

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**REM UYKU YOKSUNLUĞUNA BAĞLI  
HİPERALJEZİDE KANABİNOİDLERİN ROLÜ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Referans no: 396658**

**Osman Haluk SÖNMEZOCAK**

EDİRNE – 2011

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**REM UYKU YOKSUNLUĞUNA BAĞLI  
HİPERALJEZİDE KANABİNOİDLERİN ROLÜ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Osman Haluk SÖNMEZOCAK**

**Destekleyen Kurum : TÜBAP Proje No: 2010-59**

**Tez No :**


EDİRNE – 2011

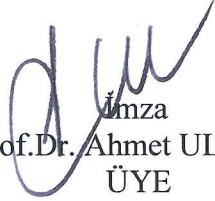
**T.C.**  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü**

**ONAY**


Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof.Dr.Levent ÖZTÜRK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Osman Haluk SÖNMEZOCAK tarafından tez başlığı “REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kanabinoidlerin rolü” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 28 / 02 / 2011 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans Tezi” olarak kabul edilmiştir.

  
İmza  
Prof.Dr. Kadir KAYMAK  
JÜRİ BAŞKANI

  
İmza  
Prof.Dr. Levent ÖZTÜRK  
ÜYE

  
İmza  
Prof.Dr. Ahmet ULUGÖL  
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

  
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Sevgisiyle bana güç veren, eğitim hayatım süresince desteklerini bir an olsun esirgemeyen canım aileme, “Uyku” ile tanışmamı sağlayan ve gizemli olgusunun içeriğini araştırmaya teşvik eden, değerli bilim insanı ve eğitmen Prof.Dr. Levent ÖZTÜRK’e, tez konusunun olgunlaşması ve deney aşamasının gerçekleştirilmesinde bilgi ve imkânlarıyla yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr. Ahmet ULUGÖL’e ve tüm Farmakoloji ailesine, çalışmanın istatistiksel analizinin yapılmasında rehberlik eden Doç.Dr. Necdet SÜT’e, lisansüstü eğitimim süresince benden sabır ve anlayışlarını esirgemeyen ve bu yolda bana destek veren başta Prof.Dr. A.Muzaffer Demir olmak üzere tüm “Kan Merkezi Ailesi”ne, “Fizyoloji Ailesi”ne katılmamda katkıları olan başta Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Kadir KAYMAK olmak üzere, Doç.Dr. Nurettin AYDOĞDU, Doç.Dr. Selma Arzu VARDAR ve Yrd.Doç.Dr. Mevlüt YAPRAK’a ve son olarak araştırmanın deneysel sürecinde tecrübelerinden faydalandığım Uzm.Biyolog Elif Ezgi GÜREL ve Vet.Hek. Çağatay OLTULU’ya teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	4
<b>UYKU FİZYOLOJİSİNİN TARİHÇESİ</b> .....	4
<b>UYKUNUN TANIMI VE GENEL YAPISI</b> .....	6
<b>UYKUNUN EVRELERİ VE UYKU-UYANIKLIK SIKLUSU</b> .....	7
<b>UYKUNUN KONTROLÜ</b> .....	12
<b>AĞRININ TANIMI VE GENEL YAPISI</b> .....	16
<b>AĞRININ ALGILAMA AŞAMALARI</b> .....	17
<b>AĞRININ FİZYOLOJİSİ</b> .....	19
<b>AĞRI YOLAKLARI</b> .....	21
<b>AĞRI SINIFLAMALARI</b> .....	23
<b>HİPERALJEZİ</b> .....	23
<b>KANABİNOİDLER</b> .....	24
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	30
<b>BULGULAR</b> .....	34
<b>TARTIŞMA</b> .....	41

<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>48</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>RESİMLEMELER LİSTESİ.....</b>	<b>61</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>62</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>2-AG</b>	:	2-Araşidonil Gliserol
<b>BSR</b>	:	Bulbar Senkronize edici bölge
<b>cAMP</b>	:	siklik Adenozin Monofosfat
<b>CB<sub>1</sub></b>	:	Kanabinoid <sub>1</sub>
<b>CB<sub>2</sub></b>	:	Kanabinoid <sub>2</sub>
<b>CBD</b>	:	Kanabidiol
<b>CGRP</b>	:	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
<b>DMSO</b>	:	Dimetil Sülfoksit
<b>EEG</b>	:	Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	:	Elektromiyografi
<b>EOG</b>	:	Elektrookülografi
<b>FAAH</b>	:	Fatty Acid Amide Hydrolase (Yağ Asidi Amid Hidrolaz)
<b>GABA</b>	:	Gama Amino Bütirik Asid
<b>IASP</b>	:	International Asseciation for the Study of Pain
<b>IP</b>	:	İntraperitoneal
<b>LC</b>	:	<i>Locus coeruleus</i>
<b>MGL</b>	:	Mono Gliserid Lipaz

<b>mRNA</b>	:	Haberci Ribonükleik Asid
<b>NMDA</b>	:	<i>N</i> -metil <i>D</i> -aspartik Asid
<b>Non-REM</b>	:	Non-Rapid Eye Movement
<b>NPT</b>	:	Nokturnal Penil Tümesans
<b>PAG</b>	:	Periaküaduktal Gri Madde
<b>PGE<sub>2</sub></b>	:	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	:	Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>PGO</b>	:	Pontogeniküloksipital
<b>PVC</b>	:	Polivinil Klorür
<b>RAS</b>	:	Retiküler Aktive edici Sistem
<b>REM</b>	:	Rapid Eye Movement
<b>RVM</b>	:	Rostral Ventromediyal Medulla
<b>TRPV1</b>	:	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
<b>WIN55</b>	:	WIN55,212-2
<b><math>\Delta^9</math>-THC</b>	:	$\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol



## GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku kişinin uygun duyuşal ya da başka uyarınlarla geri döndürülebilien bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir (1). Sirkadiyen bir ritme uygun olarak düzenli bir şekilde günün belli saatlerinde yaşanan ses, ısı, ışık, koku, açlık, ağrı, temas gibi değişik uyarınlarla geri döndürülebilien bu bilinçsizlik hali, doğumdan itibaren insanların büyüme, gelişme, öğrenme ve dinlenmesini sağlamakta, bir sonraki güne sağlıklı hazırlanması için vücudu yenilemektedir (1). Uyku sağlıklı yaşamın en önemli ihtiyaçlarındandır.

Modern toplumlarda uyku yoksunluğu yaygın bir durumdur, uyku yoksunluğu yaşayan birey sayısı bu popülasyonlarda hızla artmaktadır. Uyku kaybı, herhangi bir uyku hastalığı olmayan sağlıklı bir bireyde iki şekilde görölmektedir: Akut uyku kaybı, Kronik uyku kaybı. Akut uyku kaybı genellikle nöbet tutulan işlerde, vardiyalı çalışılan meslek gruplarında ya da çalışma saatleri uzun olan kişilerde yaygın olarak görölmektedir. Kronik uykusuzluk ise bireyin modern yaşam koşulları gereği ya da sosyal aktivite nedeniyle istemli olarak uyku süresini, metabolizmanın ihtiyaç duyduğundan daha az bir süreye kısıtlamasıdır. Son 40 yılda Amerikan toplumunda bir günlük toplam uyku süresinin 1,5-2 saat azaldığı bildirilmektedir. Günde 7 saatten daha az uyuyan genç erişkinlerin oranı 1960'lı yıllarda %15,6 iken 2001-2002 yıllarında %37,1'e yükselmiştir (2).

Araştırmacılar tarafından, beyinde bazı transmitterlerin seviyesinde oynama yapmanın uyku ve uyanıklık süresini etkileyebileceği düşünölmüş ve beyin sapı ağı-uyku mekanizması arasındaki ilişkiyi incelemek için serotonin, norepinefrin, ve asetilkolini içeren belli

nörotransmitterler kullanılmıştır. Bununla birlikte, beynin nöronal mekanizmalarının detaylı bir nörokimyasal açıklaması henüz mevcut değildir.

Esrar (kanabis), oldukça eski çağlardan beri bilinen ve bağımlılık yapan bir maddedir. Günümüzde, dünyada en yaygın kötüye kullanılan yasadışı maddedir. Esrarın kötüye kullanım sıklığı sigara, kafein ve alkolden hemen sonra gelir. Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol ( $\Delta^9$ -THC) ve türevleri (kanabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da son zamanlarda araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Kanabinoidler analjezik ve antiemetik etkileri ile ağrıyı gidermeleri ve bulantı-kusmayı önlemelerinin yanı sıra öğrenme ve bellek fonksiyonlarını da bozmakta ve bağımlılığa yol açmaktadır. Bu noktadan hareketle kanabinoidlerin klinikte doğru yerde ve doğru zamanda kullanılması önem kazanmaktadır (3). Yakın tarihlere kadar sinir sistemimizde kanabinoidlerin bağlandığı özgül reseptörlerin varlığının belirlenmemiş olması, farmakolojik etkilerinin altında yatan nöronal mekanizmaların anlaşılmasında en büyük engeli oluşturmuştur. Yüksek derecede lipofilik özelliklerine bağlı olarak, kanabinoidlerin pek çok etkisinde hücre zarının geçirgenliğinde yarattıkları özgül olmayan değişimlerin rol oynadığı düşünülmüştür (4). Özgül kanabinoid reseptörlerinin varlığına ilişkin ilk bulgular, kanabinoidleri kendi içlerinde karşılaştıran yapı-etki ilişkisi çalışmalarından (5) ve kanabinoidlerin nöroblastoma hücre kültürlerinde cAMP (siklik adenosin monofosfat) birikimini azalttığını gösteren verilerden elde edilmiştir. Özellikle ikinci bulgu, kanabinoidlerin güçlü bir şekilde G proteinine bağlı reseptör aktivasyonuna işaret etmiştir (6). CP55,940 gibi afinitesi yüksek sentetik kanabinoidlerin geliştirilmesiyle birlikte 1988'de invitro bağlanma çalışmasıyla ilk kez özgül bir kanabinoid reseptörü bulunduğu saptanmıştır (7). Bunu izleyen çalışmalarda, ilk kanabinoid reseptör geni klonlanmış (8) ve otoradyografi tekniği kullanılarak beyinde bulunan kanabinoid reseptörlerinin dağılım haritası çıkarılmıştır (9). Kortekste, hipokampusta, serebellum ve bazal gangliyonların substansiya nigra, pars retikulata, ve globus pallidulus bölgelerinin yanı sıra, ventromedial striatum ve nükleus akkumbens bu reseptörlerin yoğun olduğu gözlenmiştir. Korteks ve hipokampusta bulunan reseptörler öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerle, bazal gangliyonlar ve serebellumdaki reseptörler motor fonksiyonları bozucu etkilerle, nükleus akkumbens ve ventromedial striatumdakiler ise bağımlılık yapıcı etkilerle ilişkilendirilmiştir (9). Şimdiye kadar en az iki kanabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır (10). Bu reseptörlerden ilki olan CB<sub>1</sub> (Kanabinoid<sub>1</sub>) çoğunlukla beyin

bölgelerinde dağılmış olmakla birlikte (9), bazı periferel organlarda da bulunduğu kaydedilmiştir (11). CB<sub>1</sub> reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kanabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda “beyin kanabinoid reseptörü” olarak da adlandırılmıştır (12). Öte yandan, CB<sub>2</sub> (Kanabinoid<sub>2</sub>) reseptörleri periferde bulunmuş ve kanabinoidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmiştir (13). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, kanabinoidlerin davranışsal ve nöronal etkilerinin hemen hepsinin altında beyin CB<sub>1</sub> reseptör aktivasyonunun yattığını göstermektedir (14). Özgül kanabinoid reseptörlerinin belirlenmesini izleyen çalışmalarda, kanabinoid reseptörlerine bağlanan anandamid ve 2-araşidonilgliserol gibi endojen kanabinoidlerin (endokanabinoidler) keşfi ile CP55,940 ve WIN 55 (WIN 55,212-2) gibi daha güçlü ve daha etkili sentetik agonistlerin yanı sıra Rimonabant (SR-141716A) gibi seçici kanabinoid CB<sub>1</sub> reseptörü antagonistlerinin sentezlenmesiyle son yirmi yılda kanabinoidlerin santral etkilerinin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Özellikle WIN55 sentetik CB<sub>1</sub> agonistinin ağrı duyusunu engelleyici etkileri üzerine son yıllarda önemli bulgular ortaya konmuştur. Özellikle WIN55 sentetik CB<sub>1</sub> agonistinin ağrı duyusunu engelleyici etkileri üzerine son yıllarda önemli bulgular ortaya konmuştur.

Mevcut çalışmalar göstermektedir ki bugün gelinen noktada uyku-ağrı arasındaki ilişki mutlaktır, mevcuttur. Uykunun fizyolojisi üzerine mevcut araştırmalar ışığında elde edilen bilgiler henüz uyku-uyanıklığın fizyolojisini tam olarak açıklamaya yetmemekle beraber, daha önceki çalışmaların sonucunda uyku kaybı ile hiperaleji arasında bir ilişki kurulmuştur. Bu çalışmalar ışığında paradoksiyal uyku bozukluğunun hiperaleziye sebep olduğu kanıtlanmış, bununla beraber paradoksiyal uyku bozukluğunun ise beyin opiyoderjik nörotransmisyonun azalmasından kaynaklanabileceği fikrine varılmıştır. Bu düşüncenin ışığında uyku-ağrı ilişkisi ile bunların her ikisinin ve opiyoderjik transmisyonu etkileyen faktörlerin birlikte incelenmesi hususunda literatür bilgisine rastlanmamıştır.

“modified multiple platform method” kullanılarak deney hayvanları üzerinde 72-96 saat tutarak uyku yoksunluğu oluşturma çalışmaları yapılmıştır. Planlanan deney prosedüründe oluşturulmak istenen REM (Rapid Eye Movement) uyku yoksunu hayvan grubu “modified multiple platform method” uygulanarak elde edilecektir.

Sonuç olarak; bu çalışmada, REM uyku bozukluğuna bağlı hiperaleziye kanabinoidlerin etkisi hayvan modeli üzerinde incelenerek, uyku ve ağrı fizyolojisini düzenleyen nörokimyasal mekanizmaların açıklanmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### UYKU FİZYOLOJİSİNİN TARİHÇESİ

Tarih boyunca pek çok ünlü düşünür ve bilim adamının açıklamaya çalıştığı ve üzerine yorumlar yaptığı uykunun, tıbbi açıdan ilk tanımlamaları MÖ 5. ve 4. yüzyıllarda yazılan *Corpus Hippocraticum*'da görülmektedir. Bu yazılı kaynakta, “uykuda kan, vücudun iç bölgelerine akar” ve “uyanırken insanın dışı sıcak, içi soğuktur; uykuda ise tam tersi olur” şeklinde tanımlar mevcuttur (15).

İbn-i Sina'nın 10. yüzyılda yazdığı ve halen günümüzde de geçerliliğini koruyan irdelemelerini içeren El-Kanun fi't-tıb kitabında uyku hijyeni üzerinde durulmuş, uykululuğu, uykusuzluğu, yiyeceklerin uyku üzerindeki olası etkileri açıklanmıştır.

Uyku konusunda dikkati çeken bir nokta da güneş ışığının uykunun günlük düzenlenmesine etkisidir. Canlıların vücut işlevlerinin çoğunda yaklaşık 24 saatlik ritimlerin izlendiği eskiden beri bilinmektedir. Sirkadiyen (*circa*: yaklaşık, *dian*: bir gün) ritim gösteren vücut işlevleri yaklaşık “1 gün” süren salınımlar gösterir ve bu salınımlar Dünya'nın kendi eksenini etrafında dönüşünden kaynaklanan aydınlık ve karanlık döngüsü ile yakından ilişkilidir. Jean Jacques d'Ortois de Marian 18. yüzyılın başında sadece gündüzleri çiçek açan *heliotrope* bitkisinin (kediotu), ışıktan izole edilmiş ortamda gündüz saatlerinde yaprağını açtığı ve geceleri kapattığını keşfetmiştir. Böylece çevresel belirtiler olmaksızın bir ritmin varlığı ortaya konmuştur.

Uyku araştırmalarının hızlanmasına yol açan önemli buluşlardan biri de beyin elektriksel aktivitesinin kayıt edilmesinin başarılmasıdır. İlk defa 1875 yılında Fizyolog Richard Caton tarafından tavşan beyninde elektriksel aktivite kayıt edilebilmiştir (16). İnsanlarda beyin elektriksel aktivitesinin kayıt edilebilmesinin başarılması ise bundan sonra

50 yıl sürmüştür. Hans Berger ilk defa 1925 yılında insanda beyin elektriksel aktivitesini kayıt etmeyi başarmıştır. Bulgularının 1929'da bilimsel platformda kabul görmesinin ardından, uyku-uyanıklık çalışmalarında Berger'in elektroensefalografi (EEG) olarak adlandırdığı kayıt işleminin kullanımı yaygınlaşmıştır (17).

Elektrofizyoloji alanında bu gelişmelerin yanında araştırmacılar tarafından bir dizi patolojik durum da tanımlanmıştır. Gelineau 1880 yılında narkolepsiyi (18), Henneberg duygusal değişmelerle ortaya çıkan katapleksi sendromlarını ortaya koymuşlardır (19).

1907 yılında Fransız fizyologlar Legendre ve Pieron, uykudan yoksun bırakılmış köpeklerin serumlarını normal köpeklere verdiklerinde, uykusunu almış bu köpeklerin uykuya daldıklarını bulmuşlardır. Bu bulguyla "hypnotoxin" yaklaşımının temeli atılarak beynin uykuya geçişinin açıklaması konusuna yeni bir boyut kazandırmış ve "spesifik mekanizmalar yoluyla aktif olarak uykuyu başlatan "endojen uyku faktörü" düşüncesi ortaya çıkmıştır (20).

1937'de ise Loomis, Harvey ve Hobart isimli araştırmacılarca uykunun monoton bir süreç olmadığı, "delta dalgası" ve "uyku içiği" adı verilen farklı dalgalarla kendini gösteren değişik uyku dönemlerinin olduğunu ortaya konulmuştur (21).

Kleitman ve Aserinsky tarafından yapılan araştırmalarda uyku derinliği ile göz hareketleri üzerine yoğunlaşmış ve göz hareketlerinin periyodik olarak ortaya çıktığı, bu sırada, kalp hızı ve solunum sayısında ve derinliğinde değişmeler olduğu bildirilmiştir (22). Aynı dönemde yine Aserinsky ve Kleitman tarafından göz küresi etrafında bulunan kas kitlesinin elektriksel potansiyel farkı uykuda kaydedilerek elektrookülografi (EOG) geliştirilmiştir. Bu sayede uyku sırasında EOG kaydı sırasında uykunun başlangıçtaki yavaş hareketlerden farklı olarak uyku içinde bazı dönemlerde ortaya çıkan göz hareketleri ortaya konulmuştur. Bu bulguyla 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketleri potansiyeli tanımlanmıştır (22). Sonraki yıllarda Dement ve Kleitman'ın yoğun EEG çalışmalarıyla uyku; önce hızlı göz küresi hareketlerinin görüldüğü "Rapid Eye Movement (REM)" uyku ve bu göz hareketlerinin görülmediği "Non-Rapid Eye Movement (Non-REM)" uyku olarak ayrılmıştır. Daha sonra da NREM uykusu (Evre 1-2-3-4) olmak üzere alt dönemlere ayrılmıştır (23). 1956 yılında William Dement tarafından rüyaların %80'inin REM döneminde olduğu ileri sürülmüştür. Sonraki yıllarda Dement, Kleitman, Fischer ve Ewarts tarafından yapılan deneylerde uykunun REM bölümünün işlevi anlaşılmasına çalışılmış ve bu arayışın sonucunda uykunun REM bölümünde serebral kan akışında artışın tespitiyle uykunun pasif bir süreç olduğu yönündeki anlayış tümüyle yıkılmıştır.

1963 yılında İsmet Karacan'ın doktora çalışması kapsamında erkeklerde uyku sırasında ereksiyon dönemleri olduğu gözlemi ile ortaya koyduğu ve halen günümüzde erkek cinsel işlev bozukluklarında objektif ölçme tekniği olarak kullanılan *Nocturnal Penile Tumescence (NPT)* adını verdiği yöntemi bilime kazandırmıştır (24).

2000 yılı sonrasında gerçekleştirilen çalışmalar genellikle uykunun nöroloji, biyokimya, farmakoloji gibi diğer alanlarla olan ilişkisi üzerine yoğunlaşmaktadır.

Son olarak 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin ("American Academy of Sleep Medicine") aldığı kararla NREM uykusundan evre 4 çıkarılarak NREM uykusu, evre 1-2-3 olarak yeniden tanımlanmıştır.

