüştür (55). Vitamin D kalsiyum homeostasinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Son çalışmalara göre ortaya çıkan bir diğer etkisi de olası iskeletdışı yararlı etkileri olmuştur. Vitamin D nöroaktif madde olarak tanımlanmıştır ve bununla ilgili yeterli çalışmalar olmasa da kronik ağrısı olan hastalarda nosisepsiyon ve bozulmuş nöromüsküler fonksiyonun kaynağının vitamin D eksikliğinin olabileceği

düşünülmektedir. Vitamin D reseptörleri glial hücrelerde yerleşmişlerdir. Vitamin D'nin indüklenebilir nitrik oksid sentazın sentezini inhibe ettiği, gama-glutamil peptidaz düzeylerini ve astrositlerdeki glutasyonu artırdığı böylece Schwann hücrelerindeki inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (69). Diyabetik periferik nöropatide Schwann hücrelerinin ve miyelinli sinir liflerinin dejenerasyonu gösterilmiştir (27). Tip 2 diyabet ve tipik nöropatik ağrısı olan hastalarda vitamin D düzeylerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Nöropatik ağrıda vitamin D takviyesi ağrıyı gidermede etkili olmuştur (74). Nöropatik ağrısı olan vitamin D düzeyi yetersiz hastalarda, eksikliğinin giderilmesi çözüme yardımcı olacaktır.

Farelerde formalinle oluşturulmuş nosiseptif yanıtta simvastatin uygulanmasıyla santral sinir sisteminde mevalonat yolağının inhibisyonunun, antinosiseptif ve antihiperaljezik etkilerin oluşmasına katkısını olacağı düşünülmektedir (93). Atorvastatinle yapılan başka bir çalışmada bakteriyel adjuvant ve lipopolisakkaridle oluşturulan inflamasyona bağlı ağrıda antinosiseptif ve antihiperaljezik etkiler rapor edilmiştir (18, 107). Farelerde formalinle oluşturulan pençe ödemi üzerinde simvastatinin inhibitör etkisi görülmemiştir (93). HMG- CoA redüktaz inhibitörlerinin sinir aktivitesi üzerine olan etkilerinin onların antiinflamatuvar etkilerinden bağımsız olduğuna dair çalışmalar vardır (53, 100). Çalışmanın sonuçlarına göre simvastatinle görülen antinosesepsiyona spinal nosiseptif iletimdeki duyarlılaşmanın inhibisyonu ve spinal korddaki mevalonat sentezinin azaltılması da aracılık edebilmektedir. Nöral mevalonat yolaklarının santral sinir sisteminde nörotransmisyonun sensitizasyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Farelerde yapılan başka bir çalışmada simvastatin santral (tail-flick ve hot plate) ve periferik (asetik asid ya da formalin test) ağrı tiplerinin her ikisinde de analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermiştir (88). Bununla birlikte simvastatin IL-1b (interlökin-1b), IL-6 (interlökin-6), tümör nekroz faktör (TNF- α) ve indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) gibi inflamatuvar faktörlerin aktivasyonunu inhibe etmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (48, 63, 99). Yapılan başka bir araştırmada simvastatinin antinosiseptif etkisinin proinflamatuvar sitokinlerin ve prostaglandinlerin salıverilmesinin inhibisyonuna bağlı olduğunu göstermektedir (106). PGE₂ inhibisyonu,

diklofenak, metamizol veya morfininkine benzeyen periferik etki yerlerindeki nosiseptörler üzerinde simvastatinin direkt antinosiseptif etkisi olduğunu düşündürmektedir. Farelerde yapılan bu çalışmada simvastatinin santral ve periferik ağrının beş modelinde antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkileri ortaya koyulmuştur. Buna göre bu etkilerin ortaya çıkmasında nitrik oksid sentezinin stimülasyonu ve sitokin ve prostaglandin salıverilmesinin inhibisyonunun rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda simvastatinin antinosiseptif etkisinde NO yolağının rolü de araştırılmıştır. Buna göre simvastatin 20 mg/kg dozun uygulandığı grupta tek başına etki görülmezken, bir nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NAME ile simvastatin 20 mg/kg kombine uygulandığı grupta 3. günde 10. güne göre pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artma görüldü. 3. günde simvastatin 10 mg/kg, simvastatin 20 mg/kg grupları L- arginin + simvastatin 20 mg/kg ile karşılaştırıldığında L-argininde + simvastatin 20 mg/kg' da pençe çekme eşiği anlamlı olarak azaldı. İlaç gruplarında pençe çekme eşikleri arttı. L-NAME + Simvastatin 20 mg/kg' da kontrol grubuna göre 10. günde pençe çekme eşiğinde anlamlı bir artma meydana geldi. Pençe çekme testi, mekanik uyaran yoluyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. İnflamasyon gibi etkenlere bağlı olarak hiperaljezinin geliştiği durumlarda kullanılır. (6).