### **UYKUNUN TANIMI VE GENEL YAPISI**

İnsanlar ömürlerinin ortalama olarak  $\frac{1}{3}$ 'ünü uykuda harcarlar. Bu durum, 75 yıllık toplam ömre sahip birisinin 25 yılını uykuda harcayacağı anlamına gelmektedir. Uyku, uyanıklığı takip eden pasif ya da inaktif bir durum değildir, daha çok titizlikle kontrol edilen, yüksek derecede orkestrasyona sahip, her gece döngüsel biçimde meydana gelen bir olaydır. Uyku genellikle sırt üstü yatar pozisyonda gerçekleşen, sınırlı kas aktivitesi görülen, duyuşsal uyarılara cevap verme yeteneğinde azalmanın olduğu ve kapalı gözlere eşlik eden davranışsal hareketsizlik ve geri döndürülebilir bir durum olarak izah edilir (25).

Bir başka tanıma göre uyku, bireyin duyuşsal ya da başka uyaranlarla, uyandırılabilceği bir bilinçsizlik durumudur ya da organizmanın çevre ile iletişiminin geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesi durumudur (26).

Uyku, Maslow'un hiyerarşik ihtiyaçlarına göre önemlidir ve yeme, nefes alma, boşaltım kadar önemli bir fizyolojik gereksinimdir. Bu nedenle uyku bireyin yaşam kalitesini ve iyilik durumunu etkileyen, sağlığın önemli değişkeni olarak görülmektedir. İnsan fiziksel, sosyal, duyuşsal ve entellektüel gereksinimleri olan bir bütündür. İnsanın fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı bir birey olması, bu temel gereksinimlerinin karşılanmasına bağlıdır (27).

Uyku ile koma durumu birbirine benzetilebilir. Ancak, koma durumunun aksine uyku istemli olarak kolayca ve hızlı şekilde geri çevrilebilir (28). Uzun süreli uykusuzluk vücudun ısı kontrolü, beslenme metabolizması, bağışıklık sistemi ve diğer düzenleyici sistemler üzerinde bozulmaya neden olur (1). Ayrıca Uykunun memelilerin evriminde önemli bir rol oynadığı da bilinmektedir (29).

## UYKUNUN EVRELERİ VE UYKU-UYANIKLIK SIKLUSU

Eş zamanlı yapılan kayıtlarda, EEG ile beyin elektriksel aktivitesi, elektromiyografi (EMG) ile kasın istirahat durumunda kasılıp gevşeme durumu ve EOG ile göz hareketleri saptanarak polisomnografik incelemelerle uykunun evreleri değerlendirilir (30).

Uyku, içerisinde döngüsel olarak tekrarlayan 2 evreden oluşur; bu evreler, hızlı göz kuresi hareketlerinin görüldüğü REM uykusu ve bunların görülmediği non-REM uykusudur. Her biri karakteristik olarak davranışsal, nörokimyasal, fizyolojik ve elektrofizyolojik özelliktedir.

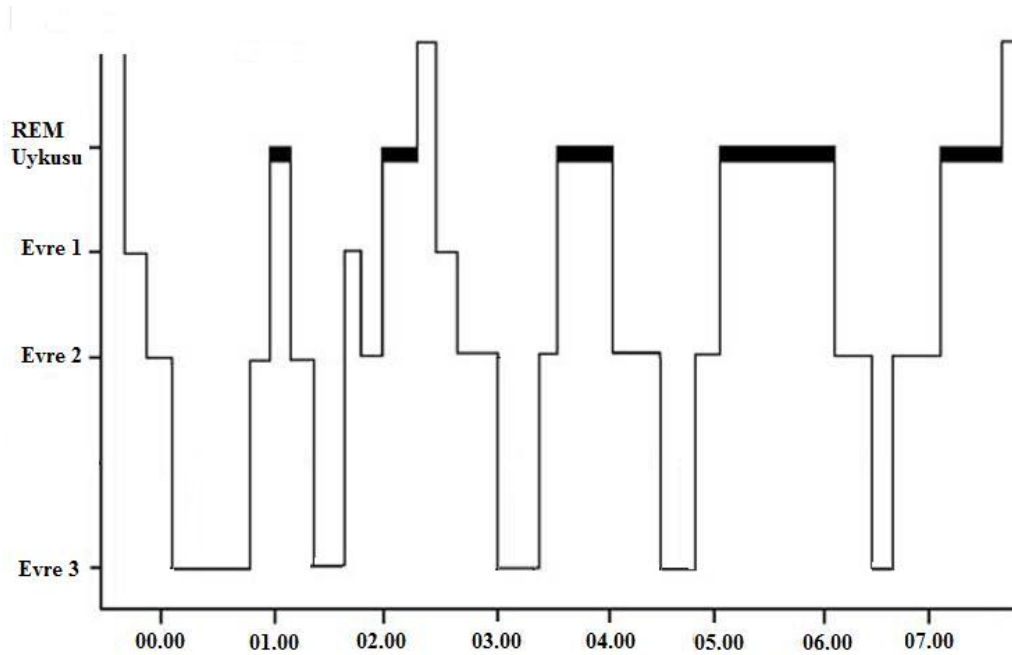
Uykunun başlangıcı azalmış iskelet kası aktivitesi, kalp atım hızı, nefes alma frekansı, vücut sıcaklığı ve kan basıncı ile ilişkilidir. Non-REM uykusu boyunca bu faktörlerde herhangi değişimin olmadığı görülür. Non-REM uykusu süresince EEG’de görülen karakteristik özellikler arasında yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgaları, uyku içcikleri, k-kompleksi adı verilen trifazik dalgalar ve senkronize aktivite sayılabilir. Evre 1 ve 2 hafif uyku, evre 3 ve 4 ise “derin uyku” olarak adlandırılır. Uyanma eşiği evre 1’de en düşüktür ve evre 4’te en yüksektir (31).

EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketleri REM uykusunu tanımlar. REM uykusunda beyin uyanıklıktaki kadar yüksek aktiviteye sahiptir. Bu durum Non-REM uykuya benzemez. Rüya görme gibi karmaşık organizasyonlar bu evrede gerçekleşir ve nadiren bildirimlerle bireyleri uyandırır (23). REM uykusu sıklıkla, çoğu vücut ve beyin işlemlerinin yenilendiği dönem olarak incelenir (32). REM uyku genelde evrelere ayrılmaz; fakat bazı araştırmalarda tonik ve fazik tip REM dönemi ayırt edilir. Tonik ayrımı birbirinden sessiz aralarla ayrılan, demetler halinde görülen, kısa süreli olaylara dayanır. Kedilerde REM uyku fazik aktivitesi, pontogenikülooksipital (PGO) dalgalar, hızlı göz hareketleri, distal kas seğirmeleri ve orta kulak kas aktivitesi gibi olaylarla özetlenir. PGO dalgaları genellikle insanlarda saptanamaz. Bu nedenle REM uyku fazik aktivitesinin insanlarda en sık kullanılan belirleyicisi hızlı göz hareketi patlamalarıdır (32).

Uykunun makroorganizasyonu ile ilgili genel kurallar şu şekilde özetlenebilir: (I)Uykuya NREM ile girilir; (II)NREM ve REM uykusu 90 dakikalık periyotlarla dönüşüm gösterir; (III)Gecenin ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusu baskınlığı vardır; (IV)REM uyku son üçte birlik bölümde dominant hale geçer; (V)Uyku arasında gece boyunca uyanma, yaklaşık %5 süreyi alır; (VI)Uykunun %2-5’i evre 1’dir; (VII)%45-55’i evre 2’dir; (VIII)%3-8’i evre 3; %10-15’i evre 4’tür; (IX)Uykunun %75-80’ini NREM uyku oluşturur; (X)REM uyku %20-25’tir ve 4-6 epizot halinde görülür (32).

Sağlıklı genç erişkinlerde, non-REM ve REM uykuları gece boyunca ve zamanları geldiğinde yer değiştirirler. Uyku döngüsü non-REM uykusunun 1. evresi ile başlar. Bu evre 1-10 dakika arasında sürer ve evre 2'nin başlamasıyla sonlanır. Evre 2 yaklaşık olarak 10-25 dakika sürer. Evre 2 süresince yüksek-voltajda kademeli bir artış, k-kompleksi ve uyku spinlerinin görüldüğü alan süresince düşük-dalga aktivitesi vardır. Evre 3 uykusu, evre 4 uykusunun görülmesinden önce yalnızca 5 dakikada gözlenir ve total EEG'nin %20-50'sini oluşturan yavaş-dalga aktivitesiyle karakterizedir. EEG örneklerinin %50'sinden fazlasında yavaş dalgalar baskın duruma geldiğinde, non-REM uykusunun 4.evresi başlamış demektir. Evre 4 uykusunun 20-40 dakika sonrasında daha hafif uykunun içerisine bir tırmanma gerçekleşir. REM uykusu ilk döngüde yalnızca 5 dakika içinde sonlanır.

Uyku döngüsü hafif uykudan derin uykuya döner, sonra tekrar hafif uykuya geçiş olur ve bu şekilde gece boyunca hafif ve derin uyku birbirlerinin yerine geçmeye devam eder. Uyku sonunda REM uykusuyla sonlanır. Gecenin ilk yarısı çoğunlukla non-REM uykusunda bilhassa evre 3 ve 4 uykusunda geçer. Bu dönemde kısa REM uykusu dönemleri arasına serpilmiştir. Gece boyunca bu işlem sürerken, evre 3 ve evre 4 uykusunun kapladığı alan azalır ve evre 2 uykusu non-REM uykusunun baskın safhası haline gelir (33). REM uyku dönemlerinin kapladığı süre devam eden uyku süreci içerisinde durmadan daha uzun hale gelir ve gecenin son çeyreğinde ulaşabileceği maksimum süreye ulaşır. REM uyku dönemlerinin sayıları 4 ila 6 arasında değişir. Bu sayılar total uyku süresi ve her dönemin sürecine bağlıdır (Şekil 1).



**Şekil 1. Genç yetişkin bir bireyde karakteristik gece uykusu**



Uyku döngüsünün uzunluğu gece boyunca değişmekle birlikte ortalama olarak 90 dakika ortalama uzunluktadır. İlk non-REM-REM döngüsü 70-100 dakika ve son döngü 90-110 dakika uzunluktadır (23,34). Sağlıklı yetişkin bir birey gece uykusunun yaklaşık olarak %75-80'ini non-REM, %20-25'ini ise REM uykusunda geçirir (Şekil 1). Uykuda gecenin ilk yarısı boyunca non-REM uykusunda geçirilen süre REM uykusuna göre daha fazladır, non-REM uykusu gecenin ilk yarısında baskındır. non-REM uykusunun uyanıklık süresince yüksek derece aktivite göstererek hasar gören vücut ve beyin işlevlerini tamir edici önemde olduğu düşünülmektedir (35). REM uykusunun fonksiyonlarının tam olarak ne olduğu halen gizemini korumaktadır; ancak, görevinin öncelikli olarak gecenin sonraki kısmında sirkadiyen ritmin kontrolü ve vücut sıcaklığının düzenlenmesine aracılık etmek olduğu düşünülür (36).

### **REM Uykusu**

1953'te insanlarda REM uykusunu ilk kez tanımlayan Aserinsky ve Kleitman'dır. 1959'da Michel Jouvet ve meslektaşları bunu kedilerde göstermişlerdir. REM uykusuna "paradoksal uyku" ya da "aktif uyku" da denir. Bu, uyanıklık halinde gözlenen beyin elektriksel aktivitesi EEG örneklerinin REM uykusu EEG örnekleriyle hemen hemen aynı olmasından kaynaklanmaktadır.

Uykuda İlk REM uykusu genellikle uykunun başlamasından 90 dakika sonra görülür. REM uykusunun ilk periyodu 10 dakikada sonlanır. REM evresi tekrarlayan ve giderek daha fazla süre devam eden bir periyottur. Uykuda görülen son REM periyodu yaklaşık olarak bir saat sürer. Polisomnogramlar REM uykusu beyin dalgalarının uyanıklık kayıtlarına benzediğini göstermiştir. Uyku hastalığı olmayan insanlarda REM periyodu süresince farklı yönlerde göz küresi hareketleri görülür.

Uykunun bu safhası süresince görülen yüksek beyin aktivitesinin sonucunda rüya oluşumu ve paralizi görülür. Fakat REM süresince meydana gelen paralizi majör kas gruplarında gerçekleşir ve simultanedir. Bu sebepten ötürü REM uykusuna "paradoksal uyku" adı da verilir.

Uyanıklık sırasında olduğu gibi REM sırasında da ön beyin retiküler aktive edici sistem tarafından uyarılmakta ancak uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik, serotonerjik uyarılar azalırken kolinerjik uyarılar baskın duruma gelmektedir (37). REM uykusu sırasında beyin sapı, talamus, amigdala, hipotalamus, anteriyör singulat ve bazal gangliyonlara olan kan akımı artar. Uyanıklıkla karşılaştırıldığında REM döneminde limbik ve paralimbik bölgelerde

etkinlik daha fazla iken dorsolateral prefrontal kortekste etkinlikte azalma olduğu gösterilmiştir (38).

Uyanıklıkta gözlenen sinirsel aktiviteyle REM uykusu sırasındaki aktivite birbirine oldukça benzemektedir. REM uykusunun EEG'sinde sinirsel aktivitedeki düzensizliği gösteren düşük dalga boylu, hızlı aktivite mevcuttur (37). Korteksteki piramidal nöronlar tonik olarak uyarılarak düzensiz aralıklarla tek aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Hipokamusta da nöronlar tonik olarak depolarize olurlar ve teta frekansında (4-8 Hz) eşzamanlı ritmik aktivite oluştururlar. Bu dalgalar ponstan köken alan ve lateral genikülat çekirdek yoluyla oksipital bölgeye ve diğer beyin bölgelerine ulaşan aksiyon potansiyelleri gruplarıdır (39). Bu dalgaların rüya sırasındaki hayali duyusal bilgiyi beyin sapından kortekse taşıma işlevi olduğu düşünülmüştür (40).

Bu aktivite şekli kemirgenlerde uyanıklık sırasında “araştırma” motor davranışı sırasında da gözlenmektedir. Bazı türlerde REM uykusu sırasında yüksek seviyede PGO aktivite görülür.

Çocukluk çağında ve yenidoğanlarda REM uykusu süresi yüksektir. Yenidoğanlarda uykunun %50'si REM uykusunda geçerken, yetişkin bireylerde total uyku süresinin %20'si REM uykusunda geçer (41).

### **REM Uyku Yoksunluğu**

Seçici REM uyku yoksunluğu spesifik bir cevabı tetikler. Uyku yoksunluğu süresince süreç içerisinde giderek artan ve sıklaşan şekilde REM uykusuna giriş girişimleri görülür. REM uykusuna giriş denemelerindeki artış, REM uykusunda bir homeostatik düzenlemede artan baskıyı simgelediğine yorumlanabilir (42-44). Uyku yoksunluğu üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda REM uyku yoksunluğunun, serum kortikosteron seviyesinde artışa neden olduğu gözlenmiş; hipotalamik, hipokampal ve kortikal katekolamin konsantrasyonları ve onların metabolitlerinde bir farklılık görülmemiştir. Bunun yanında, sıçanlarda serotonin metabolizmasının hipotalamus ve hipokampusta yükseldiği rapor edilmiştir (45,46). REM uyku yoksunluğunun bazı fizyolojik sistemleri bozarak, hiperfaji ve immün fonksiyon azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Respiratuvar influenza virüsüne karşı immünize edilen fareler uyku yoksunluğundan hemen sonra bu virüs ile karşılaştıklarında hiç immünize edilmemiş gibi davranmışlardır (47). Tam ya da kısmi uyku yoksunluğunun immün sistem üzerine etkileri konusunda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı immün parametrelerin baskılandığı, bazılarının değişmediği ya da bazılarının ise aktive olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur. Tüm bu çalışmalar sonucunda immün sistemin etkin çalışması için sağlıklı bir uykunun mutlak gerekli olduğu görülmektedir (1).

Uyku yoksunluğunun ardından REM uyku telafileri görülür. REM uyku telafisi, referans olarak alınmış miktara göre yetersiz olan REM uykusu miktarını yerine koyan homeostatik düzenleme mekanizmasının ifadesi şeklinde yorumlanabilir (48,49).

### **REM Uykusu Yoksunluğunun Ağrı Üzerine Etkisi**

Yapılan deneyler uyku yoksunluğu yaratılan deneklerde hiperaljezi görüldüğünü bildirmiştir (50-52). Cooperman ve ark. (53) uyku yoksunluğunun ağrı üzerindeki etkisi üzerine gerçekleştirdikleri çalışmada 60 saat total uyku yoksunluğu gerçekleştirildiğinde ağrı duyusuna karşı hassaslığın arttığı bildirilmiştir. Ancak taktil ağrıya karşı duyarlılıkta değişikliğin olmadığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada aslında sadece verilerin sunumu mevcuttur, istatistiksel analizi yapılmadığından bilimsellik açısından değeri sınırlıdır. Roehrs ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise total uyku ve REM uykusu yoksunu kişilere parmak geri çekim latensi testi gerçekleştirilerek ağrı eşiği ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre total ve REM uykusu kaybı hiperaljeziye sebep olmaktadır (52). Bir diğer çalışmada araştırmacılar birbirini takip eden üç gecede devam eden REM uyku yoksunluğunun etkisini araştırmışlardır (54). Araştırmacılar hem ağrı duyarlılığında baskın bir artış, hem de “evre 4” uykusundan sonra daha fazla iskelet kası ağrısının meydana geldiğini saptamışlardır. Sonraki bir çalışmada “evre 4 uyku yoksunluğu” sonrası bulunan değişiklikler işaretlenmiştir (55). Ayrıca uyku yoksunluğu sonrasında meydana gelen hiperaljezik değişiklikler keşfedilmiştir (56). Bir diğer dikkati çeken nokta ise iskelet kası ağrısının uyku yoksunluğu uygulanan üçüncü geceden sonra gerçekleşip daha erken görülmemiş olmasıdır. Bu bulgu şunu ortaya koymaktadır; spontan ağrı uyku bozukluğu sonrası zararlı uyarıya karşı gelişen bir ani yanıtın öncesinde meydana gelmediği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, çalışmalar genellikle birbiriyle tutarlı olmamakta ve uyku yoksunluğunun ağrı üzerindeki etkileri üzerine elde edilen bulgular göz ardı edilmektedir. Yinede, sonuçlar uyku yoksunluğunun hiperaljezik durumlara yol açtığını göstermektedir (50,52). Ancak, bugün gelinen noktada uyku yoksunluğunun sonucunda ortaya çıkan durumlar hususunda elde edilen bilgiler henüz yetersizdir. İşitsel, görsel ya da zararlı olmayan somatosensöriyel uyarılar gibi diğer uyarıcı tiplerine karşı da uyku yoksunu olan kişilerde daha hızlı yanıt görülüp görülmediği belirsizliğini korumaktadır. Bu durum, uyku yoksunluğunun ağrı üzerinde gösterdiği etkinin ağrı algısında meydana gelen genel ya da

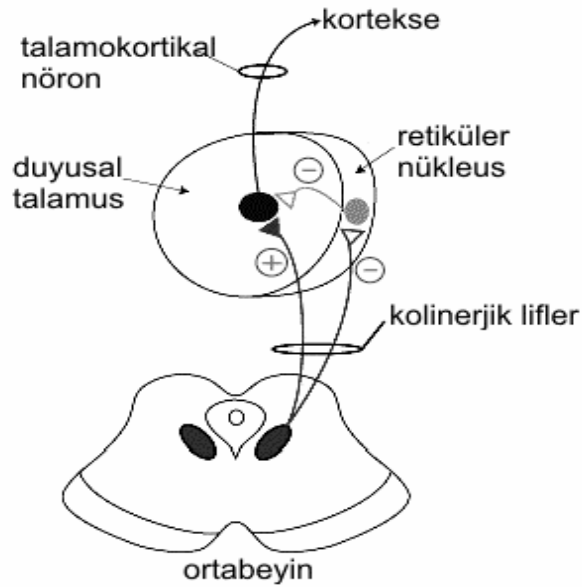
özel değişikliklerden kaynaklandığı şüphesini akla getirmektedir. Günümüzde uyku yoksunluğunun ağrı algısıyla olan ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır fakat bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar uykunun ağrı ile ilişkisi konusundaki belirsizlikleri henüz yok edebilmiş değildir.

## UYKUNUN KONTROLÜ

### Sinirsel Kontrol

**Nöroanatomi:** Uyku ve uyanıklık beyin sapı, omurilik ve serebral kortekste yer alan “Reticular Activating System” (RAS) ve “Bulbar Synchronizing Region” (BSR) tarafından düzenlenir. RAS beyne gelen dokunma, işitme, görme, ağrı, gibi uyanları cevaplandırır. RAS beyin merkezleri aralıklı olarak inhibe ve aktive olur. İnhibisyon uykuya neden olurken aktivasyonda uyanıklığı sağlar.

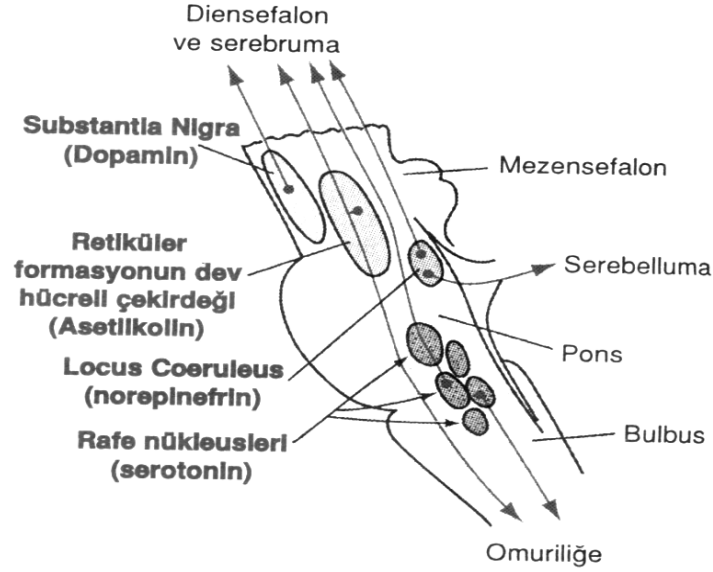
Beyin sapına ulaşan belirli şiddeteki uyanların nörepinefrik nöronlar içeren *Locus Coeruleus* (LC) uyanılmasıyla başlayan aktivitenin orta beyin ve talamus aracılığıyla korteksi uyararak uyanıklığın oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu genel uyanılmışlık başta norepinefrin olmak üzere asetilkolin, histamin, dopamin gibi çeşitli nörotransmitterlerin katkısıyla oluşmaktadır (şekil 2)(57). Uyanıklık süresince korteksten gelen uyanı çok azdır.



şekil 2. Uyanıklığın sinirsel kontrolü (58)

Serotonin uykuyu başlatan en önemli nörotransmitterdir (şekil 2) (59,60). Mezensefalonda ve pons arasında yer alan RAS içinde bulunan rafe çekirdeği tarafından salgılanmaktadır. Bu

salgılanma sonucunda uyku ile BSR'un aktivitesinde artma meydana gelir. Serotonin seviyesi yeterince yükselince RAS inhibe olur ("negatif feed-back"). Ayrıca gözlerin kapalı olması, karanlık ve sessiz bir ortam, rahat ve uygun pozisyonda olmak RAS'ın uyarılmasını azaltarak bireyin uykuya dalmasını sağlar (Şekil 3)(61). Dopamin, histamin, serotonin, norepinefrin, asetilkolin ve gamma amino bütirik asid (GABA) gibi maddeler uykunun düzenlenmesinde rol oynayan nörotransmitterlerdir.



**Şekil 3. Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler. Bu nöronlar yukarıda diensefalon ve serebruma, aşağıda omuriliğe kontrol sinyalleri gönderirler (58).**

Nöroanatomik ve elektrofizyolojik kanıtlar, uykunun düzenlenmesinde özelleşmiş beyin bölgelerinin kritik bir öneme sahip olduğunu gösterir. 1920'ler boyunca, Avusturyalı nöroloji uzmanı Constantin von Economo anterior hipotalamusun bazı tip hasarlarının çeşitli insomniyalara sebep olurken, posterior hipotalamusun hasar görmesinin sürekli uykulu olma durumuna sebep olduğunu keşfetmiştir (62). Bu tür incelemeler, hipotalamustaki nöron gruplarının uyku, bilhassa non-REM uykusu ve uyanıklık alanlarını kontrol ettiğini ileri sürmektedir.

Hayvan araştırmaları anterior hipotalamusun ve bazal önbeyinin non-REM uykusunu oluşturduğunu ispatlamaktadır (63). Bu bölgelerde GABAerjik nöronların yoğun olmalarıyla non-REM uykusu daha aktif haldedir. Bazal ön beyinde ve anterior hipotalamusta deneysel olarak oluşturulmuş lezyonlar (fonksiyon bozukluğuna yol açar) sürekli insomniyaya sebep olur. Lezyonlar, buldukları uykuya ilgili beyin bölgelerinin uyarılarak aktif hale geçmesini

sağlarlar. Bu beyin bölgelerinin REM uykusu ve uyanıklığı sağlayan esas unsur olan önbeyin, hipotalamus, beyin kabuğunda yer alan noradrenerjik, serotoninerjik, kolinerjik, histaminerjik ve oreksinerjik salgıları içeren hücre grupları organize eder ve engeller. Ön hipotalamusun GABAerjik nöronları ve bazal önbeyin, vücut ısısının değişikliklerine karşı duyarlıdır.

“Rapid eye movements” uykusu birincil olarak beyin kabuğu tarafından kontrol edilir (32). Kedilerde gerçekleştirilen çalışmalar ponsun izole edilerek ayrılması REM uykusunun oluşturulması için gerekli olduğunu göstermiştir. Beyin kabuğundaki uyku nöronlarının sayısı, REM uykusunun fizyolojik görünümünü düzenler (64). REM uyku dönemlerinin oluşumu laterodorsal tegmental ve pedunkulopontin tegmantalde kolinerjik nöron gruplarının kimyasal uyarılması ile ilişkilidir. Bu hücre gruplarının yıkımıyla REM uykusunun oluşumu için gerekli uyarım azalır ya da yok olur.

İki aminerjik hücre grubu REM uykusu süresince durgun haldedir. Bunlar; LC noradrenarjik hücreleri ve rafe nukleusunun serotoninerjik hücreleridir. (65,66). Bu hücre grupları ve REM aktif kolinerjik hücrelerin karşılıklı etkileşimi, REM uykusunun inanılmaz oluşumu ve düzenlenmesi konusunda fikir vermektedir. Örneğin, Aminerjik ve kolinerjik hücre grupları arasındaki etkileşim, “REM uykusunu tanımlayan kas atonisine sebep olan eşzamanlı motonöron inhibisyon ve disfasilitasyonu (kolaylaştırmama) başlatmaktadır” şeklinde varsayılmıştır (67-69).

Uykunun kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü halen tartışmalıdır; ancak, son bulgular uyku düzenlenmesi gibi karmaşık görünen bu sistemde dopaminin de bulunduğunu ortaya koymuştur. Amfetaminler ve benzeri etki gösteren analogları uykuyu önleyen ve uyanıklığı sağlayan dopamin hücrelerini etkinleştirmektedir. Beyin sapının periakuaduktal cevher kısmında bulunan dopamin hücreleri yüzeysel uyku ve uyanıklık süresince aktiftir. Sıçanlarda beyin bu bölgesi hasar gördüğünde günlük uyku miktarında önemli ölçüde bir artışa sebep olur. İlave olarak, ventral periakuaduktal maddede yer alan dopamin hücreleri, uykuyu düzenleyen anahtar beyin bölgeleriyle yoğun bağlantılara sahiptir (70). Bu nedenle, dopamin sisteminde görülen düzensizlik, insomniya ya da sürekli uykusuzluk gibi kısmi uyku bozukluklarına sebep olabilir (71,72). Uykuya bağlı motor bozukluklarda; huzursuz bacak sendromu ve periyodik kol hareketi gibi dopamin sisteminin aşırı aktivitesine bağlanan kanıtlar mevcuttur (73,74).

## **Sirkadiyen Ritim ve Homeostatik Mekanizmalar**

Uyku konusunda dikkati çeken bir nokta da güneş ışığının uykunun günlük düzenlenmesine etkisidir. Canlıların vücut işlevlerinin çoğunda yaklaşık 24 saatlik ritimlerin izlendiği eskiden beri bilinmektedir. Sirkadiyen ritim gösteren vücut işlevleri yaklaşık “1 gün” süren salınımlar gösterir ve bu salınımlar, Dünya'nın kendi eksenini etrafında dönüşünden kaynaklanan aydınlık ve karanlık döngüsü ile yakından ilişkilidir. 24 saatlik olan gece-gündüz ya da uyku-uyanıklık dönemi insanın biyolojik saatinin bir bölümünü oluşturur. Biyolojik saat insanın belli bir dönemde uykuya dalmasına başka bir dönemde ise uyanmasına neden olur.

Uyku, sirkadiyen ritimle ilgili ve uyumludur. Uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması uykunun kalitesini bozarak fiziksel ve mental işlevlerin azalmasına neden olur. Sirkadiyen ritmin en önemli düzenleyicisi ışık ve ısıdır. İnsanlar alışık oldukları saatlerde daha kolay uyurlar ve kalkma saatleri alışkanlıklarına bağlı olarak değişir. Bireyin bu durumu sirkadiyen ritmiyle uyumludur (75).

Vücut sıcaklığı ve uyku durumunda eş zamanlı değişikliklerin kaydedildiği uzun zamandır bilinmektedir. İnsanlarda vücut sıcaklığı yaklaşık 1°C'lik bir aralıkta en fazla ve en az noktalarına ulaşan sirkadiyen bir ritim gösterir. Bu sinüzoidal ritmik değişim, sabah saat 05.00 civarında en düşük değerlerini gösterirken, akşam saat 21.00 civarında en yüksek değerlere ulaşır. Vücut sıcaklığının sirkadiyen ritmi hipotalamusta yerleşmiş suprakiazmatik çekirdekler tarafından düzenlenir. Bu endojen etki dışında fiziksel aktivite (76), yemekler (77), menstrüel siklus (78) ve uyku (79) gibi eksojen faktörler de vücut sıcaklığının sirkadiyen ritmi üzerine etkili görünmektedir (80).

Uykunun zamanlaması, süresi ve şiddeti de homeostatik işlemler tarafından dikkatlice düzenlenmektedir. Örneğin, uyku yoksunluğu ya da kısıtlı uyku, her ikisi de telafi edici tepkiye sebep olur. Bu tepki telafi uykusu adı verilen ve yoğunluğu ile süresi değişkenlik gösterebilen uyku şeklinde görülür. Tam tersi şekilde çok fazla uyku ise uykuya duyulan ihtiyacı düşürür. Uyku açığı sonrasında uyku periyodunda yavaş-dalga aktivitesi ya da non-REM uykusunun yoğunluğu ve süresinin artışıyla öncelikli olarak telafi edilir. Uyku yoksunluğunu takiben non-REM uykusunda bir ani tepki vardır. Oysa REM uykusu kısadır, sonraki gecelere ertelenmiştir ya da hiç olmaz (81). Bu bulgu; REM uykusunun non-REM uykusundaki gibi kontrol edilmediğini göstermektedir. Uyku öncesi ve bilhassa non-REM uykusu, homeostatik işlemler tarafından sıkıca düzenlenir, bu durum sinaptik işlemlere bağlı bellek ve öğrenme işlevleri ile hayati biyolojik fonksiyonların hazırlanmasında görülen homeostatik düzenlemeye çok benzemektedir.

Günlük uyku süreleri memeli türleri arasında günlük 4-20 saat gibi çeşitlilik gösterir. Daha kısa süre uyuyan hayvanlar genellikle fiziksel olarak büyük (filler ve zürafalar gibi) ve uzun dönemli uykuya sahip hayvanlar genellikle küçük cüsseli hayvanlardır (kemirgenler ve meyve sinekleri gibi) (82). Vücut kütlesi, spesifik kütle-metabolik oranla ters orantılıdır, bu nedenle uykuda harcanan zamanın miktarı metabolik oranla pozitif ilişkilidir.

İnsan ve hayvan uykularında karakteristik ortak bir nokta, günlük ya da sirkadiyen bir ritme sahip olmasıdır. Sirkadiyen evre, uykunun zamanlamasına ve uyku esnasında uyku döngüsüne etki eder. Örneğin, eğer bir birey, alışılan uyku vaktinden daha geç olarak çeşitli saatlerde uykuya gidiyorsa (örneğin, normal sirkadiyen döngünün REM fazı zirvesi olan erken uyanışta olduğu gibi), muhtemelen bu kişinin non-REM uykusu azdır ve REM uykusuna doğrudan giriş yapıyor olabilir (36). Bozulmuş sirkadiyen uyku modelleri, vardiya sistemiyle çalışan kişiler ve kıtalararası yolculukla birkaç kez seyahat eden bireylerde yaygındır.

Uykunun sirkadiyen kontrolü için kanıtlar, sirkadiyen saati kontrol eden temel genlerde mutasyonun ispatını içeren son hayvan çalışmalarından gelmektedir. Sirkadiyen saati kontrol eden genler uykunun düzenlenmesinde belirgin etkilere sahiptir.

## **AĞRININ TANIMI VE GENEL YAPISI**

İngiliz dilinde ağrı “pain” kelimesi latinedeki *poena* (ceza, intikam, işkence) kelimesinden köken almıştır (83). Tanımlaması oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası ağrı araştırmaları Derneği Taksonomi Komitesi “International Association for the Study of Pain” (IASP) 1979 yılında ağrıyı; “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” olarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoşça gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznedir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek zorundayız (84).

Bu tanımlamadan da anlaşıldığı üzere ağrı çok boyutlu bir deneyimdir ve kişi bu deneyimi, yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı uyaranlarla kazanır (83). Ağrı kişiden kişiye farklılıklar gösterebildiği gibi aynı kişide farklı zamanlarda farklı olarak da algılanabilir (86). Twycross (85) tarafından hastanede yatmakta olan hastalarda ağrı eşiği üzerine, emosyonel ve psikososyal durumun etkileri incelenmiştir. Bu araştırmaya göre; kişinin uykusuz, yorgun, gergin, öfkeli, depresyonda olması ağrı eşiğini düşüren faktörler olarak bulunmuştur. Ruhsal durumun düzeltilmesinin ağrı eşiğini yükselttiği gözlemlenmiştir.



Nosisepsiyon teriminin kökeni latince *noci* (yara, zarar) kelimesinden gelmektedir. Zararlı uyarılara (“noxious stimuli”) nöronal yanıtların tümünü anlatır (86). Yani nosisepsiyon doku harabiyeti sonrası ortaya çıkan mediyatörlerin ve aljezik maddelerin nosiseptörleri uyarmasıyla oluşan stimulusun, periferden santrale iletilmesi, santralde değerlendirilen bu zararlı iletiye karşı uygun fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir (87).

Bu tanıma göre nosisepsiyon olayında belirli bir uyarı vardır ve bu uyarı santral sinir sistemi tarafından değerlendirilip ona uygun yanıtlar verilir. Bu algılama olayında hissedilen ve eski deneyimlere dayanan duyular ve buna verilen kişisel yanıtlar ise ağrı olarak adlandırılır. Yani ağrı sendromunun komponentleri yanında kognitif değerlendirme boyutunu da eklemek gerekmektedir (88).

Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (89). Tüm zararlı uyarılar ağrıyı oluştururken, tüm ağrılar nosisepsiyon sonucu değildir. Bazen zararlı uyarılar olmadan da ağrı oluşabilmektedir (86).

## **AĞRININ ALGILAMA AŞAMALARI**

### **Uyarılma Aşamaları**

Ağrının iletim aşamaları ve buna yönelik yanıtları kapsayan nosisepsiyon olayı dört aşamada incelenebilir:

**Transdüksiyon:** Duyusal sinir uçlarında bulunan nosiseptörler (termal, mekanik veya polimodal) aracılığıyla eşik değeri aşan çeşitli uyarıların (mekanik, kimyasal, termal vb.) üst merkezlere iletilmek üzere elektriksel bir uyarıya dönüştürülmesi aşamasıdır (83,88).

**Transmisyon:** Bu kavram nosiseptörlerden gelen uyarıların nöral yollar aracılığıyla üst merkezlere iletilmesi aşamasını ifade eder. Periferden kortekse kadar uzanan bu yollar üç gruba ayrılabilir; (I) nosiseptörlerden omuriliğe kadar olan primer yollar, (II) omurilikten beyin sapı ve talamusa uzanan çıkıcı yollar, (III) beyin sapı ve talamustan korteks postsentral girusa uzanan projeksiyon yolları (83,86,88).

**Modülasyon:** Nosiseptif iletinin inen yollar aracılığıyla omurilik seviyesinde modifiye edilmesi olayıdır. Burada ileti zayıflatılabilir veya güçlendirilebilir (83,86,88).

**Persepsiyon:** Üst merkezlere iletilmiş uyarının algılanma aşamasıdır (83,86,88).

### **Periferde Ağrı İletimi**

**Periferik sensitizasyon:** İnflamatuar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelere makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücreleri göç eder. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak p maddesi, nörokinin A, “Calcitonin Gene Related Peptid” (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması; sensöryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılamasına yol açar. Bu şekilde  $K^+$ , serotonin, p maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon (hassaslaşma) dediğimiz olayı meydana getirirler. Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmayacakken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimde harabiyet bölgesinde termal uyarana karşı yanıtta artış meydana gelir.

**Periferik sinir harabiyeti:** Nosiseptörler sadece basit sensöryal bilgi ileticisi değildirler. Son çalışmalar bir periferik sinirde harabiyet meydana geldiğinde birçok biyokimyasal, fizyolojik ve morfolojik değişikliğin ortaya çıktığını ve kendi başlarına ağrı oluşturduklarını da ortaya koymuştur.

Nöropatik ağrı adını verdiğimiz birçok ağrı sendromu bu şekilde gelişmektedir. Örnek olarak disk hernilerinde doğrudan sinir basısına bağlı ağrılar, ya da diyabetik nöropati verilebilir.

### **Periferik Ağrı Mediyatörleri**

Doku zedelenmesi sonucu zedelenen hücrelerden, kapillerlerden bölgeye gelen trombositlerden, akson refleksi sonrası duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından ortama aljezik ve hiperaljezik mediyatörler salınır. Aljezik mediyatörler arasında histamin, serotonin, bradikinin, p maddesi, anjiotensin II,  $K^+$  iyonları sayılırken; hiperalezik mediyatörler arasında ise prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), Prostaglandin  $I_2$  ( $PGI_2$ )’den söz edilmektedir.

İnhibitör ara nöronlar genellikle miyelinli A-beta ( $A-\beta$ ) grubu afferent liflerle uyarılır ve uyarının üst merkezlere iletilmesini inhibe ederler. Eksitatör ara nöronlar  $A\delta$ , C lifleri ile gelen uyarılarla aktive olurlar ve uyarının projeksiyon liflerine iletilmesini güçlendirirler.

Projeksiyon lifleri ise uyarının üst merkezlere taşınmasıyla görevli olan nöronlardır (83,90,88,91).

### **Kapı Kontrol Teorisi**

1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre deriden gelen uyarılar omurilik ve beyinde modülasyona uğrarlar. Geçmişte omurilik sadece bir durak olarak görülmekteydi. Kapı kontrol teorisinin önemi omuriliğin sadece bir durak olmadığını, ağrının kontrolünde başlı başına bir basamak olduğunu göstermesidir.

Deriden gelen uyarılar omurilikte üç değişik sisteme iletilirler. Dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve *substantia gelatinoza* hücreleri. *Substantia gelatinozadaki* kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar. Bu hücreler büyük ve küçük sinir uçlarını inhibe ederler. Küçük lifler uyarı olmadan iletilebilirler. Kuvvetli uyarılar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak T hücrelerine transmisyonu etkiler. Melzack ve Wall küçük liflerin kapı hücrelerini inhibe ettiğini, kapıyı açık tuttuğunu ileri sürmektedir. Uyarın uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve küçük lifler baskın çıkmaktadır. Küçük liflerin baskın çıkması halinde omurilikteki kapı açılmakta T hücrelerinden yukarıya doğru akım artmakta ve çıkan yollar aracılığı ile ağırlı uyarın üst merkezlere taşınmaktadır (92).

### **AĞRININ FİZYOLOJİSİ**

Nosisepsiyon, bedenin bir bölgesinde oluşan doku hasarının, sinir uçları (nosiseptör) ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarla entegrasyonu sonucu bu zararlı durumun (noksiyus uyarım) algılanması; buna karşı gelen fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (97).

Ağrı sendromunun iki bileşeni vardır:

- a) Sensöryel diskriminitif: Ağrının yerinin ve şeklinin algılanması.
- b) Affektif motivasyonel: Ağrıya karşı reaksiyon; bu da endişe, anksiyete, korku ve otonomik sistemle ilgili çeşitli bulgulardan ibarettir (86,90).

Uyarının algılanmasında nosiseptör (ağırlı uyarınları algılayan sensitif reseptör) gibi tanımlanmış histolojik bir yapı gösterilmiş değildir. Nosiseptörlerin ağrıyı iletmedeki sürekliliği A $\delta$  (miyelinli) ve miyelinsiz C lifleriyle sağlanmaktadır. Böylece ağrı sinyalleri merkezi sinir sistemine kadar iki ayrı yolla iletilmiş olurlar. Bu iki yol temel olarak, ağrının

iki tipine karşılık gelir: hızlı-keskin ağrı yolu ve yavaş-kronik ağrı yolu. Ağrı yollarıyla uyarılar omuriliğe kadar taşınırlar. Ağrı lifleri arka spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzdaki nöronlarda sonlanırlar. Omuriliğe giren ağrı sinyalleri beyine ulaşmadan önemli ölçüde modifiye olurlar.

Cilt, kas ve bazı viseral dokuları inerve eden A $\delta$  ve C lifleri, çapları ve ileti hızlarıyla birbirlerinden farklıdırlar. A $\delta$  liflerinin çapı 2-5  $\mu$ m, ileti hızı 12-30 m/sn iken, C liflerinin çapı 0.4-1.2  $\mu$ m, iletim hızları 0.5-2.3 m/sn'dir. Yapı olarak A $\delta$  lifleri miyelinize, C lifleri ise miyelinsizdir. Ağrı invazyonundaki bu "ikili sistem" nedeni ile ani bir ağrı uyarını genelde "ikili" bir ağrı hissiyatının oluşmasına sebep olur. A $\delta$  lifleri ile beyne iletilen hızlı keskin bir ağrıyı 1 saniye kadar sonra C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler (93).