Simvastatinin bazı etkilerini NO düzeylerini değiştirerek gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada simvastatinin NO düzeyini azalttığı ve endotoksik şok ile bozulmuş vasküler yanıtları düzelttiği bildirilmiştir (54). NO' nun ağrı ve nöropatik ağrı oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir (77). Ayrıca NO'nun nosiseptörleri sensitize etmesinin uzamış sensitizasyondan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (132).

Bizim çalışmamızda da NO inhibitörü ile simvastatin kombine edildiğinde ortaya çıkan antinosiseptif etkide simvastatinin NO düzeyleri üzerine etki ettiğinin göstergesi olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak, statin grubu bir ilaç olan simvastatinin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu kanısına varılmıştır. Nöropatik ağrı üzerinde NO'nun rolü tartışmalı olduğundan yaptığımız çalışmada simvastatinin, nöropatik ağrı üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir. Simvastatinin antinosiseptif etkisinin oluşmasında NO yolağının katkısı yanında literatürde gözleendiği gibi proinflatuvar sitokin ve bazı inflamatuvar mediyatörlerin inhibisyonu ve D vitamini düzeylerini yükseltmesinin katkısının da olabileceği düşünülebilir.

Simvastatinin tedavideki etkinliğinin daha başka hangi yollar üzerinden etki gösterebileceğinin aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Simvastatinin daha ileriki dönemlerde farklı klinik deney aşamalarından da geçtikten sonra, nöropatik ağrı (özellikle diyabet hastaları ve kanser hastalarında gözlenen) tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılabilmesi açısından umut verici bir ilaç olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Ahmad M, and Goucke CR. 2002, Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 19: 929-945p.
2. Aley KO, Reichling DB, and Levine JD. 1996, Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience* 73: 259-265p.
3. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, and Campbell JN. 2000, Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 88: 161-168p.
4. Allen AR. 1911, Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *J Am Med Assoc*, 57p.
5. Amir R, Kocsis JD, and Devor M. 2005, Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 25: 2576-2585p.
6. Arıcioglu F. 2007, Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. *Klinik Gelişim* 28 s.
7. Arning K, and Baron R. 2009, Evaluation of symptom heterogeneity in neuropathic pain using assessments of sensory functions. *Neurotherapeutics* 6: 738-748p.
8. Attal N, Jazat F, Kayser V, and Guilbaud G. 1990, Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain* 41: 235-251p.
9. Authier N, Fialip J, Eschalier A, and Coudore F. 2000, Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats. *Neurosci Lett* 291: 73-76p.
10. Backonja MM. 2003, Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 97: 785-790p.
11. Backonja MM, and Serra J. 2004, Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med* 5 Suppl 1: S28-47p.
12. Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, Jowett AJ, Chen MX, Trezise DJ, Dickenson AH, and Moss GW. 2005, A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci* 25: 3489-3498p.
13. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN, Ramezani MH, Heydari A, and Hamidi GA. 2012, Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharmacol Biochem Behav* 100: 425-430p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

14. Baron R. 2006, Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 95-106p.
15. Baron R, Binder A, and Wasner G. 2010, Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9: 807-819p.
16. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, and Wasner G. 2002, Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 359: 1655-1660p.
17. Baron R, Tolle TR, Gockel U, Brosz M, and Freynhagen R. 2009, A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 146: 34-40p.
18. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM, Tafuri WL, Souza DG, Pinho V, Castro MS, and Teixeira MM. 2005, Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 516: 282-289p.
19. Bennett GJ, and Xie YK. 1988, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33: 87-107p.
20. Berker E. 2005, Nöropatik ağrı etyopatogenezi *Med Sci* 37-40s.
21. Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, and Boissonade FM. 2008, Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett* 443: 41-45p.
22. Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, and Waxman SG. 2008, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol* 64: 644-653p.
23. Bostock H, Campero M, Serra J, and Ochoa JL. 2005, Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 128: 2154-2163p.
24. Breen C, Brownjohn PW, and Ashton JC. 2012, The atypical cannabinoid O-1602 increases hind paw sensitisation in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 508: 119-122p.
25. Brown DM, and Hughes BO. 1962, The influence of animal strain selection and conditioning on biological experiments and assays. Practical aspects of strain variation in relation to pharmacological testing. *J Pharm Pharmacol* 14: 399-405p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