Eşik aktivasyonlarını düşüren nosiseptif bir uyarının ilk dalgalarıyla bu sinirlerin uçları duyarlı hale gelir. Bu durum agrege ya da lezyonlu doku çevresinde serbestlenen bazı endojen mediyatörler (kininler, prostoglandinler, serotonin, histamin, H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları) tarafından kolaylaştırılan hiperaljezi fenomenidir. Aljezik ve hiperaljezik etkenlerin etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki sıvılarını insan cildinde üstü açılmış veziküllerin tabanına sürmek suretiyle etraflı olarak incelenmiştir. Dolayısıyla hiperaljezi tek başına ağırlı bir durum değildir; bunun en somut örneği güneş yanıklarındır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı yapıcı etkenlere duyarlılık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikininin dokuda prostoglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperaljezi de yaptığı tespit edilmiştir (94).

Bir uyarana spesifik nosiseptörler cevap meydana getirirler. Fakat nosiseptörler büyük oranda birden fazla ağırlı uyarana cevap verirler. En sık bulunan nosiseptör mekanik ve termal stimüluslara cevap veren kutaneal mekano-termal nosiseptörlerdir. Bu nosiseptörler hem A $\delta$  hem de C-lifleri aktive ederler. Bunlar içinde insanda en sık görülen mekano-termal nosiseptörler C-liflerinin ucunda yer alır. Bu nosiseptörler kimyasal uyarılara da cevap verirler ve bu nedenle C-lifleri polimodal nosiseptörler olarak adlandırılırlar (95,96).

A $\delta$  liflerindeki mekano-termal nosiseptörler, eşik cevabına göre tip I ve tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Tip I nosiseptörler aktivasyon için yüksek (49°C), tip II ise düşük (42°C) eşik değerine sahiptir. Diğer bir grup A $\delta$  lifi nosiseptör vardır ki, bunlar yalnızca şiddetli mekanik stimülasyona cevap veren, yüksek eşik değerli mekano-reseptörlerdir. A $\delta$  lifleri boyunca ileti hızı 12-30 m/sn'dir. A $\delta$  liflerindeki mekano-termal nosiseptörlerin aktivasyonu ile keskin, iğneleyeci ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana gelir. Ağrıya ek olarak titreşim, dokunma ve basınç duyuları ise "paccini cisimciği",

“meissner korpüskülleri” ve “merkel hücreleri”nde sonlanan A $\delta$  lifleriyle taşınmaktadır (95,96).

Nosiseptörlerin fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transdüser olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının aferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır (97).

Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler ve aferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluştururlar. Nosiseptörler, mekanik tipte uyarımlarla uyarıldıkları gibi, “endojen algojenik maddeler” adı verilen biyokimyasal maddelerle de etkileşebilirler ya da duyarlılıkları artabilir.

Omurilikten üst merkezlere doğru ağrı uyarılarının yayılması segmenter mekanizmalarla modüle ya da inhibe edildiği teorisi Melzack ve Wall tarafından 1966’da öne sürülmüştür (kapı kontrol teorisi). Bu segmentler kontrol teorisine göre büyük çaplı liflerin örneğin (A $\beta$ ) uyarılması nosiseptik uyarıları omuriliğin bağlantı nöronlarının yanıtlarını inhibe edebilmektedir. Bu teknikten tedavide de yararlanılabilmektedir (98).

## AĞRI YOLAKLARI

### Hızlı Ağrı İçin Neospinotalamik Yol

Hızlı tip A $\delta$  ağrı lifleri başlıca mekanik ve akut termal ağrıyı iletirler. Bunlar esas olarak arka boynuzlarda lamina I (lamina marjinalis)’de sonlanır. Ve burada neospinotalamik yolun ikinci nöronlarını uyarırlar. Bu nöronlar hemen anteriyör komisürden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde yukarı, beyne giderler (93).

**Neospinotalamik yolun beyin sapı ve talamusta sonlanması:** Neospinotalamik yola ait liflerin az bir kısmı beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır, çoğu ise talamusa kadar giderek dokunma duyusunu taşıyan dorsal kolon-mediyaal lemniskal yol ile birlikte ventrobazal komplekste sonlanır. Yine bir kısım lif, talamusun posteriyör çekirdek gruplarında sonlanır. Bu talamus bölgelerinden çıkan sinyaller, beynin diğer bazal bölgelerine ve somatik duysal kortekse iletilir.

Glutamatın omurilikte A $\delta$  tipi sinir sonlanmalarından salgılanan nörotransmitter olduğuna inanılmaktadır. Bu, merkezi sinir sistemimde en çok kullanılan ve etki süresi genellikle sadece birkaç milisaniye süren eksitator transmitterlerden biridir (93).

### **Yavaş- Kronik Ağrı İletimi İçin Paleospinotalamik Yol**

Paleospinotalamik yol daha eski bir sistem olup, ağrıyı bilhassa periferik yavaş-kronik tip C lifleri ile iletir. Bazı sinyaller yine de Aδ lifleri ile taşınabilir. Bu yolda periferik liflerin hemen hemen tamamı arka boynuzlarda lamina II ve III'de sonlanır. Bu iki laminaya substansiya jelatinoza denir. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V'e girmeden önce bir ya da daha çok ilave kısa lifli nöronlardan geçerler. Burada dizinin son nöronu, önce anteriyor kommisür ile omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden, hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir.

Araştırmacılar, omuriliğe giren C tipi ağrı lifi terminallerinin hem glutamat hem de P maddesi salgıladığını iddia etmektedir. Glutamat transmitteri anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. Diğer taraftan, P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonu korur. Hatta bir iğne batmasından sonra hissedilen "ikili" ağrı duyusunun kısmen veya tamamen glutamatın hızlı bir ağrı duyusu oluşturmasına, buna karşılık P maddesinin daha yavaş bir ağrı duyusunu sürdürmesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıntılar bilinmese de öyle görünüyor ki, hızlı ağrının merkezi sinir sistemine taşınmasından sorumlu olan nörotransmitter glutamat; buna karşılık yavaş kronik ağrı ile ilgili olan, P maddesidir (93).

**Beyin sapı ve talamusa yavaş-kronik ağrı sinyallerini taşıyan paleospinotalamik yolun projeksiyonu:** Yavaş-kronik paleospinotalamik yol beyin sapında genişçe bir alanda sonlanır. Liflerin yalnızca onda biri ila dörtte biri talamusa gider. Geri kalanlar başlıca üç bölgede sonlanır: (1) Medulla, pons ve mezensefalonun retiküler çekirdeklerinde; (2) mezensefalonun inferiyör ve süperiyör kolliküllerinin derininde bulunan tektal alanlarda, veya (3) Silviyus yarığının çevresinde, periakuaduktal gri bölgede. Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların hissedilmesinde önemlidir. Çünkü ağrı sinyallerinin serebruma ulaşmasını engellemek için, mezensefalonun üstünden beyni kesilmiş deney hayvanlarında, vücudun herhangi bir bölgesinin travmatize edilmesi halinde gözden kaçması mümkün olmayan ızdırap belirtileri ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı ağrı bölgelerinden kaynaklanan çok sayıda kısa lifli nöronlar ağrı sinyallerini, yukarı, talamusun intralaminar ve santral lateral çekirdeklerine, hipotalamusun bazı bölgelerine ve beynin bazal bölgesine taşır (93).

## **Ağrının Değerlendirilmesinde Retiküler Formasyon, Talamus ve Serebral Korteksin İşlevi**

Serebral kortekste somatik duysal bölgelerin tamamen çıkarılması bir hayvanın ağrıyı algılamasını bozmaz. Buna göre retiküler formasyon, talamus ve diğer alt beyin merkezlerine giren ağrı uyarıları bilinçli olarak algılanır. Bu, serebral korteksin normal ağrı değerlendirilmesinde rolünün olmadığı anlamına gelmez. Aksine, kortikal somatik duysal alanların elektrikle uyarılması, uyarılan noktaların yaklaşık %3'ünde şahsın hafif derecede ağrı duymasına yol açar. Ağrı algılaması prensip olarak alt merkezlerin bir işlevi olsa bile, korteksin ağrının niteliğini tayinde önemli bir rolünün olduğuna inanılmaktadır (93).

### **Ağrı Sinyallerinin Tüm Beyin Uyarılabilirliğini Harekete Geçirebilme Yeteneği**

Beyin sapının retiküler bölgelerinde ve talamusun intralaminar çekirdeklerinde, yavaş-ızdıraplı tip ağrının sonlandığı bölgelere uygulanan elektrik uyarısı, bütün beyin sinirsel aktivitelerinde kuvvetli bir uyarıcı etki ortaya çıkarır. Bu iki bölge beyinin temel uyanıklık sisteminin bir kısmını oluşturur. Bu bilgilerle, şiddetli ağrısı olan kişilerin uykularının niçin bozulduğu ve uyumada güçlük çektikleri açıklanabilmektedir (93).

## **AĞRI SINIFLAMALARI**

Öznel bir bulgu olan ağrıyı sınıflandırmak güçtür. Sınıflama sistemlerinde en önemli nokta, sınıfları düzenlerken kullanılan bilgilerin niteliği ve boyutudur. Bildirilen sınıflamalar anlaşılır olmakla birlikte sürekli ve sabit değildir. En sık kullanılan sınıflama aşağıda belirtilmiştir (99).

Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı: nosiseptif ağrı, somatik ağrı, viseral ağrı, nöropatik ağrı, merkezi ağrı, periferik ağrı, psikojenik ağrı.

Süreye göre ağrı: akut ağrı, kronik ağrı.

Etiyolojiye göre ağrı: kanser ağrısı, postherpetik nevralji, orak hücre anemisine bağlı ağrı, osteojenik ağrı.

Ortaya çıktığı bölgeye göre ağrı: baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı şeklinde ayrılabilir.

## **HİPERALJEZİ**

Ağrı algısında gerçekleşen artış hiperaljezi olarak adlandırılır. Bu durumda ağrı eşiğinde düşme, ağrı şiddetinde artma olur. Bazen ağrının hissedildiği veya zararlı uyarının

yokluğunda bile ağrının duyulduğu durumlarda ağrı alanının genişlediği görülür. Bu önemli bir klinik sorun olabilir. Hiperaleji, yukarıya çıkan ağrı yollarının çeşitli düzeylerindeki karmaşık olguları olduğu kadar periferik reseptörlerin duyarlı hale gelmesini de kapsar. Bunlar kimyasal aracılıkla gerçekleştirilen ekstasyon ve inhibisyon etkileşimlerini içerir. Kronik ağrı durumunda gözlenen hiperaleji, ekstasyonun artması ve inhibisyonun azalmasından kaynaklanır. Bunun çoğu, duyu bilgisini işleyen sinir hücrelerinin hassaslığındaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar. Uygun nörotransmitterlerin eylemine aracılık eden reseptör moleküllerinde önemli değişiklikler görülür. Hiperalejinin hücresel mekanizmalarını anlamamızdaki büyük ilerlemelere rağmen kronik ağrının klinik tedavisi yetersizdir.

Son dönemde gerçekleştirilen çalışmalarda REM uyku yoksunluğunun hiperalejiye yol açtığı görülmektedir. Bu konudaki yapılmış güvenilir bir çalışma da Önen tarafından gerçekleştirilmiştir. Önen çalışmasında, 96 saat REM uykusuz bırakılan sıçanların bazal ağrı eşiklerinde kayda değer düzeyde düşüş saptamıştır. Ayrıca, tedavi grubunda yer alan ve 96 saat REM uyku yoksunluğu oluşturulmuş olan sıçanların ağrı eşiklerinde kaydedilen düşüşün ardından sonraki 24 saat gibi oldukça kısa bir sürede iyileşmenin gerçekleştiği kaydedilmiştir (100). Roehrs tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada REM uyku yoksunluğunun hiperalejiye yol açtığı belirtilmiştir (52).

## **KANABİNOİDLER**

Günümüzde nöropatik ağrıda kullanılan analjezik maddelerden birisi kanabinoidlerdir. Kanabinoidlerin, doku ve sinir hasarı kaynaklı akut ağrılı hayvan modellerinde antinörojenik bir etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Kanabinoid reseptörleri ve endokanabinoid-hidrolyz enzimlerinin dağılımı üzerine önceden yapılmış olan davranışsal, nörokimyasal ve nörofizyolojik çalışmalarda endokanabinoidlerin ağrı modülasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir.

Ekzojen kanabinoidlerin temel davranışsal etkiler için nöroanatomik bir temel olduğu yönündeki iddiaların ardından, son çalışmalar göstermiştir ki kanabinoid sistem fonksiyonel önem taşıyan majör nörokimyasal bir sistemdir. Kanabinoid reseptörleri, periaquaduktal cevher (PAG), rostral ventromedial medulla (RVM) ve omuriliğin dorsal boynuzu gibi ağrı sinyallerinin modülasyon ve transmisyonuna hizmet eden nöroanatomik bölgelerde bulunurlar (101). Bu bulgular kanabinoidlerin ağrı sinyalizasyonunda merkezi sinir sisteminin modülasyonunda kilit rol oynadığını göstermektedir.



### **Kanabinoid Reseptör Tipleri**

Kanabinoid reseptörlerinin üç alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> ve GPR<sub>55</sub> olarak adlandırılır. CB<sub>1</sub> daha fazla beyinde (102,103), CB<sub>2</sub> dalak, tonsiller, monositler, B ve T hücreleri (104,105) gibi bağışıklık sistemi dokularında ve az miktarda merkezi sinir sistemi nöronlarında bulunur (102,103). GPR<sub>55</sub> ise merkezi sinir sisteminde, ince barsak, adrenal bez seviyesinde fazla miktarda ifade edilir (106). Patolojik ağrı bölgelerinde, CB<sub>2</sub> haberci RNA (mRNA), aktive olmuş mikroglia ve aynı zamanda lumbar dorsal boynuzda da saptanmıştır (107). CB<sub>1</sub> Gi/o proteinleri vasıtasıyla adenil siklazla çift zincir yapmaktadır (6,108). Bu reseptörlerin aktivasyonu N- ve P/Q-tip kalsiyum kanallarını (109) ve aktive olmuş düzenleyici potasyum (110) ile potasyum A kanallarını (111) engeller. CB<sub>2</sub> reseptörü de adenil siklazla çift zincir ile bağlanır fakat kalsiyum kanallarıyla etkileşimi yoktur (108). Bu transdüksiyon aşamaları, CB<sub>1</sub>'in aktivasyonunun, nöronal uyarılabilirliğinde azalmaya ve kalsiyum ile potasyum kanallarının modüle olarak nörotransmitter madde salınımında düşüşe yol açtığı konusunda fikir vermektedir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan son çalışmalarda sistemik ve arka ayaklarının pençe kısımlarına lokal olarak CB<sub>2</sub> agonistleri uygulanmıştır. Bu çalışmalarda, spinal ve periferel seviyede meydana gelen akut ve kronik ağrının iletim aşamasının modülasyonunda CB<sub>1</sub> reseptör aktivasyonunun rolünün daha fazla olduğu (112,113), doku hasarı (114,115) ve sinir hasarına bağlı (116) akut ağrının modülasyonunda periferel CB<sub>1</sub> ve CB<sub>2</sub> reseptörlerinin rolünün olduğu gösterilmiştir.

**Endojen kanabinoidler:** Beyinden izole edilen endokanabinoidler; anandamid, 2-Araşidonil Gliserol (2-AG), noladineter, virodamin ve *N*-araşidonildopamin'dir. Diğer endojen kanabinerjik maddeler yağ asitleri türevidirler. Bunlar; oleamid, palmitoletanolamid ve araşidonil aminoasit ailesidir. Bu maddelerin kanabinoid reseptörlerine karşı duyarlılığı azdır. Fakat endokanabinoidlerin reseptörle etkileşimini kolaylaştırdıkları görülmektedir.

**Ekzojen kanabinoidler:** CB<sub>1</sub> seçici reseptör agonistleri ve rekabetçi antagonistleri üzerine yapılan araştırmalar ekzojen kanabinoidler adı verilen farmakolojik ajanların doğuşuna sebep olmuştur (117). Bu gelişme ile ortaya çıkan ekzojen kanabinoidler sinir sistemindeki biyolojik fonksiyonlarının keşfi için önemli bir araçtır. SR141716A (rimonabant) beyin kanabinoid reseptörlerine yüksek duyarlılık gösterir ( $K_d=0.23\text{nM}$ ) (117). Fakat göstergeler CB<sub>2</sub> reseptörleri için göz ardı edilebilir derecede düşük duyarlılığa işaret

etmektedir ( $K_i$  [ $CB_1$  ve  $CB_2$ ] = 5.6 nM > 1  $\mu$ M) (118). Yüksek konsantrasyonda rimonabant uygulamasının vanilloid TRPV1 (önceden VR1) reseptörünü inhibe ettiği gösterilmiştir. AM251 vanilloid aktivitesi olmayan, selektif, rekabetçi  $CB_1$  antagonistidir ( $K_i$  [ $CB_1$  ve  $CB_2$ ] = 7,5 nM > 2  $\mu$ M) (119). Güçlü kanabinoid agonistleri CP55940 ( $CB_1$  ve  $CB_2$  de  $K_i$  = 0.6 nM), HU210 ( $K_i$  [ $CB_1$   $CB_2$ ] = 0.73 ve 0.22 nM), ve WIN 55,212-2 ( $K_i$  [ $CB_1$   $CB_2$ ] = 1.9 ve 0.3 nM)  $CB_1$  ve  $CB_2$  ye yüksek derecede ilgi gösterir. Bu kanabinoid agonistlerinin etki oranları klasik bir kanabinoid olan  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC) ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Seçici rekabetçi antagonistler ve yüksek duyarlıklı agonistlerin her ikisi de sinir sisteminde endokanabinoidlerin etki bölgeleri üzerinden ve ağrı sinyalizasyonunda kullanılan kanabinoidler olarak tanımlanmıştır.

Metabolik yıkım enzimleri kanabinoid ajanların etki süresini ve etki miktarını belirler. Kanabinoid yıkımını gerçekleştirdiği saptanan enzimler, FAAH (“Fatty Acide Amide Hydrolase”), asetil-kolinesteraz, butiril-kolinesteraz ve (“Monoglyceride Lipase”) MGL’dir. Bu fizyolojik ajanlar kanabinoidlerin membran taşıyıcılarının konsantrasyonlarını azaltarak ya da direk olarak kanabinoid ajanın yıkımını sağlayarak etki gösterirler. Ancak son çalışmalarla kanabinoidlerin enzimatik yıkımını sağlayan bu iki ajan üzerinde etkili farmakolojik ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak; URB597 (120): FAAH inhibitörü, fakat asetil-kolinesteraz, butiril-kolinesteraz ve MGL üzerinde etkisiz ve anandamid membran taşıyıcı konsantrasyonunu 300  $\mu$ M’a yükseltir; URB602 (121) ve URB754 (122) MGL üzerinde inhibitör rolü vardır, anandamid membran taşıyıcısı seviyeleri, FAAH aktivitesi, 2-AG lipaz gibi lipolitik aktivite gösteren enzimler üzerinde ve [ $^3$ H]-WIN 55,212-2 ajanının  $CB_1$  ve  $CB_2$  reseptörlerine bağlanması üzerinde etkili değildir, ayrıca rekabetçi bir ajan olmadığı bildirilmiştir.

Yukarıda anlatmış olduğumuz ekzojen kanabinoidler son dönem literatür bilgilerinde en sık rastlanan sentetik kanabinoid türevleridir. Bu farmakolojik ajanların dışında tanımlanmış ve hali hazırda üzerindeki çalışmalar devam etmekte olan çeşitli sentetik kanabinoid türevleri mevcuttur.

### **Ekzojen Kanabinoidlerin Antinosiseptif Etkileri**

Prelinik davranış çalışmalarında zararlı uyarının farklı tipleri kullanılır (örn; termal, mekanik ve kimyasal) (113). Bu prelinik uygulamalarda etkin şekilde ağrı iletimini sağlayan kanabinoidler saptanmıştır. 1899’da Dixon, esrar içirilen köpeklere yaptığı deneylerde iğne batırılması sonucunda oluşan refleks cevabın ortadan kalktığını saptamıştır (123). Bicher ve

Mechoulam (124) ve Kosersky ve ark. (125) yaptıkları çalışmalarda kanabinoid uygulamasının sinir hasarına bağlı, inflamatuvar ve akut zararlı uyaran sonucunda oluşan ağrılara karşı gelişen davranışsal cevabı güçlü şekilde baskılayabildiğini göstermişlerdir. Kanabinoid türevlerinin uygulanmasıyla ağrı iletiminde gelişen engellemenin gücü ve yeterliliği morfinle karşılaştırılabilecek düzeydedir (126,127). Ancak, kanabinoid kullanımı sonucunda katapleksi ve hareketsizlik gibi, temel motor aktivitelerde kanabinoidle bağlı olarak gelişen eksiklikler görülmektedir (128). Kanabinoidlerin antinosiseptif etkileri üzerine yapılan son çalışmaların çoğunda, kanabinoidlere bağlı motor cevaptaki değişimde katapleksi ve hareketsizlik hali gibi davranışsal durumlar kullanılarak yapılan ölçümlerle değerlendirildiği ve bu sınırlamalarla dengenin sağlandığı üzerinde durulur. Fakat ağrı iletiminde iletilen bilginin işlenmesinde kanabinoidlerin bir baskı unsuru oluşturduğunun söylenebilmesi için davranışsal çalışmalar tek başına yetersiz gözükmemektedir. Literatürdeki ayırteci çalışmalarda kanabinoidlerin nosiseptif bilgi taşınmasını baskıladığı keşfedilmiştir. Fakat endokanabinoid ağrı modülasyon mekanizmasında uyarım üzerine tartışmalar halen devam etmektedir.

Günümüzde kanabinoidlerin sistematik uygulamasında, akut ve kronik hayvan modellerinde kanabinoidlerin antinosiseptif etkisinden faydalanılarak çok sayıda hayvan deneyi gerçekleştirilmektedir. Antinosiseptif etkileri saptanmış olan doğal, sentetik ve ekzojen şekilde uygulanan endokanabinoidlerin CB<sub>1</sub> aktivitesinde genetik ve farmakolojik bozukluğa sebep olan etkileri engellemesi, kanabinoidlerin ağrı duyarlılığının modülasyonunda fizyolojik bir rolü olduğu iddiasını güçlendirmiştir. Nitekim bu yaklaşım, kısıtlayıcı yetersizlikleri de içerir; kanabinoidlerin etki bölgelerinin saptanmasında yetersiz ve ağrı modülasyonu ile ilişkili endokanabinoidlerin tanımlanmasında başarısızdır. İddianın yetersiz kaldığı ilk noktada birkaç önemli çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda ağrı iletim sinyallerinin düzenlenmesi ve işlenmesiyle ilişkili olan özgül beyin bölgelerine kanabinoidlerin mikroiinjeksiyonu kullanılmıştır. İkinci kısıtlayıcı noktada, endojen mediyatörlerin sayısal olarak ölçümü ve tanımlanması direkt şekilde, mikrodiyaliz ve sıvı/gaz kromatografi kütle spektrometre; ve indirekt şekilde, endokanabinoidlerin gerilimi ve parçalanmasını sağlayarak düzenleme gerçekleştiren farmakolojik ajanların bölgesel uygulanması şeklinde gösterilmiştir.

### **Ağrı İletiminde Kanabinoidlerin Engelleici Rolü**

Elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalar tarafından kanabinoidlerin in-vivo ağrı iletimini baskıladığını kanıtlanmıştır (129,130). Walker'ın laboratuvarında omurilik ve

talamusta bulunan ve ağrı iletiminde rol alan nöronlarda zararlı ağrı uyaranlarına bağlı olarak başlayan nöronal aktivitenin kanabinoidler tarafından baskılandığı saptanmıştır (131-135). Kanabinoidler bu etkilerini kanabinoid reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. Ağrı iletimini sağlayan nöronlardaki bu baskılamının ağrılı uyaranların çeşitli tiplerinde (mekanik, termal, kimyasal) gerçekleştiği saptanmıştır (131,133,134). Kanabinoidler, normal, inflame olmuş ve sinir hasarı olan sıçanlarda omurilik dorsal boynuz nöronlarında C-lifinden gelen cevapları da engellerler (129,130,136,137). Kanabinoidler, çeşitli hayvan kronik ağrı modellerinde nöronal aktivasyonu idame ettiren bir nörokimyasal işaret olan omurilik Fos proteini ekspresyonunu CB<sub>1</sub> ve CB<sub>2</sub> seçici mekanizmalar ile engeller (138). Çoğu elektrofizyolojik çalışmalar dorsal boynuz seviyesinde ağrı iletimini sağlayan özel hücrelere ve geniş dinamik alana odaklanmıştır ve kanabinoidlerin nosiseptif bilgi taşınımını engellediği yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. Ağrının kontrolünde azalmayı kapsayan beyin kabuğu nöronlarında elektrofizyolojik çalışmalar, ağrının düzenlenmesinde kanabinoidlerin rolünü öngörür.

### **Ağrının Kanabinoid ile Modülasyonunda Supraspinal Bölgeler**

Termal uyarana cevap olarak gelişen akut çekme refleksi üzerine yapılan çalışmalarda ortaya konulan ilk bulgular kanabinoidlerin supraspinal alanlardaki antinosiseptif etkisini ortaya koymuştur.  $\Delta^9$ -THC'ün "tail-flick" (bundan sonraki kısımlarda "kuyruk çırpma" olarak anılacaktır) testindeki antinosiseptif etkileri spinal sinirlerin kesilmesinin ardından azalmıştır. Bu yöntemle kanabinoidlerin supraspinal bölgede antinosiseptif etkisinin varlığına dair indirek bir yolla önemli bir kanıt elde edilmiştir. Benzer şekilde elektrofizyolojik çalışmalarda (134) spinal sinirlerin kesilmesini takiben spinal nosiseptif nöronlarda oluşan ağrı hasarı uyaranlarının kanabinoidlerin sistemik yoldan uygulanmasıyla baskılandığı ileri sürülmüştür. Kanabinoidlerin supraspinal bölgelerde analjezik etkisinin olduğuna dair direk kanıt, WIN 55,212-2, CP55940 ve  $\Delta^9$ -THC gibi ağrı iletiminin kesilmesine sebep olan kanabinoidlerin intraventriküler uygulanmasıyla elde edilen bulgulara dayanılarak elde edilmiştir (139,140). Bu birbiriyle örtüşen davranışsal çalışmalar, WIN 55,212-2'nin de omurilik dorsal boynuzda kaydedilmiş ve geniş-dinamik alanda zararlı uyarana bağlı olarak oluşan cevabı engellediğini ortaya koyar (134). Otoradyografik metotlar kullanıldığı ve [<sup>3</sup>H]WIN 55,212-2 intraventriküler enjeksiyonu yapılan çalışmalarda radyoaktif olarak işaretlenen bu ajanın beynin periventriküler alanına yerleştiği doğrulanmıştır. Bu çalışmalar beynin periventriküler

yapısının kanabinoide bağılı ağrı modülasyonunda önemli bir rolünün olduğunun altını çizmişlerdir.

Kanabinoid agonistlerinin çeşitli beyin kabuğu alanlarına spesifik alan enjeksiyonuyla zerk edilmesi yöntemi kanabinoidlerin antinosiseptif işlevinin supraspinal alanlarda tanımlanmasında kullanılmıştır. Kuyruk çırpma testi kullanılarak gerçekleştirilen sonraki çalışmalarda dorsalateral PAG, dorsal rafe nukleus, RVM, amigdala, talamusun lateral posteriyör ve submedius alanı, superiyör kollikus ve noradrenerjik A5 bölgesi gibi beyin bölgelerine yapılan mikroinjeksiyonlar ile bu alanların ağrı iletiminin kesilmesiyle ilişkili oldukları saptanmıştır (141,142). Lichetman ve ark. (140) tarafından posteriyör ventrolateral PAG/dorsal rafe civarına CP55940 uygulanarak gerçekleştirilen çalışmada bu bölgelerin aktif stereoizomerler olan katapleksi ve hipotermi gibi oluşan durumlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşın kaudat putamene uygulanan CP55940 sonrasında katapleksi oluştuğu fakat ağrı iletiminde engellemenin ve hipotermimin gerçekleşmediği görülmüştür. Dorsal PAG içerisine kanabinoid HU210'un mikroinjeksiyonunun sonucunda CB<sub>1</sub> reseptörü aktivitesine bağılı olarak nosifensif davranışın baskılandığı ve kaudal lateral PAG içerisinde Fos proteininde azalma olduğu görülmüştür (143). Ekzojen kanabinoidlerin dorsal PAG'ta gösterdikleri etkiler yoluyla sıçanlarda aşırı sese bağılı olarak gelişen koruyucu davranışı düzenlediği görülmüştür (144). Bu çalışmalar endokanabinoidlerin dorsal PAG üzerindeki etkileri ile vücut savunma davranışları ve ağrının düzenlenmesinde etkisinin olabileceği hipotezini desteklemektedir.

### **Uyku Beyin Kimyasına Kanabinoidlerin Etkisi**

Yavaş-dalga uykusunda olan sıçanların CB<sub>1</sub> antagonisti olan SR 141716A tarafından uyarılmasıyla elde edilen bulgular endojen kanabinoidlerin uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde anahtar role sahip olduğunu düşündürmektedir (145). Diğer bir bulgu ise endokanabinoid anandamidin uykunun başlama sürecinde oleamid etkisine aracı olarak tesir göstermesidir. Ayrıca endokanabinoidlerin uykuda solunumun düzenlenmesinde rol oynayarak uyku apnesinin gelişimini engellediği ileri sürülür (146). Son olarak sıçanlarda intraserebroventriküler olarak uygulanan *Cannabidiol (CBD)* ile aydınlık periyodunda uyanıklığın arttığı ve rafe nukleusu ile hipotalamusta c-FOS protein ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (147).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; “International Association for the Study of Pain” (IASP) Etik Komitesi kurallarına uygun olarak düzenlendi ve yerel etik kurul onayı alındıktan sonra (Ek 1) Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Birimi’nde gerçekleştirildi. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Ek 2).

### DENEKLER

Çalışmamızda, yaklaşık 200-220 gr ağırlığında, 10-12 haftalık, 40 adet *wistar albino* sıçan kullanıldı. Deneyimizde kullanılan sıçanlar, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Birimi’nden temin edildi ve daha sonra tüm deneyler aşamaları boyunca yine aynı birimde, standart koşullar ( $23\pm 2$  °C oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritim) altında barındırıldı.

Her grupta 10 hayvan olmak üzere toplam 4 grup (Grup1 / REM yoksunluğu+plasebo kontrol, Grup2 / REM yoksunluğu+WIN 55 (1 mg/kg), Grup3 / REM yoksunluğu+WIN 55 (3 mg/kg), Grup4 / REM yoksunluğu+WIN 55 (10 mg/kg) altında toplanan hayvanlar önceden belirlediğimiz numaralandırma yöntemiyle numaralandırılarak kafeslere dağıtıldı. Tüm hayvanların “hot-plate” (bundan sonraki kısımlarda “sıcak levha” olarak anılacaktır) ile ağrı eşiği ölçümleri yapıldı. Ardından tüm gruplarda yer alan hayvanlarda çok platformlu modifiye saksı yöntemiyle REM uyku yoksunluğu oluşturuldu. Daha sonra 1. grupta yer alan hayvanlara DMSO %50 ve 2. gruba 1 mg/kg, 3. gruba 3 mg/kg, 4. gruba 10 mg/kg WIN 55,212-2 injeksiyonu ip (*intraperitoneal*) yoldan (5mL/kg) uygulandı. İlaç uygulamasından 60 dk sonra sıcak yüzey ile tüm hayvanlarda ağrı eşiği ölçümleri yapıldı. Deney süresince

hayvanlar özel kafeslerde tutularak, beslenmeleri için standart yem ve musluk suyu *ad libitum* olarak verildi.

## **DENEY DÜZENİ**

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, deney prosedürüne dâhil edilen sıçanların öncelikle ağırlık ve ağrı eşiği ölçümleri (sıcak yüzey ağrı eşiği ölçüm cihazı ile) gerçekleştirildi ve veriler kaydedildi. Hayvanların kuyrukları önceden belirlemiş olduğumuz renkli numaralandırma sistemine uygun şekilde boyandı. Ardından bütün hayvanlar içinde modifiye platformların bulunduğu ve belirli seviyeye kadar suyla dolu olan kafeslere (modifiye saksı modeli) yerleştirildi.

Deney hayvanlarının tümü REM uyku yoksunluğuna sokulmuştur. Bu hayvanlar gruplandırılırken; 1 adet plasebo-kontrol grubu ve 3 adet ilaç grubu olarak ve her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde toplam dört grup altında toplandı: **(1) PLASEBO GRUBU:** REM yoksunluğu + Plasebo (%50 DMSO) (n=10); **(2) WIN1 GRUBU:** REM yoksunluğu + 1 mg/kg WIN 55 (n=10); **(3) WIN3 GRUBU:** REM yoksunluğu + 3 mg/kg WIN 55 (n=10); **(4) WIN10 GRUBU:** REM yoksunluğu + 10 mg/kg WIN 55 (n=10).

Hayvan deneyleri etik kuralları gereği; deney prosedürü süresince %15'ten fazla ağırlık kaybına uğrayan deney hayvanının deney prosedüründen çıkarılması gerekliliğinden, günde 1 kez ve 1 saat süreyle bütün gruplarda yer alan hayvanların ağırlık ölçümleri yapıldı.

### **PLASEBO GRUBU: REM yoksunluğu+Plasebo (%50 DMSO) Kontrol (n=10)**

Modifiye saksı modeli ile REM uykusu yoksunluğuna sokulan hayvanlara (10 adet) 96 saatin sonunda ilaç uygulaması gerçekleştirildi (%50'lik DMSO 5 mL/kg ip), bunu takiben 60 dk sonra ağrı eşiği ölçümleri yapıldı.

### **WIN1 GRUBU: REM yoksunluğu+WIN 55 (1mg/kg) (n=10)**

Modifiye saksı modeli ile REM uykusu yoksunluğuna sokulan hayvanlara (10 adet) 96 saatin sonunda ilaç uygulaması gerçekleştirildi (1 mg/kg dozunda 5 mL/kg WIN 55 ip), bunu takiben 60 dk sonra ağrı eşiği ölçümleri yapıldı.

### **WIN3 GRUBU: REM yoksunluğu+WIN 55 (3 mg/kg) (n=10)**

Modifiye saksı modeli ile REM uykusu yoksunluğuna sokulan hayvanlara (10 adet) 96 saatin sonunda ilaç uygulaması gerçekleştirildi (3 mg/kg dozunda 5 mL/kg WIN 55 ip), bunu takiben 60 dk sonra ağrı eşiği ölçümleri yapıldı.

### **WIN10 GRUBU: REM yoksunluğu+WIN 55 (10 mg/kg) (n=10)**

Modifiye saksı modeli ile REM uykusu yoksunluğuna sokulan hayvanlara (10 adet) 96 saatin sonunda ilaç uygulaması gerçekleştirildi (10 mg/kg dozunda 5 mL/kg WIN 55 ip), bunu takiben 60 dk sonra ağrı eşiği ölçümleri yapıldı.

Çalışmada sıçanların barınmasını ve beslenmesini sağlayacak özelliklere sahip, eni 36 cm, boyu 60 cm, ve derinliği 36 cm olan, şeffaf PVC (Polivinil Klorür) zelliğinde, 4 adet kafes kullanıldı. Kafeslerin üzerine sıçanların beslenebilmeleri için yem ve su konulabilecek özellikteki metal yemlikler yerleştirildi. Bu yemlikteki su ve yem miktarı her gün kontrol edilerek yenilendi. Kafeslere 1, 2, 3, 4 şeklinde numaralar verildi. İlk üç aşamada 36 adet son aşamada 4 adet sıçan olmak üzere toplamda 40 adet sıçanın yer aldığı deney prosedürü dört aşamada sonuçlandırılmıştır. İlk üç çalışmada kafeslere 5 adet platform ve her kafese kendi deney grubundan 3 adet, dördüncü çalışmada kafeslere 2 adet platform ve her kafese kendi deney grubundan 1 adet sıçan konuldu.

Grup 1, 2, 3 ve 4'e 96 saat REM uyku yoksunluğu uygulaması gerçekleştirildi. 0. saatte ve 96 saat süresince gruplara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. 96. saatin sonunda grup 1'deki sıçanlara plasebo olarak %50 DMSO, grup 2, 3 ve 4'teki hayvanlara sırasıyla 1, 3, 10 mg/kg dozunda, ip olarak WIN 55,212-2 uygulandı. İlaç uygulamasından 60 dk sonra kafes ve hayvan numaralandırma sırasına göre sıcak ölçüm cihazında (55°C±2°C) ağrı eşiği ölçümleri yapıldı.

Her denek için ölçümler 5 dk ara ile ve toplamda 3 defa yapıldı ve istatistiksel analiz işlemlerinde her hayvan için yapılan her 3 ölçümün ortalaması baz alındı. Deney prosedürü süresince hayvan kaybımız olmadı.

### **Selektif REM Uyku Yoksunluğunun Oluşturulması**

Selektif REM uyku yoksunluğu "modifiye saksı-modified flower pod" tekniği kullanılarak oluşturuldu. Bu yöntemle 6.5 cm çaplı platformdan 20 adet kullanıldı. Platformlar, içinde 2 cm yüksekliğinde su bulunan kafeslere yerleştirildi. Her kafese 5 adet platform 3 adet sıçan yerleştirildi. REM uyku yoksunluğu yapılmak istenen sıçanlar platform üzerine kaldıkları sürece ıslanmadılar. Ancak, REM uykusuna daldıklarında, kas atonisi gelişmesiyle platformun üzerinde duramayıp suyun içine düştüler. Islanan sıçanlar tekrar platformun üzerine ıktılar. Böylece düzenekte kaldıkları süre boyunca REM uykusunu uyuyamadılar, diğer uyku evrelerini fazla kayıp olmadan uyuyabildiler. Bu yöntemde, tek



saksı modeline kıyasla hayvanların sosyal yönden izolasyonu engellenerek stres faktörleri azaltılmıştır. Ayrıca kafeslere gerek 5 platform ve 3 adet sıçan, gerekse 2 adet platform 1 adet sıçan konularak immobilizasyon stresi de ortadan kaldırıldı.

Çalışma boyunca, her grup için deneyin yapıldığı ortamın sıcaklığı  $23\pm 2$  °C de tutulup ve 12 saat aydınlık-karanlık periyodu uygulanmıştır. Su ve besin açısından denekler için herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Deneklerin suları günlük olarak değiştirildi, besinleri sağlandı. Böylece stres koşuluna girmeleri önlendi.

### **İlaç Uygulaması**

Plasebo-Kontrol grubu sıçanlara, 96 saat sonunda %50 DMSO (Dimetilsülfoksit) 5 mL/kg intraperitoneal uygulandı. %50 DMSO, %99,8'lik DMSO'in izotonik solüsyon kullanılarak seyreltilmesiyle hazırlandı. İlaç uygulama gruplarındaki sıçanlara verilecek olan WIN 55,212-2 , %50 dimetilsulfoksit (DMSO) içerisinde çözdürülerek (1, 3, 10 mg/kg olarak 3 doz) solüsyon halinde hazırlanıp ve ip olarak 5 mL/kg olarak verildi.

### **Ağrı Eşiğinin Ölçülmesi**

Çalışmamızda ağrı eşiği ölçümlerinde sıcak yüzey ağrı ölçme metodu kullanıldı. İngilizcede “hot-plate” olarak adlandırılan sıcak levha ölçüm metodu ilk kez Woolfe ve McDonald (148) tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. Günümüzde bu metodun Eddy ve Leimbach (149) tarafından modifiye şekli daha sık kullanılmaktadır. Bu metotta, denekler sıcaklığı 55 °C olan pleksiglas silindirik bir yüzeye bırakıldıktan sonra arka pençelerini yaladıkları ya da sıçradıkları zamana kadar geçen sürenin ölçümü yapıldı. Doku zedelenmesini önlemek için “cut-off” değeri (“kesme” değeri) 30 saniye olarak belirlenmiş olup, bu süre içinde teste yanıt vermeyen hayvanlar cihazdan alındılar. İlaç uygulamalarından önce, farelerin bazal ağrı eşiği değerlerinin saptanması için her farede 3 ölçüm yapıldı. WIN 55,212-2 injeksiyonundan 60 dk sonra ölçüm yapılarak değerlendirildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Ağrı eşiği ölçümleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Parametrelerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Gruplar arasında ağrı eşiği ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı, ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlı değişkenlerin post-hoc analizinde Tukey testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi bakımından  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Doksanaltı saat süreyle REM uykusu yoksunluğu oluşturulurken, uykusuzluk protokolüne bağlı olarak hayvan kaybı görülmedi. Uykusuzluk süresince yapılan ağırlık ölçümlerinde çalışmadan çıkarılmayı gerektirecek kadar ağırlık değişikliği, hiçbir hayvanda görülmedi. Bu bakımdan deney protokolüne dört grubun herbirinde 10 hayvan ile başlandı ve yine 10 hayvan ile sonuçlandırıldı. İstatistik analize öncelikle her grubun kendi içinde uykusuzluk öncesi ve sonrası ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması ile başlanmıştır. REM uykusuzluğu öncesinde ve 96 saat REM uykusuzluğunun hemen ardından gerçekleştirilen WIN 55 injeksiyonunun 60 dk sonrasında yapılan ağrı eşiği ölçümlerine ait veriler Tablo 1’de verilmiştir. Tüm gruplarda 96 saat REM uykusuzluğu sonucunda ağrı eşiğinde istatistiksel bakımdan anlamlı düzeyde düşüş görülmüştür.