26. Büyükafsar K. 2005, Nitrik oksitin fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları. Nitrik oksidin farmakolojisi. . Mersin, 2s.
27. Calcutt NA, Jolivald CG, and Fernyhough P. 2008, Growth factors as therapeutics for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 9: 47-59p.
28. Caterina MJ, and Julius D. 2001, The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 24: 487-517p.
29. Cavaletti G, Tredici G, Braga M, and Tazzari S. 1995, Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp Neurol* 133: 64-72p.
30. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, and Yaksh TL. 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 53: 55-63p.
31. Choi B, and Rowbotham MC. 1997, Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 69: 55-63p.
32. Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, and Chung JM. 1994, Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 59: 369-376p.
33. Chu LW, Chen JY, Yu KL, Cheng KI, Wu PC, and Wu BN. 2012, Neuroprotective and anti-inflammatory activities of atorvastatin in a rat chronic constriction injury model. *Int J Immunopathol Pharmacol* 25: 219-230p.
34. Corsini A, Bellosa S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, and Bernini F. 1999, New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 84: 413-428p.
35. Costigan M, Scholz J, and Woolf CJ. 2009, Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32: 1-32p.
36. Courteix C, Eschalier A, and Lavarenne J. 1993, Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 53: 81-88p.
37. Craig AD. 2002, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655-666p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

38. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, and Treede RD. 2010, EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 17: 1010-1018p.
39. Decosterd I, and Woolf CJ. 2000, Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 87: 149-158p.
40. Dib-Hajj SD, Black JA, and Waxman SG. 2009, Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med* 10: 1260-1269p.
41. Dost R, Rostock A, and Rundfeldt C. 2004, The anti-hyperalgesic activity of retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 369: 382-390p.
42. Dökmeçi İ. 2007, Opiyoid Analjezikler. *Farmakoloji-İlaçlar ve etkileri*, . İstanbul, 78s.
43. Ducreux D, Attal N, Parker F, and Bouhassira D. 2006, Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 129: 963-976p.
44. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al.. 2010, Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 85: S3-14p.
45. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, and Ishay A. 2001, Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 57: 505-509p.
46. Erdine S. 1999, Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. *Ankara*, 1-8 s.
47. Evcik D. ve Ay S. 2005, Nöropatik ağrı tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 41-52 s.
48. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, and Violi F. 2000, Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 36: 427-431p.
49. Finnerup NB, and Jensen TS. 2004, Spinal cord injury pain--mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 11: 73-82p.
50. Fischer MJ, and Reeh PW. 2007, Sensitization to heat through G-protein-coupled receptor pathways in the isolated sciatic mouse nerve. *Eur J Neurosci* 25: 3570-3575p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

51. Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, Blackburn-Munro G, Kelly BG, Fiskerstrand CE, Nash AA, and Dalziel RG. 1999, Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 80 (Pt 9): 2433-2436p.
52. Forman LJ, Estilow S, Lewis M, and Vasilenko P. 1986, Streptozocin diabetes alters immunoreactive beta-endorphin levels and pain perception after 8 wk in female rats. *Diabetes* 35: 1309-1313p.
53. Gao L, Wang W, Li YL, Schultz HD, Liu D, Cornish KG, and Zucker IH. 2005, Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 112: 1763-1770p.
54. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, da Rocha MJ, Carnio EC, Elias LL, and Antunes-Rodrigues J. 2004, Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 21: 271-275p.
55. Goldstein MR, Mascitelli L, and Pezzetta F. 2010, Rosuvastatin and vitamin D: might there be hypovitaminosis D on JUPITER? *Int J Cardiol* 145: 556-557p.
56. Guay DR. 2001, Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy* 21: 1070-1081p.
57. Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, and Baron R. 2009, Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 122: S13-21p.
58. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, and Waxman SG. 2004, Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 24: 4832-4839p.
59. Hains BC, and Waxman SG. 2007, Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog Brain Res* 161: 195-203p.
60. Hamidi GA, Ramezani MH, Arani MN, Talaei SA, Mesdaghinia A, and Banafshe HR. 2012, Ethosuximide reduces allodynia and hyperalgesia and potentiates morphine effects in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 674: 260-264p.
61. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, and Kamin M. 1998, Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50: 1842-1846p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

62. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, and Joris J. 1988, A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32: 77-88p.
63. Hernandez-Romero MC, Arguelles S, Villaran RF, de Pablos RM, Delgado-Cortes MJ, Santiago M, Herrera AJ, Cano J, and Machado A. 2008, Simvastatin prevents the inflammatory process and the dopaminergic degeneration induced by the intranigral injection of lipopolysaccharide. *J Neurochem* 105: 445-459p.
64. Hunskaar S, Berge OG, and Hole K. 1985, Antinociceptive effects of orphenadrine citrate in mice. *Eur J Pharmacol* 111: 221-226p.
65. Hunskaar S, Berge OG, and Hole K. 1986, A modified hot-plate test sensitive to mild analgesics. *Behav Brain Res* 21: 101-108p.
66. Kayaalp O. 2009, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, . Ankara: Pelikan Yayınevi, 659 s.
67. Kerns JM, Braverman B, Mathew A, Lucchinetti C, and Ivankovich AD. 1991, A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve. *Pain* 47: 31-39p.
68. Kim SH, and Chung JM. 1992, An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 50: 355-363p.
69. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, and Makhani N. 2006, Vitamin D as a neuroactive substance: review. *ScientificWorldJournal* 6: 125-139p.
70. Koster R AM, deBeer EJ. 1959, Acetic acid for analgesic screening., *FedProc* 412 p.
71. Kryzhanovsky GN, and Sheikho FD. 1976, Descending supraspinal effects under conditions of disturbance of the inhibitory processes in the nuclei of the medulla: the formation of the generators of excitation. *Exp Neurol* 50: 387-401p.
72. Lai J, Hunter JC, and Porreca F. 2003, The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 13: 291-297p.
73. Lancaster JR. 2000, Nitric Oxide: Biology and Pathobiology Academic Press, San Diego, CA, 209-224 p.
74. Lee P, and Chen R. 2008, Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 168: 771-772p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

75. Leijon G, and Boivie J. 1989, Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36: 27-36p.
76. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, Madhok R, Campbell C, Gracie JA, Liew FY, and McInnes IB. 2003, A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 170: 1524-1530p.
77. Levy D, and Zochodne DW. 2004, NO pain: potential roles of nitric oxide in neuropathic pain. *Pain Pract* 4: 11-18p.
78. Li L, Xian CJ, Zhong JH, and Zhou XF. 2002, Effect of lumbar 5 ventral root transection on pain behaviors: a novel rat model for neuropathic pain without axotomy of primary sensory neurons. *Exp Neurol* 175: 23-34p.
79. Lombard MC, Nashold BS, Jr., Albe-Fessard D, Salman N, and Sakr C. 1979, Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain* 6: 163-174p.
80. Ma W, Zhang Y, Bantel C, and Eisenach JC. 2005, Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 113: 386-394p.
81. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, et al. 2010, Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150: 439-450p.
82. McLachlan EM, Janig W, Devor M, and Michaelis M. 1993., Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 363: 543-546p.
83. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, and Moore A. 1995, Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 311: 1047-1052p.
84. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, and Moore RA. 1996, A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68: 217-227p.
85. Mekhail JTaN. 2003, Neuropathic pain: mechanisms and treatment options, *Pain Practice* 8-21 p.
86. Merskey H. and Bogduk N. 1994, Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms, Seattle: IASP Press, 8 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

87. Milligan ED, and Watkins LR. 2009, Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 10: 23-36p.
88. Miranda HF, Noriega V, Olavarria L, Zepeda RJ, Sierralta F, and Prieto JC. 2011, Antinociception and anti-inflammation induced by simvastatin in algesiometric assays in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 109: 438-442p.
89. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, and Woolf CJ. 2002, Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 22: 6724-6731p.
90. Norrbrink C, and Lundeberg T. 2009, Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 25: 177-184p.
91. Nystrom B, and Hagbarth KE. 1981, Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 27: 211-216p.
92. O'Connor AB, and Dworkin RH. 2009, Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 122: S22-32p.
93. Ohsawa M, Mutoh J, Yamamoto S, Ono H, and Hisa H. 2012, Effect of spinally administered simvastatin on the formalin-induced nociceptive response in mice. *J Pharmacol Sci* 119: 102-106p.
94. Okuducu H, and Onal SA. 2005, Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? Findings in a rat model of neuropathic pain. *Agri* 17: 31-40p.
95. Orstavik K, and Jorum E. 2010, Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 470: 180-184p.
96. Orstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, Carr RW, Handwerker H, Jorum E, and Torebjork HE. 2006, Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neurosci* 26: 11287-11294p.
97. Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Jorum E, Handwerker H, and Torebjork E. 2003, Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 126: 567-578p.
98. Ortega-Alvaro A, Berrocoso E, Rey-Brea R, Leza JC, and Mico JA. 2012, Comparison of the antinociceptive effects of ibuprofen arginate and ibuprofen in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Life Sci* 90: 13-20p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

99. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, and Singh I. 1997, Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 100: 2671-2679p.
100. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, and Zucker IH. 2003, Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 107: 2493-2498p.
101. Price DD, Long S, Wilsey B, and Rafii A. 1998, Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 14: 216-226p.
102. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, and Max MB. 2002, Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59: 1015-1021p.
103. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, and Wasserka B. 2006, Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123: 231-243p.
104. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, and Galer BS. 1996, Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 65: 39-44p.
105. Saab CY, Waxman SG, and Hains BC. 2008, Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev* 58: 226-235p.
106. Sachs D, Cunha FQ, and Ferreira SH. 2004, Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K⁺ channel pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 3680-3685p.
107. Santodomingo-Garzon T, Cunha TM, Verri WA, Jr., Valerio DA, Parada CA, Poole S, Ferreira SH, and Cunha FQ. 2006, Atorvastatin inhibits inflammatory hypernociception. *Br J Pharmacol* 149: 14-22p.
108. Scadding JW. 2004, Treatment of neuropathic pain: historical aspects. *Pain Med* 5 Suppl 1: S3-8p.
109. Schachter M. 2005, Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 19: 117-125p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

110. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, Moore KA, Decosterd I, Coggeshall RE, and Woolf CJ. 2005, Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 25: 7317-7323p.
111. Scholz J, and Woolf CJ. 2007, The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 10: 1361-1368p.
112. Seltzer Z, Dubner R, and Shir Y. 1990, A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205-218p.
113. Serra J, Sola R, Quiles C, Casanova-Molla J, Pascual V, Bostock H, and Valls-Sole J. 2009, C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain* 147: 46-53p.
114. Shi XQ, Lim TK, Lee S, Zhao YQ, and Zhang J. 2011, Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain* 152: 1033-1043p.
115. Siegmund E, Cadmus R, and Lu G. 1957, A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med* 95: 729-731p.
116. Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, and Siqueira JT. 2009, Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience* 164: 573-577p.
117. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, and Hole K. 1992, The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 51: 5-17p.
118. Tjolsen A, Lund A, Berge OG, and Hole K. 1989, An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *J Neurosci Methods* 26: 259-265p.
119. Tuncer A. İY, Aslantaş A., Ulugöl A. 2003, Nöropatik ağrı: semptomları, deneysel modelleri, patogenezi, tedavisi. . *İlaç ve Tedavi Dergisi* 9-16 s.
120. Türkoğlu M. 1993, Ağrının tanımlanması ve ölçümü. *Ağrı ve tedavisi*. İzmir, p. 19-27 s.
121. Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, and Wallin J. 2006, Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 399: 85-90p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

122. Ulugöl A. 2009, Nöropatik ağrı hayvan modelleri. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı, . Türkiye. Antalya, 100-102 s.
123. Vaughan TB, and Bell DS. 2005, Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy. *Diabetes Care* 28: 2082p.
124. Wasner G, Lee BB, Engel S, and McLachlan E. 2008, Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord in2004.jury. *Brain* 131: 2387-2400p.
125. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, and Baron R. 2004, Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 127: 1159-1171p.
126. Watson BD, Prado R, Dietrich WD, Ginsberg MD, and Green BA. 1986, Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Res* 367: 296-300p.
127. Wiesenfeld Z, and Lindblom U. 1980, Behavioral and electrophysiological effects of various types of peripheral nerve lesions in the rat: a comparison of possible models for chronic pain. *Pain* 8: 285-298p.
128. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, and Torebjork E. 1998, Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 77: 227-229p.
129. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, Weerahandi HM, Campbell JN, Griffin JW, and Meyer RA. 2002, Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 22: 7746-7753p.
130. Wuarin-Bierman L, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L, and Adler J. 1987, Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 30: 653-658p.
131. Yeziarski RP, and Park SH. 1993, The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat. *Neurosci Lett* 157: 115-119p.
132. Zarifoğlu M. 2003, Nöropatik Ağrı, Birinci Basamak İçin Psikiyatri 2 s.