**Tablo 1. Sıçanlarda 96 saat REM uykusuzluğu öncesinde (0. saat) ve sonrasında (96. saat) sıcak levha (hot-plate) testi ile yapılan ağrı eşiği ölçümlerinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması**

Ağrı eşiği ölçümleri, saniye			
Deney Grupları	0. saat	96. saat	P değeri*
Plasebo	9,4±1,5	7,6±1,6	0,047
WIN1	12,0±3,3	6,5±1,6	0,007
WIN3	12,0±2,6	6,7±1,1	0,005
WIN10	11,3±3,0	10,5±4,8	0,353

\*Wilcoxon-İşaretlenmiş Sıra Testi.

**REM:** Rapid eye movements, **WIN1:** WIN 55,212-2 1 mg/kg, **WIN3:** WIN 55,212-2 3 mg/kg, **WIN10:** WIN 55,212-2 10 mg/kg.

Plasebo grubunda REM uykusuzluğunun etkisine bağlı olarak ağrı eşiğinde bir düşüş beklenmiştir. Ancak, diğer üç grupta bir kanabinoid olan WIN 55 maddesinin kullanılması ile REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljezinin ortadan kaldırılması beklenmiştir. Ancak, burada 1 mg, 3 mg ve 10 mg dozlarında uygulanan WIN 55'e rağmen ağrı eşiğinin her üç grupta da düştüğü görülmektedir. Diğer yandan 10 mg dozunda gözlenen düşüş, 1 mg ve 3 mg dozlarında gözlenen düşüşten daha az seviyede kalmış ve istatistiksel olarak anlamsız hale gelmiştir. Buradan da çalışmada kullanılan dozların, REM uykusuzluğuna bağlı hiperaljeziyi ortadan kaldırmada yetersiz kaldığı ancak 10 mg dozun etkili olduğu düşünülmüştür.

Elde edilen verilerin analizinde ikinci adım olarak dört grup arasında 0.saat ve 96.saat değerleri birbiri ile karşılaştırılmış ve bu analiz için tek değişkenli varyans analizi kullanılmıştır. Bu analize ait veriler, Tablo 2'de verilmiştir. Yapılan incelemede plasebo grubunu oluşturan sıçanlarda ortalama ağrı eşiğinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum beklenen bir sonuç değildi. Başlangıçta tüm grupların ortalama ağrı eşiklerinin birbirine benzer olması beklenmişti. Ancak, yapılan ölçümlerde istatistiksel bakımdan anlamlı fark bulunmuştur. Benzer şekilde 96 saat REM uykusuzluğu sonunda WIN 55 uygulamasının ardından yapılan ölçümlerde de dört grup arasında istatistiksel bakımdan anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2. REM uykusuzluğu öncesi ve ilaç uygulaması sonrasındaki ağrı eşiği ölçümlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması**

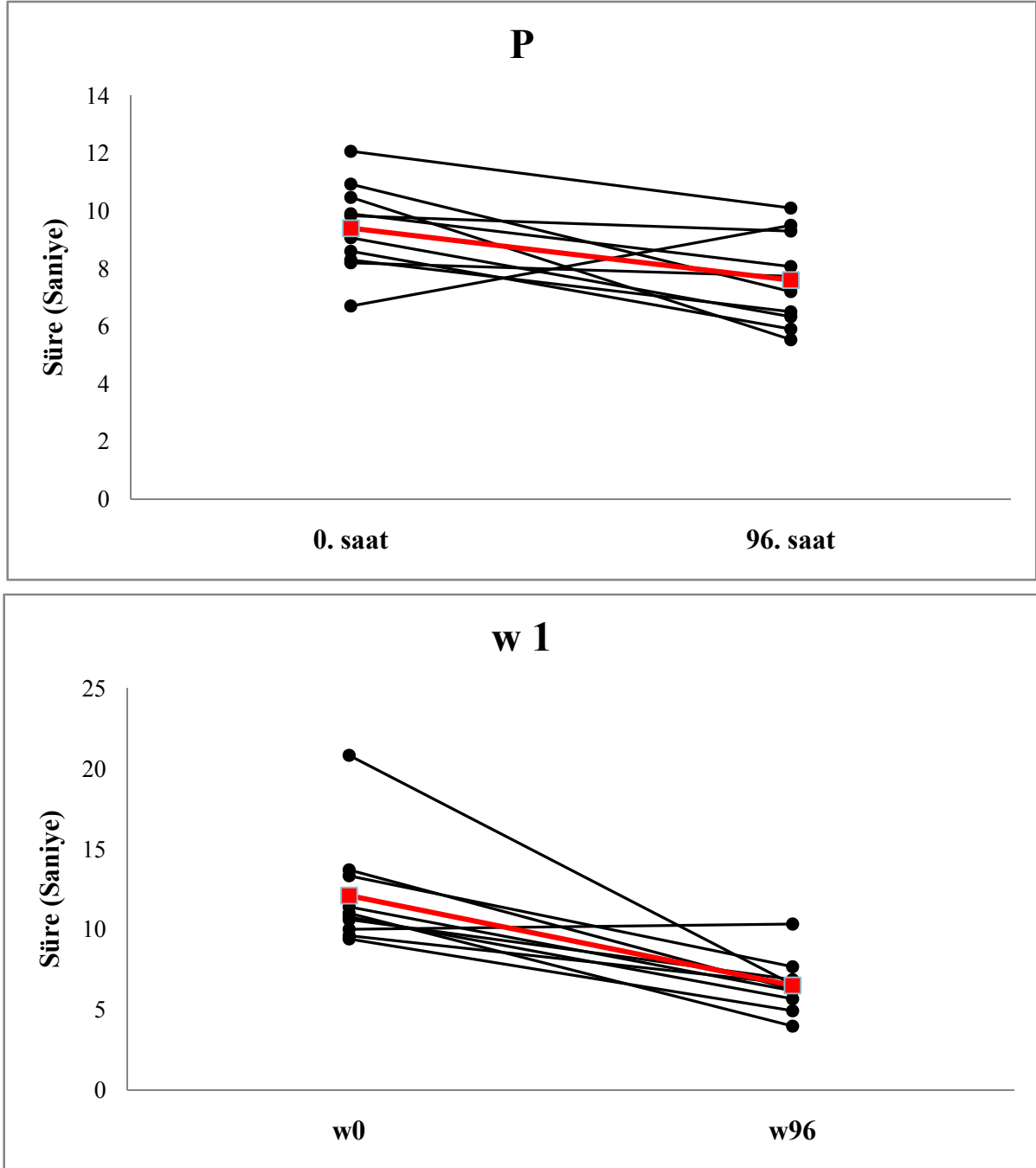
	Plasebo	WIN1	WIN2	WIN10	P değeri*
Ağrı eşiği	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	
<b>0. saat, san</b>	9,4±1,5	12,0±3,3	12,0±2,6	11,3±3,0	0,015
<b>96. saat, san</b>	7,6±1,6	6,5±1,6	6,7±1,1	10,5±4,8	0,353

\*Univariate Analysis of Variance (Tek-değişkenli varyans analizi).

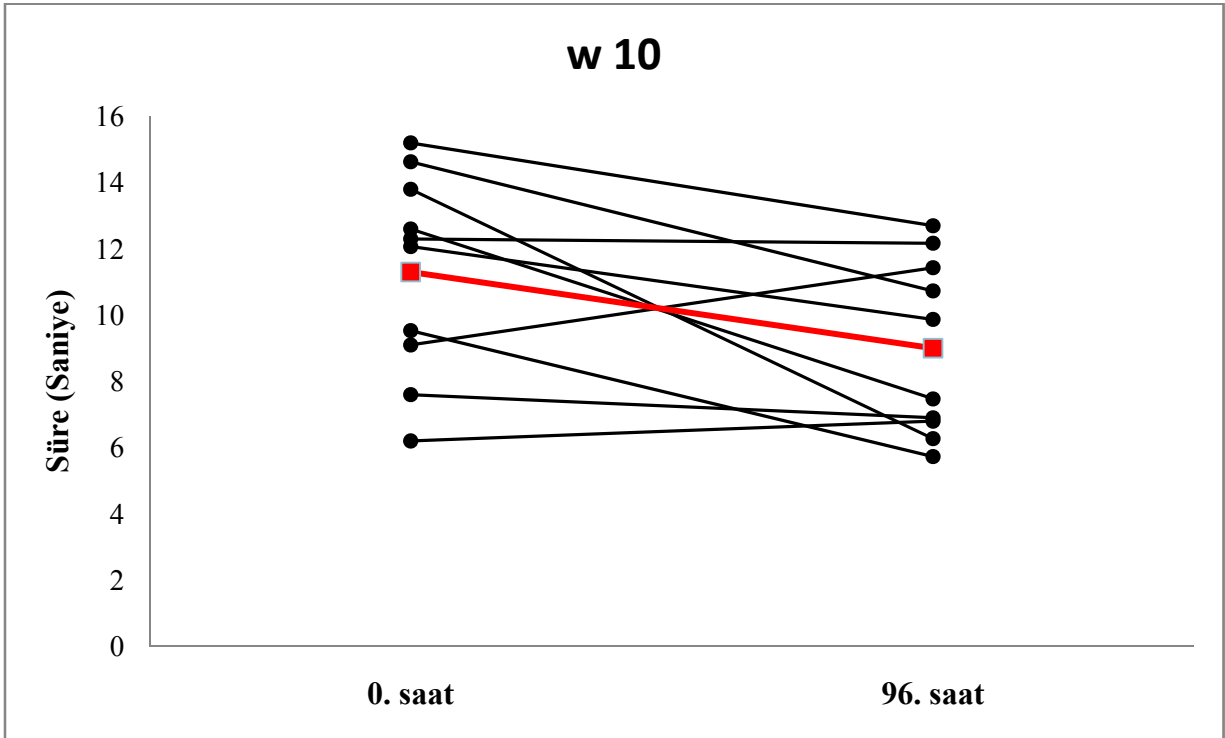
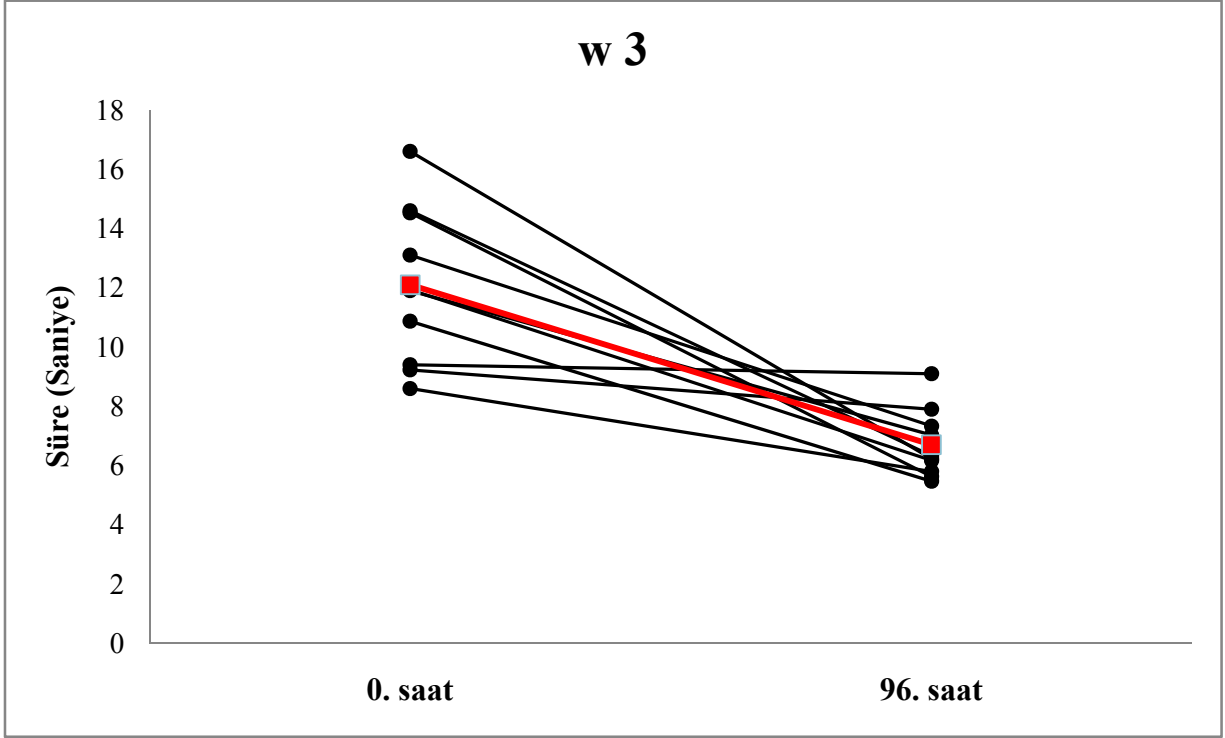
**WIN1:** WIN 55,212-2 1 mg/kg, **WIN3:** WIN 55,212-2 3 mg/kg, **WIN10:** WIN 55,212-2 10 mg/kg.

Bu aşamada, grupların başlangıçta ortalama ağrı eşiği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıktığı için, grupların karşılaştırılmasında 0.saatten 96.saate kadar değişim oranlarının karşılaştırılmasına karar verilerek 0.saatte gözlenen farkın etkisi ortadan kaldırılmaya çalışıldı. Her bir deney grubunda deney protokolü süresince yapılan ölçümlerde ağrı eşiği değişimleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Plasebo grubunda 10 hayvanın 9'unda REM

uykusuzluğu ağrı eşiğinde düşüğe yol açarken 1 hayvanda tam tersi gözlenmiş ve ağrı eşiğinde yükselme görülmüştür.

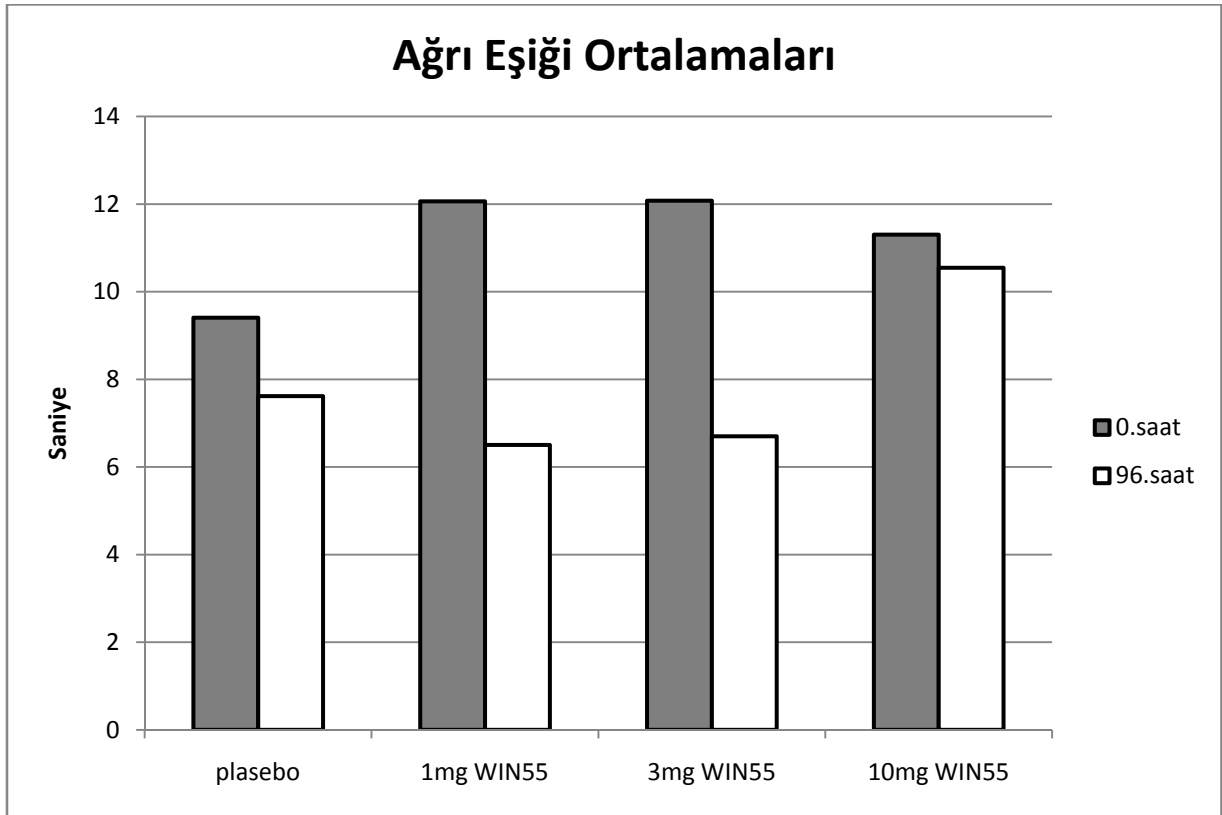


Şekil 4. Dört deney grubunda REM uykusuzluğu süresince ölçümü yapılan ağrı eşiği değişimleri. Üst panelde, plasebo grubundaki tüm hayvanlarda ölçülen ağrı eşiği değişimleri verilirken alt panelde 1 mg WIN 55 verilen grubun ağrı eşiği ölçümlerindeki değişim verilmiştir. Kırmızı çizgiler, ortalama değişimi göstermektedir.

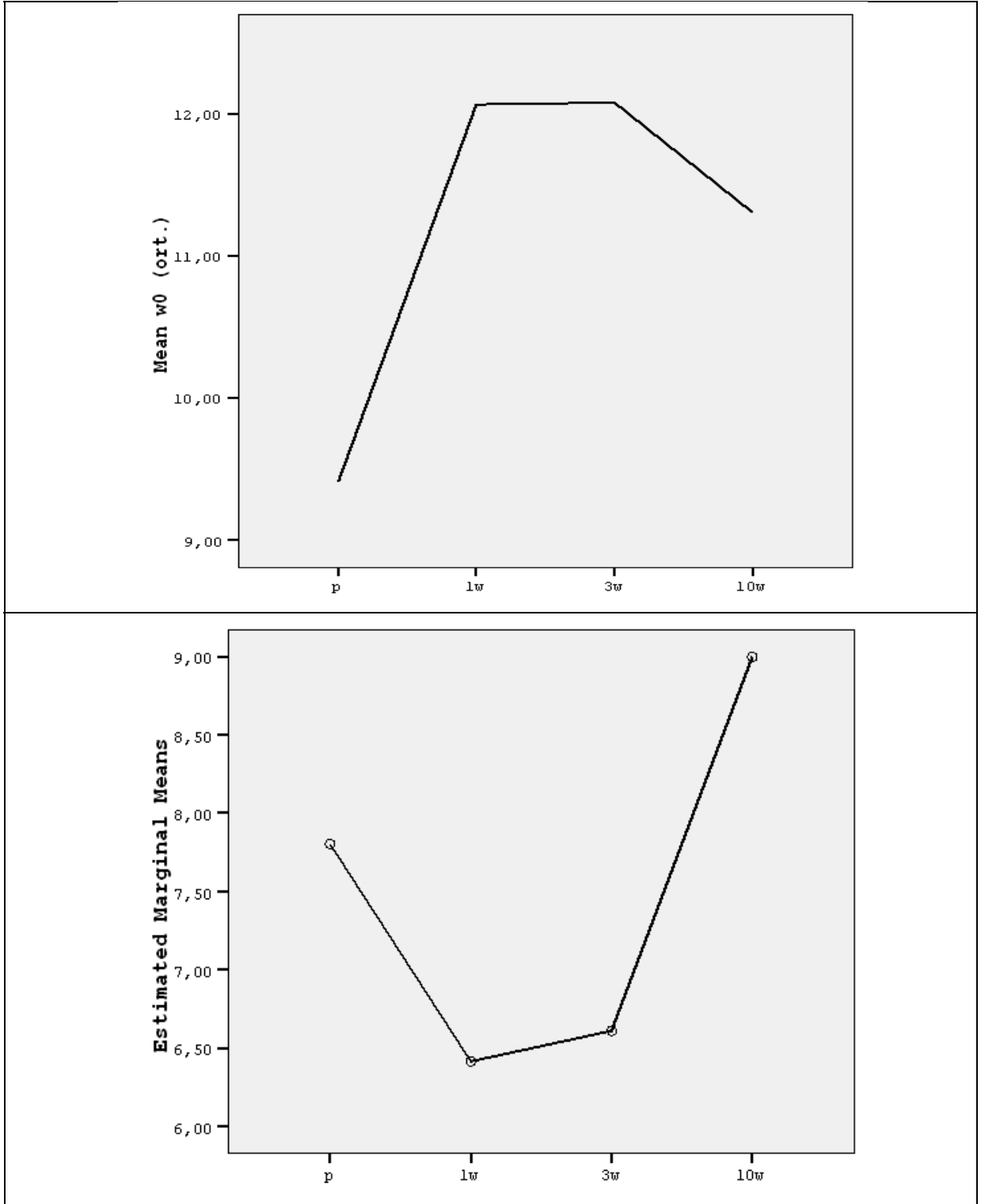


Şekil 4 (devam). Dört deney grubunda REM uykusuzluğu süresince ölçümü yapılan ağrı eşiği değişimleri. Üst panelde, 3 mg WIN 55 verilen gruptaki tüm hayvanlarda ölçülen ağrı eşiği değişimleri verilirken alt panelde 10 mg WIN 55 verilen grupta ağrı eşiği ölçümlerinde görülen değişim verilmiştir. Kırmızı çizgiler, ortalama değişimi göstermektedir.

WIN1 grubunda plasebo grubu gibi 1 hayvanda ağrı eşiği yükselmiş, 9 hayvanda ise ağrı eşiği düşmüştür. WIN3 grubunda 10 hayvanın tümünde ağrı eşiği düşmüştür. WIN10 grubunda ise 3 hayvanda ağrı eşiği yükselmiş ve 7 hayvanda ise düşmüştür. Bu bulgulara topluca bakıldığında REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljezi üzerine WIN 55 adlı kanabinoid maddenin etkili olma dozunun 10 mg ve üzerinde başladığı düşünülebilir. Çalışmada logaritmik artışla giden üç ayrı doz uygulaması yapıldı. Bu dozlar belirlenirken daha önceki çalışmalarda uygulanan nöropatik ağrı gibi diğer ağrı modellerinde etkili olduğu gösterilmiş dozlar seçildi. Bu bakımdan, REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljezinin farklı mekanizmalarla oluştuğu ve bu nedenle aynı kanabinoid maddenin etkili olmadığı ya da benzer mekanizmalarla meydana gelmekle birlikte daha baskın bir hiperaljeziye yol açtığı ve bu nedenle etkinin ortadan kaldırılabilmesi için daha yüksek dozların gerektiği düşünülebilir. Şekil 4'te verilen her bir hayvanda görülen değişimlerin, grup ortalaması ile özet biçimde ifadesi şekil 5'te verilmiştir. Şekil 5'te de görüldüğü gibi 1 mg ve 3 mg WIN 55 verilen gruplarda plasebo grubuna göre ağrı eşiğinde daha büyük bir düşüş görülmektedir. Bu durum, WIN 55'in ağrı algılamayı azaltmak yerine aksine arttırdığı yönünde değerlendirilebilir.



**Şekil 5. Deney gruplarında REM uykusuzluk döneminin 0. saat ve 96. saatlerinde yapılan ağrı eşiği ölçümlerinin grup ortalamaları ile gösterilmesi**



Şekil 6. Deney gruplarına göre 0. saat (üst panel) ve 96. saatte (alt panel) ortalama değişim

Her bir deney grubunun 0. saat ve 96. saat ağrı eşiği ölçümleri arasındaki değişimler incelendiğinde WIN1 ve WIN3 gruplarında daha belirgin bir azalma görülürken, plasebo ve WIN10 gruplarında ise önceki iki gruba göre daha hafif bir azalma görülmektedir. Bu sonuçlar çalışma başında beklendiği şekilde bulunmamıştır. WIN 55 adlı kanabinoid maddenin REM uykusuzluğunun meydana getirdiği hiperaljezi üzerine düzeltici etkisi olsaydı bu durumda üç farklı doz grubunda da uykusuzluk sonrasında daha düşük düzeyde bir değişim beklenmeliydi. Diğer bir deyişle, WIN 55 uygulaması ile hiperaljezi düzeyinde azalma olmalıydı. Daha sonra bu üç grup arasında ağrı eşiğini yükseltme bakımından bir doz-yanıt ilişkisinin var olup-olmadığı incelenebilirdi. Ancak, mevcut durumda böyle bir doz-yanıt ilişkisinden söz etmek mümkün değildir (Şekil 6).



## TARTIŞMA

İnsanların yaklaşık beşte biri kronik ağrıdan yakınmaktadır. Kronik ağrısı olan hastaların da üçte ikisi uykularının kötü olduğunu bildirmektedir. Ağrı algısının beyinde bir uyanıklık reaksiyonu oluşturarak uykuya dalmayı zorlaştıracağı ya da daldıktan sonra uykunun sürdürülmesini zorlaştıracağı düşünülebilir. Ancak, bu basit bakış açısının dışında ağrı duyusunun işlenmesi ve algılanması ile uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde bazı ortak nöron devreleri ya da beyin anatomik bölgeleri yer alabilir. Bunun sonucu olarak da beyindeki ortak bir nörobiyolojik işlev bozukluğu, hem ağrı hem de uyku fizyolojisinin bozulmasına yol açabilir. Uyku ve ağrı etkileşiminin araştırılmasında önemli bir zorluk, hem uykunun hem de ağrının homojen ve tek tip süreçler olmamasından kaynaklanmaktadır. Uyku, kendi içinde birbirinden çok farklı elektrofizyolojik ve biyokimyasal özellikler gösteren alt evrelere ayrılmaktadır. Bu bakımdan ağrı ile ilişkileri incelerken REM uykusu ile non-REM uykusu ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Diğer yandan ağrı da birbirinden farklı özellikler gösteren alt tiplere ayrılmaktadır. Hangi ağrı tipinin hangi uyku evresi ile etkileşimi olduğu ve bu etkileşimin nasıl gerçekleştiği konularında az sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada sıçanlarda gerçekleştirilen 96 saat REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljezi üzerine WIN 55 isimli kanabinoid maddenin 3 farklı dozunun etkilerini inceledik. WIN 55'in 1 mg/kg ve 3 mg/kg dozları REM uykusuzluğu nedeniyle düşen ağrı eşiğinde yükselme meydana getirmezken, 10 mg/kg dozda anlamlı düzeyde yükselme görüldü ve ağrı eşiği, uykusuzluk öncesi değerlerine yaklaştı. WIN 55 daha önce çeşitli ağrı modellerinde kullanılmasına rağmen REM uykusuzluğu hiperaljezi modelinde ilk defa bu çalışma ile kullanılmıştır. Literatürde, bizim çalışmamızda tercih ettiğimiz dozların etkinliği farelerde kuyruk çırpma testinde (150) ve diabetik sıçanlarda taktıl allodini modelinde (151)

gösterilmiştir. Bir başka çalışmada WIN 55 10 mg/kg dozda uygulandığında “Carrageenan” ile uyandırılan derin doku hiperaljesisini tamamen ortadan kaldırırken, 30 mg/kg dozda verilmesine rağmen tümör-kaynaklı hiperaljeziyi sadece %50 civarında azaltabilmiştir (152). Bu çalışmalar farklı ağrı modellerinde fizyopatolojinin farklı olabileceğini ve aynı maddenin ağrıyı azaltma düzeyinin farklı kuvvette gerçekleşeceğini düşündürmektedir. Kullandığımız dozlar bir doz-yanıt eğrisi elde etmemizi sağlamadı. Ancak, bu çalışma sayesinde REM uykusuzluğu nedeniyle oluşan hiperaljezide etkin WIN 55 dozlarının 10 mg/kg üzerinde olduğunu söyleyebilmek mümkündür.

Uyku yoksunluğunun ağrı süreçleri üzerine etkileri hayvan deneylerinde 1970’li yılların ikinci yarısından itibaren çalışılmaya başlanmıştır. REM uyku yoksunluğunun nosiseptif duyarlılık üzerine etkisini sıçanlarda çalışan ilk araştırmacı Hicks (153)’tir. Hicks ve ark. (153)’ün yaptığı ilk çalışmada elektriksel uyarıya karşı kuyruk çırpma yanıtı daha kısa sürede gerçekleşmiş, ağrı eşiği düşmüştür. Aynı grubun sonraki çalışmalarında da 4 gün süreyle yapılan REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljelinin uykusuzluk protokolü sonlandırılmasından sonra 96 saat kadar sürdüğü gösterilmiştir (154). Bu ilk çalışmalardan sonra REM uykusu ile opiyoiderjik aktivite arasındaki ilişki araştırılmış ve sıçanlara fosforamidon (bir enkefalinaz inhibitörü), morfin ya da soğuk suda yüzme uygulanmış ve her üç uygulamanın da analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (155). Çalışmanın devamında 96 saat süreyle REM uykusuzluğuna bağlı olarak fosforamidon, morfin ya da soğuk su uygulamasının oluşturduğu antinosiseptif etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (156). Ukponmwan ve ark. (155,156)’nın yaptığı çalışmalar REM uyku yoksunluğunun opiyoiderjik ve monoaminerjik mekanizmaları etkileyerek ağrı-inhibe edici süreçleri etkilediğini düşündürmektedir.

Önen ve ark. (100), sıçanlarda mekanik ağırlı uyarana karşı vokalizasyon eşiğini ölçmüş ve REM uyku yoksunluğunun ikinci gününden itibaren eşiğin düştüğünü göstermişlerdir. Aynı grubun takibeden çalışmalarında REM uyku yoksunluğunun Wistar sıçanlarda mekanik, termal ve elektriksel uyarılara karşı nosiseptif duyarlılığı arttırdığı ancak formalin ile yapılan kimyasal uyarıya karşı ise yanıtı değiştirmedeği gösterilmiştir (50). Tüm bu deneysel hayvan çalışmaları REM uyku yoksunluğunun ağrı algılama düzeyini arttırdığını ve bir çeşit hiperaljezi oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, endojen veya ekzojen opiyoidlerin oluşturduğu analjezik etkinin de REM uykusuzluğu ile engellendiği görülmektedir. Çalışmamızda, ilk defa kanabinoid sisteminin de REM uykusuzluğuna bağlı hiperaljezide bir rolü olduğu yönünde bulgular elde ettik.

REM uyku yoksunluğunun hangi mekanizmalarla ağrı eşiğini düşürdüğü, oldukça karmaşık görünmektedir. Ancak, çeşitli hipotezler ileri sürülebilir. REM uykusu uyumayan hayvanlarda endojen opiyoid reseptör aktivite düzeyi azalıyor olabilir. Gerçekten de REM uyku yoksunluğu, mü ve delta reseptör bağlanmasını azaltmakta ve enkefalinaz inhibisyonu ile sağlanan antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırmaktadır (155,157). Hem REM uykusu hem de ağrı algısı kolinerjik sistem aracılığı ile gerçekleştiği için kolinerjik iletimde meydana gelen değişimler, diğer bir açıklamayı oluşturabilir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kolinomimetik maddelerin intratekal uygulaması ile antinosiseptif etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kolinerjik agonistlerin doğrudan beyinsapına uygulanması, opiyoid-dışı analjezik etki oluşturmuştur (100). Diğer yandan kolinerjik sistem ve asetilkolin REM uykusunun kontrolünde de önemli rol oynamaktadır. REM uyku yoksunluğunun sıçanlarda kolinerjik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (158). Medial pontin retiküler formasyona karbakol, betanekol veya neostigmin gibi maddelerin uygulanması da REM uykuyu tetiklemekte ve miktarını arttırmaktadır (159). Son olarak seratonin de hem REM uyku hem de ağrı kontrolünde önemli bir nörotransmitter maddedir. Dorsal rafe çekirdeği beyindeki en büyük seratonerjik nöron havuzunu oluşturmaktadır ve bu nöronlar en yüksek ateşleme düzeyini uyanıklıkta gösterirken, non-REM uykuda ateşleme düzeyi azalmakta, REM uyku süresince ise tamamen kaybolmaktadır. REM uyku yoksunluğu sıçan beyinde seratonin metabolizmasını artırır (160). Seratonin doğrudan merkez sinir sistemine injekte edildiğinde analjezik etkiler göstermektedir (100). Bu bulgular da artmış seratonin metabolizması sonucu seratonin azalmasının REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kısmen rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kanabinoidlerin ağrı iletimi üzerinde ne gibi etkilerde bulunduğu konusu son dönemde araştırmacılar için ilgi çekici bir alan olmuştur. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarda (131,161-163) kanabinoidlerin merkez sinir sisteminin nosiseptif eşiğinin yükselmesini sağlayan bölgelerinde etki gösterebileceği fikri öne sürülmüştür. Ayrıca, Richardson ve ark. (163) yaptıkları çalışmada, spinal CB<sub>1</sub> reseptör aktivasyonunun, kapsaisine duyarlı primer aferent nosiseptif sinir liflerinin terminal uçlarından nöropeptid salınımını inhibe ettiğini ve böylece antihiperalezik etkiye yol açtığını saptamıştır. Sentetik bir kanabinoid türevi olan WIN 55'in analjezik, antihiperalezik ve antiallodinik etkileri bilinmektedir (164). Yapılan çalışmalarla WIN 55'in sinir hasarı ile oluşan termal ve mekanik hiperalezide ağrı iletimini azalttığı bulunmuştur (165). Streptozotosine bağlı diyabet oluşturulmuş sıçanlarda WIN 55'in yine antihiperalezik etkisi saptanmıştır (166).

Kanabinoidlerin antihiperalezik etkilerini sağlayan kanabinoid reseptör aktivasyonu için en az iki moleküler mekanizmadan söz edilmektedir: (1) CB<sub>1</sub> reseptör aktivasyonu adenil siklaz aktivitesini inhibe eder (6), kalsiyum kanallarının kapanmasını sağlar (109,167) ve potasyum geçişini artırır (111). Bu üç etki de nörotransmitter salınımını azaltır. Kanabinoidler hücre içinden hücre dışına potasyum geçişini aktive eder ve periferel sinir liflerinin terminal uçlarının uyarılabilirliğini azaltır. Bu iki mekanizmanın birlikte merkez sinir sisteminde ağrı duyusunun taşınımını ve sinir kökenli inflamasyonu engellediği sonucuna varılmıştır (163). Yapılan çalışmalarda WIN 55 injeksiyonundan sonra beyinde ve plazmada aktif madde ölçümleri yapılmış ve beyinde plazmaya göre %100-190 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır (168). Bu bulgu WIN 55'in antihiperalezik etkisinin daha çok spinal ve supraspinal bölgelerde etkin mekanizmalar üzerinden olduğunu gösterebilir.

WIN 55'in tüm bu antinosiseptif etkilerini CB<sub>1</sub> reseptörü aktivasyonu ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. CB<sub>1</sub> reseptörü G proteini aracılıdır ve hücre içi aktivitesini adenil siklaz enzimi üzerinden gerçekleştirir. CB<sub>1</sub> reseptörünün dorsal boynuzda bulunan ikincil nöronlar ile primer nosiseptif yollar arasındaki glutamaterjik transmisyonu engellediği ortaya konulmuştur (169). Metabotropik glutamat ve *N*-metil-*D*-aspartik asit (NMDA) reseptörleri periakvaduktal gri madde seviyesinde kanabinoidlerin gösterdiği antinosiseptif etki için gereklidir. mGlu1 metabotropik glutamat reseptörleri WIN 55'in etkilerini tamamen engeller, mGlu5 metabotropik reseptörleri de bu derece olmasa da yine WIN 55'in etkilerini engellemede kısmen etki göstermektedir. mGlu5 ve mGlu1 reseptörleri, metabotropik glutamat reseptörleri sınıflandırmasında grup I'de yer alırlar. Bu reseptörler G-proteini aracılıdır ve fosfolipaz-C ile pozitif çift zincir oluştururlar. mGlu2 ve mGlu3'ü içeren grup II ve mGlu4, mGlu6, mGlu7 ve mGlu8 reseptörlerini içeren grup III metabotropik glutamat reseptörleri ise adenil siklazla negatif çift zincir yapar ve otoresepörlerle ilişkili presinaptik aktif bölgede farklı şekilde yerleşmiştir. Bu metabotropik glutamat reseptörlerinin yanında iyonotropik glutamat (NMDA) reseptörleri için seçici bir antagonist de WIN 55'in antinosiseptif etkilerini durdurur. Bizim önceki çalışmalardan elde ettiğimiz bilgiler bir metabotropik glutamat reseptör 5 antagonistinin ya da bir nitrik oksit sentaz inhibitörünün intratekal uygulanmasıyla uyku yoksunluğuna bağlı hiperalezide doza bağlı bir azalma görüldüğünü göstermektedir (170). Literatür incelememizde REM uyku yoksunluğunun glutamat düzeyi üzerinde ne gibi bir etkiye yol açtığı ile ilgili bir bilgiye rastlamadık. REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak oluşan hiperaleziye WIN 55'in etkisini incelediğimiz çalışmamızda WIN 55'in 1 mg/kg ve 3 mg/kg dozunda etki görmedik fakat 10 mg/kg

dozunda gerçekleştirilen ilaç uygulamasında ağrı eşiğinde gerçekleşen yükselmeyi gördük. Bu bulgu önceki bilgilerle birlikte değerlendirildiğinde, REM uyku yoksunluğunun serum glutamat düzeyini arttırmış olabileceğini ve bunun da WIN 55'in CB<sub>1</sub> reseptör aktivasyonunu engellemiş olabileceğini de düşündürmektedir. İleriki çalışmalarda REM uyku yoksunluğu ve ağrı ilişkisi çalışırken glutamat düzeylerinin de ölçülmesinin, fizyopatolojik mekanizma açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Kanabinoidlerin antinöroseptif etkilerini supraspinal, spinal ve periferik mekanizmalar yoluyla gösterdikleri yönünde kanıtlar vardır. Örneğin, kanabinoid agonistleri intraserebroventriküler bölgeye uygulanmış ve ardından sıcak levha ve kuyruk çırpma testleri ile antinöroseptif etkileri gösterilmiştir (171). Kanabinoidlerin zararlı termal uyaranlara (132), formalin (134), kapsaisin (172), "carrageenan" (163) ve intraabdominal fenilbenzokinona (173) cevap olarak spinal seviyede antinöroseptif bir etki gösterdiği de bilinmektedir.

Kehl (152) tümöre bağlı gelişen hiperaljezi modeliyle gerçekleştirdiği çalışmasında 30 mg/kg dozda ip olarak uyguladığı WIN 55'in antihiperaljezik etkisinin 30 dakika sonra zirveye ulaştığını belirtmektedir. Ek olarak Ulugöl ve ark. (151)'nin yaptığı çalışmada WIN 55 enjeksiyonundan 30 dakika sonra analjezik etkinin en yüksek düzeyine ulaştığı ve 60. dakikaya kadar hemen hemen aynı düzeylerde sürdüğü gösterilmiştir. Bu bakımdan çalışmamızda WIN 55 uygulamasından 60 dakika sonra ilk ağrı ölçümlerimizi gerçekleştirdik. Böylece analjezik etkinin doygunluğa ulaştığını düşündüğümüz sırada ağrı testleri gerçekleştirilmiş oldu. Ulugöl ve ark. (151)'nin yaptığı çalışmada diyabete bağlı nöropatik ağrı modeli kullanılmıştır. REM uyku yoksunluğu modeli ile hiperaljezide mekanizma farklı olabileceği için aynı dozun antihiperaljezik etkisinin farklı olabileceği düşünülebilir.

Yaşam koşullarının getirdiği zorunluluklar nedeniyle uyku yoksunluğu oldukça yaygın olarak görülmektedir. Vardiyalı çalışma, gece nöbetleri, yarım kalan bir işin yetiştirilmesi ve 24 saat kesintisiz sürmek zorunda olan sağlık hizmeti veya güvenlik gibi çalışmalar, insanların fizyolojik uyku gereksinimi karşısında önemli bir engel olarak durmaktadır. Gereksinim duyulandan daha kısa süreli uyku uyunması durumunda da özellikle REM uykusu etkilenmekte ve REM uyku yoksunluğu daha belirgin görülmektedir. Çünkü, herhangi bir saatte başlayan uykunun ilk yarısında ağırlıklı olarak derin uyku uyunurken, ikinci yarısında özellikle REM uyku ihtiyacı karşılanmaktadır. Bu nedenle REM uykusunun eksik uyunması veya yoksunluğunun fizyolojik işlevler üzerindeki etkilerini anlamak son derece önem taşımaktadır. REM uyku yoksunluğu, yukarıda da sözü edildiği gibi bazı nörotransmitter sistemlerinde değişiklikler oluşturmaktadır. Glutamaterjik, serotonerjik ve noradrenerjik

sistemler gibi nörotransmitter sistemlerinin hem ağrı hem de uyku fizyolojinde ortak rolleri olduğu düşünülmektedir. Ancak, ağrı duyarlılığında uykuya bağlı olarak gözlenen değişimlerin temel mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, ilk defa bir kanabinoid reseptör agonisti olan WIN 55'in analjezik etkileri REM uykusuzluk modelinde çalışılarak, kanabinoid sisteminin bu ortak fizyopatolojik mekanizmadaki rolü sorgulanmıştır. Kanabinoid sisteminin de uyku ve ağrı fizyolojisi arasındaki etkileşimlerin araştırılmasında hedef sistemlerden biri olma potansiyeli taşıdığı, bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dallarında gerçekleştirilen ve sıçanlarda 96 saat REM uyku yoksunluğu ile oluşturulan hiperaljezi modelinde kanabinoid WIN 55'in analjezik etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1-Doksanaltı saat REM uykusuzluğu, sıçanlarda hiperaljeziye neden olmaktadır.
- 2-REM uyku yoksunluğunda meydana gelen hiperaljezide intraperitoneal WIN 55 uygulanması analjezik etki göstermektedir.
- 3-Bu modelde WIN 55'in analjezik etkisi 10 mg/kg dozda başlamaktadır. 1 mg/kg ve 3 mg/kg dozlar ise intraperitoneal uygulamada etkisizdir.
- 4-REM uyku yoksunluğu ile meydana gelen hiperaljezi ve ağrı algılama eşiğindeki düşüşün mekanizması, allodini ve diğer ağrı modellerinden farklı bir mekanizma ile ortaya çıkıyor görünmektedir.
- 5-Kanabinoid sistemi, uyku-ağrı etkileşimini araştırmada hedef sistemlerden biri olarak düşünülmeli ve ele alınmalıdır. Bu tip çalışmalarda, glutamat ölçümlerine de yer verilmesi mekanizmanın aydınlatılmasına ışık tutabilir.

## ÖZET

### REM UYKU YOKSUNLUĞUNA BAĞLI HİPERALJEZİNİN ROLÜ

Bu çalışmada 96 saat süreyle REM uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljeziye WIN 55 adlı kanabinoid maddenin etkileri araştırılarak uyku ve ağrı arasındaki ilişkinin nörokimyasal mekanizmasının açıklanmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmada kırk adet *wistar albino* sıçan (200-220 gr.) kullanıldı. Denekler her grupta 10 hayvan olmak üzere toplam 4 grup (Grup 1/REM yoksunluğu+Placebo Kontrol, Grup 2/REM yoksunluğu+WIN 55 (1 mg/kg), Grup 3/REM yoksunluğu+WIN 55 (3 mg/kg), Grup 4/REM yoksunluğu+WIN 55 (10 mg/kg)) altında toplanıp, önceden belirlediğimiz yöntemle numaralandırılarak kafeslere dağıtıldı. Tüm hayvanların ağırlık ve başlangıç ağrı eşiği ölçümleri (“sıcak levha” testi kullanılarak) yapıldı. Dört grupta da “çok platformlu modifiye yöntem” ile REM uyku yoksunluğu oluşturuldu. Daha sonra Grup 1’e DMSO %50 ve Grup 2’ye 1 mg/kg, Grup 3’e 3 mg/kg, Grup 4’e 10 mg/kg WIN 55,212-2 injeksiyonu intraperitoneal yoldan (5 mL/kg) uygulandı. İlaç uygulamasından 60 dakika sonra sıcak levha testi ile tüm hayvanlarda ağrı eşiği ölçümleri tekrarlandı. Deney süresince hayvanlar özel kafeslerde tutularak, beslenmeleri için *ad libitum* standart yem ve musluk suyu verildi. Ağrı eşiği ölçümlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile, Gruplar arasında ağrı eşiği ortalamaları arasındaki fark ANOVA testi ile değerlendirildi. Ayrıca *post-hoc* Tukey testi kullanıldı.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. WIN 55 intraperitoneal olarak uygulandığında 10 mg/kg dozda, REM-uykusuzluğuna bağlı hiperaljeziyi engelleyici etki gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** REM uyku yoksunluğu, WIN 55,212-2, sıcak levha, sıçan, ağrı eşiği



## SUMMARY

### ROLE OF CANNABINOIDS ON REM SLEEP DEPRIVATION RELATED HYPERALGESIA

In this study, we aimed to obtain evidence for explaining the neurochemical mechanism between sleep and pain by investigating the effects of WIN 55, a cannabinoid substance, on 96 hours REM-sleep deprivation induced hyperalgesia. Forty *wistar albino* rats (200-220 g) were used. Four experimental groups, each having 10 animals, were as follows: Group 1/REM deprivation+Placebo Control, Group 2/REM deprivation+WIN 55 (1 mg/kg), Group 3/REM deprivation+WIN 55 (3 mg/kg), Group 4/REM deprivation+WIN 55 (10 mg/kg). All animals were weighed and underwent to baseline pain threshold measurements by hot-plate test. REM-sleep deprivation was achieved by modified multiple platform technique in four study groups. Then, Group 1 had DMSO 50%, Group 2, 3 and 4 had 1 mg/kg, 3 mg/kg, and 10 mg/kg WIN 55,212-2 intraperitoneal injection (5 mL/kg), respectively. Sixty minutes after drug administration, pain threshold measurements were performed in all animals by hot-plate. During the whole study protocol, animals were kept under constant environmental conditions and fed standard rat chow and tap water *ad libitum*. Accordance to normal distribution of pain threshold measurements were tested by Kolmogorov-Smirnov, the difference between the mean results of the groups were evaluated by ANOVA test. In addition, *post-hoc* Tukey test was used.  $P < 0,05$  accepted as statistically significant. In conclusion, when administered intraperitoneally 10 mg/kg WIN 55 prevented REM-sleep deprivation induced hyperalgesia.

**Key words:** REM sleep deprivation, WIN 55,212-2, hot-plate, rat, pain threshold

## KAYNAKLAR

1. Öztürk L. An old question seeking for its answer: why we sleep? J Ist Faculty Med. 2007;70:114-21.
2. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance an type 2 diabetes. J Appl Physiol. 2005;99:2008-19.
3. Alıcı T, Uzbay T. Kannabinoidler: Ödüllendirici ve Bağımlılık Yapıcı Etkilerinin Nörobiyolojisi ve Nöropsikofarmakolojisi Üzerine Bir Gözden Geçirme. Bağımlılık Dergisi. 2006, Cilt: 7, Sayı: 3, s.140-9.
4. Hillard CH, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: Fluorescence studies. J Pharmacol Exp Ther. 1985; 232:579-88.
5. Grotenhermen F. Pharmacology of Cannabinoids. Neuroendocrinol Lett. 2004; 25(1/2):14–23.
6. Howlett AC, Qualy JM, Khachatrial LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylatecyclase by cannabimimetic drugs. Mol Pharm. 1986;29:307-13.
7. Devane WA, Dysarz FAI, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharm. 1988;34:605-13.
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AL, Bonner TA. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature. 1990;346:561-4.
9. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci. 1991;11:563-83.
10. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, , Martin BR. Evidence for a new G-protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. Mol Pharmacol. 2001;60:155-63.
11. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther. 1997; 74: 129-80.

12. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis.* 1998;5:417-31.
13. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61-5.
14. Suchecki D, Palma Duarte B, Tufik S. Sleeprebound in animals deprived of paradoxical sleep by the modified multiple platform method. *Brain Res.* 2000;875:14-22.
15. Wittern R. Sleep theories in the antiquity and in the renaissance In: J.Horne (ed) *Sleep'88*, Gustav Fischer Verlag, New York. 1989;11-22.
16. Aldrich MS. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 1990;323:389-94.
17. Berger H. Über das elektroencephalogramm des Menschen. *Arch F Psychiatr.* 1929;87:527-70.
18. Harper JM. Gelineau's narcolepsy relieved by opiates. *The lancet.* 1981;317:92.
19. Schenck CH, Basetti CL, Arnulf I, Mignot E. English Translation Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy by Westphal And Gelineau In The Late 19th Century, With Commentary. *J Clin Sleep Med.* 2007;4(3):301-11.
20. Mathis J. The history of sleep research in the 20th century. *Praxis.* 1995;84(50):1479-85.
21. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studies by human brain potentials. *J Exp Psychol.* 1937;21:127-14.
22. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science.* 1953;118:285-93.
23. Dement WC, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 1957;9:673-90.
24. Karacan I. The developmental aspect and the effect of certain clinical conditions upon penile erection during sleep. *Excerpta Medica International Congress Series.* 1966;150:2356-59.
25. Eröksüz R, Karadağ M. Sağlıklı Uyku. Erişim:<http://www.uykubozuklugu.uludag.edu.tr/saglikliuyku.htm>. Erişim tarihi: 24.12.2010
26. Akdemir N, Birol L. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. 1. Basım. İstanbul: Vehbi Koç Vakfı. 2003.
27. Birol L. Hemşirelik Süreci. İzmir: Etki Matbaacılık Yayıncılık Ltd.Şti; 2004;51-92.
28. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-special Topics.* 2008;1(1):5-10.
29. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Los Angeles:UCLA Brain information Service. Brain Res Inst. 1968.
30. Simon NR, Manshanden I, Lopes da Silva FH. A MEG study of sleep. *Brain Res.* 2000;860:64-76.

31. Öztürk L. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem üzerine etkileri (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi: 1995.
32. Spiegel JM. REM sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine. 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005a. p.120-35.
33. Chokroverty S. An overview of normal sleep In: Chokroverty S, Hening WA, Walters AS (Eds). Sleep and Movement Disorders. Philadelphia: Butterworth and Heinemann; 2003. p.23-43.
34. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and Practices of Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005;4:13-3.
35. Heler HC. Temperature, thermoregulation, and sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine. 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.292-304.
36. Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. Sleep. 1980a;2:239-346.
37. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci. 2002;3:591-605.
38. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep wave cycle. Brain. 1997;120:1173-97.
39. Datta S. Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. Cell Mol Neurobiol. 1997;17:341-65.
40. Benington JH, Frank MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. Prog Neurobiol. 2003;69:71-101.
41. <http://www.webmd.com/sleep-disorders/excessive-sleepiness-10/sleep-101?page=2>, erişim tarihi: 23.12.2010.
42. Benington JH, Woudenberg MC, Heller C. REM-sleep propensity accumulates during 2-h REM-sleep deprivation in the rest period in rats. Neurosci Lett. 1994;180:76-80.
43. Endo T, Schwierin B, Bobrelly AA, Tobler I. Selective and Total Sleep Deprivation: Effect on the sleep EEG in the rat. Psychiatry Res. 1997;66: 97-110.
44. Ocampo-Garces A, Llanos C, Molina E, Rodrigues A, Vivaldi E. REM sleep homeostasis during an intermittent REM sleep deprivation protocol in the rat. Sleep Res Online 2, Suppl. 1999;1:546.
45. Jasper HH, Tessier J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. Science. 1971;172(983):601-2.
46. Kohlmeier KA, Reiner PB. Noradrenaline excites non-cholinergic laterodorsal tegmental neurons via two distinct mechanisms. Neurosci. 1999;93(2):619-30.
47. Angus RG, Heslegrave RJ, Myles WS. Effect of prolonged sleep deprivation with and without chronic physical exercise, on mood and performance. Psychophysiol. 1985;22(3):276-82.

48. Parmeggiani PL, Cianci L, Calasso M, Zamboni G, Perez E. Quantitative analysis of short term deprivation and recovery of desynchronized sleep in cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;50:293-302.
49. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Gilliland MA, Bauer KA. Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *Sleep.* 1999;22:11-31.
50. Önen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res.* 2001;10:35-42.
51. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manage.* 2004;9:25-30.
52. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep.* 2006;29(2):145-51.
53. Cooperman NR, Mullin FJ, Kleitman, N. Studies on the physiology of sleep. XI. Further observations on the effects of prolonged sleeplessness. *Am J Physiol.* 1934;107:589-94.
54. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in subjects with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37:341-51.
55. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976;38:35-44.
56. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol.* 1999;26:1586-92.
57. Aydın H, Sütçügil L. Uykuda bilişsel işlevler. *Türkiye Klinikleri Psikiatri, Uyku Bozuklukları Özel Sayısı.* 2001;2:75-8.
58. <http://thalamus.wustl.edu/course/> erişim tarihi: 27.12.2010.
59. Merrit SL. Sleep, In "Fundamentals of Nursing" Ed. PA Potter, AG Perry, Third Edition. Philadelphia: Mosby Year Book; 1993. p.1128-50.
60. Işık E. Uyku ve Uyku Bozuklukları, Organik Psikiatri. Ankara: Tayf Matbaacılık; 1999. s.527-35.
61. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology Tıbbi Fizyoloji. 9.Baskı (çeviri), İstanbul: Tavaslı Matbaacılık Ltd. Şti; 1996. s.761-65.
62. Saper CB, Scammell TB, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-63.
63. McGinty D, Sztmusiak R. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep Med Rev.* 2001;5:323-42.
64. Coleman CG, Lydic R, Baghdoyan HA. M2 muscarinic receptors in the pontine reticular formation of C57BL/6J Mouse contribute to Rapid eye movement sleep generation. *Neurosci.* 2004;126:821-30.
65. McGinty D, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* 1976;101:569-75.

66. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycles. *J Neurosci.* 1981;876-86.
67. Chase MH, Morales FR. Control of motoneurons during sleep. In: Kryger, MH, Roth, T, Dement WC (Eds). *Principles and Practices of Sleep Medicine.* 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. p.13-23.
68. Brooks P, Manwani N, Peever JH. The role of chloride-mediated inhibition in the control of airway motoneurons during natural sleep in rats. *Sleep Abstr.* 2006; in press.
69. Mir S, Brooks KS, P, Burgess C, Pever JH. Noradrenergic control of upper airway motoneurons during sleep. *Sleep Abstr.* 2006; in press.
70. Lu J, Jou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci.* 2006;26:193-202.
71. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hipothalamus: emerging theurapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci.* 2002;5:1071-5.
72. Mignot E, Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci.* 2001;21:1787-94.
73. Okura M, Fujiki M, Kita I, Honda K, Yoshida Y, Mignot E, et al. The roles of midbrain and diencephalic dopamine cell groudns in the regulation of cataplexy in narcoleptic Dobermans. *Neurobiol Dis.* 2004;16:274-82.
74. Gagnon J-F, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Langet Neurol.* 2006;5:424-32.
75. Clark CP, Moore PJ, Seifritz E. *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi.* Çeviri Editörü: Özgen. Ankara: Güneş Kitap Evi; 2003. s.430-52.
76. Gander PH, Connell LJ, Graeber RC. Masking of the circadian rhythms of heart rate and core temperature by the rest-activity cycle in man. *J Biol Rhythms.* 1986;1:119-35.
77. Driver HS, Shulman I, Baker FC, Buffenstein R. Energy content of the evening meal alters nocturnal body temperature but not sleep. *Physiol Behav.* 1999;68:17-23.
78. Baker FC, Waner JI, Vieira EF, Taylor SR, Driver HS, Mitchell D. Sleep and 24 hour body temperatures: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *J Physiol.* 2001;530(Pt 3):565-74.
79. Bach V, Telliez F, Libert JP. The interaction between sleep and thermoregulation in adults and neonates. *Sleep Med Rev.* 2002;6:481-92.
80. Öztürk L, Vardar SA, Bulut E, Kurt C, Yaprak M. Tam ve Kısmi Uyku Yoksunluğunda Vücut Sıcaklığı ve Uykululuk Düzeyi Arasındaki ilişki. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.* 2006;23(2):88-94.
81. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger, MH, Roth, T, Dement WC (Eds). *Principles and Practices of Sleep Medicine.* 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.405-17.
82. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and Practices of Sleep Medicine.* 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.91-100.

83. Özyalçın SN, Koltka K, Uyar M. Akut ağrı'da genel bilgiler. Özyalçın SN (Editör). Ankara: Güneş Kitap Evi; 2005. s.1-24.
84. Merskey H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;3:138-9.
85. Twycross RG. The relief of pain in far-advanced cancer. *Reg Anesth*. 1980;5:2-11.
86. Önal A. Ağrı. Önal A. (Editör). *Algoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2004:1-20.
87. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Cambell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception. Wall PD, Melzack R (Edited by) *Text book of Pain*. 4. Edition. Hong Kong: Harcourt Publisher Limited. 1999. pp.11-59.
88. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. Erdine s (Editör). *Ağrı*. 3. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2007. s.37-48.
89. Erdine S. Sinir blokları, 1993:25-48;124-42.
90. Kayaalp SO. Opioid analjezikler. Kayaalp SO (Editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Basım. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2009. s.796-815.
91. Arçay A. Ağrı fiziyojisi, ağrı mekanizmaları ve ağrılı hastanın değerlendirilmesi. *İlaç ve Tedavi Derg*. 1993;6:99-104.
92. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965;150:971-9.
93. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology Tıbbi Fiziyojisi*. 11. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2007. s.598-609.
94. Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Basım. Ankara: Hacettepe-Taş; 2002. s.960-94.
95. Işık G. Ağrı Fiziyojisi. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezi-not/agri.htm> Erişim tarihi: 30.10.2011.
96. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış; *ADÜ Tıp Fak Derg* 2002;3(2):37-48.
97. Durmaz B. Ağrı mekanizmaları. *Türkiye FTR Derg*. 1998;1:14-20.
98. Dökmeci I. Eikozenoidler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar; *Farmakoloji Temel Kavramlar*. Nobel Tıp Kitap Evi; 2000. s.380-420.
99. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: anatomy and physiology. In: P. Prithvi R.(ed). *Practical management of pain*. 3. edition. St. Louis, Mosby. 2000. pp.107-15.
100. Önen H, Alloui A, Eschaliere A, Dubray C. Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. *Neurosci Lett*. Elsevier. 2000;291:25-8.
101. Tsou K, Brown S, Sanudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neurosci*. 1997;83:393-411.
102. Buckley NE, McCoy KL, Mezey Eva, Bonner T, Zimmer A, Felder CC, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) Receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;396:141-9.

103. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:5780-5.
104. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy, D, Carriere, D, Carayon, P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;232: 54-61.
105. Schatz AR, Lee M, Condie RB, Pulaski JT, Kaminski NE. Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;142: 278-87.
106. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152:1092–101.
107. Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci*. 2003;17:2750-4.
108. Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Glass M, Mackie KP, Fahey KJ, et al. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol*. 1995;48:443-50.
109. Mackie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:3825-9.
110. Mackie K, Lai Y, Westenbroek R, Mitchell R. Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci*. 1995;15:6552-61.
111. Deadwyler SA, Hampson RE, Mu J, Whyte A, Childers S. Cannabinoids modulate voltage sensitive potassium A-current in hippocampal neurons via a cAMP-dependent process. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273:734-43.
112. Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids*. 2002;121:173-90.
113. Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. In: Pertwee R. ed. *Cannabinoids — Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Germany: Springer; 2005:509-54.
114. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*. 1998;394:277-81.
115. Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A, et al. Inhibition of inflammatory hyperalgesia by activation of peripheral CB2 cannabinoid receptors. *Anesthesiology*. 2003;99:955-60.
116. Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:10529-33.
117. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;350:240-4.



118. Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;278:989-99.
119. Palmer SL, Thakur GA, Makriyannis A. Cannabinergic ligands. *Chem Phys Lipids.* 2002;121:3-19.
120. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valino F, Duranti A, Tontini A, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med.* 2003;9:76-81.
121. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature.* 2005;435:1108-12.
122. Makara JK, Mor M, Fegley D, Szabo SI, Kathuria S, Astarita G, et al. Selective inhibition of 2-AG hydrolysis enhances endocannabinoid signaling in hippocampus. *Nat Neurosci.* 2005;8:1139-41.
123. Dixon WE. The pharmacology of cannabis. *Indica Brit Med J.* 1899;2:1354-7.
124. Bicher HI, Mechoulam R. Pharmacological effects of two active constituents of marihuana. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1968;172:24-31.
125. Kosersky DS, Dewey WL, Harris LS. Antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1973;24:1-7.
126. Bloom AS, Dewey WL, Harris LS, Brosius KK. 9-nor-9beta-hydroxyhexahydrocannabinol, a cannabinoid with potent antinociceptive activity: comparisons with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;200:263-70.
127. Buxbaum DM. Analgesic activity of 9-tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. *Psychopharmacol.* 1972;25:275-80.
128. Martin BR, Compton DR, Thomas BF, Prescott WR, Little PJ, Razdan RK, et al. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:471-8.
129. Drew LJ, Harris J, Millns PJ, Kendall DA, Chapman V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12:2079-86.
130. Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol.* 1999;82:472-7.
131. Hohmann AG, Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55,212-2. *Life Sci.* 1995;56:2111-8.
132. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN 55,212-2. *Neurosci Lett.* 1998;257:119-22.
133. Martin WJ, Hohmann AG, Walker JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci.* 1996;16:6601-11.

134. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. Intrathecal cannabinoid administration suppresses noxious stimulus-evoked Fos protein-like immunoreactivity in rat spinal cord: comparison with morphine. *Acta Pharmacol Sin.* 1999;20:1132-6.
135. Tsou K, Lowitz KA, Hohmann AG, Martin WJ, Hathaway CB, Bereiter DA, et al. Suppression of noxious stimulus-evoked expression of FOS protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist. *Neurosci.* 1996;70:791-8.
136. Kelly S, Chapman V. Selective cannabinoid CB1 receptor activation inhibits spinal nociceptive transmission in vivo. *J Neurophysiol.* 2001;86:3061-4.
137. Elmes SJ, Jhaveri MD, Smart D, Kendall DA, Chapman V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naive rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Neurosci.* 2004;20:2311-20.
138. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature.* 1987;328:632-4.
139. Martin WJ, Lai NK, Patrick SL, Tsou K, Walker JM. Antinociceptive actions of cannabinoids following intraventricular administration in rats. *Brain Res.* 1993;629:300-4.
140. Lichtman AH, Cook SA, Martin BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:585-93.
141. Martin WJ, Coffin PO, Attias E, Balinsky M, Tsou K, Walker JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res.* 1999;822:237-42.
142. Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of the rat tail-fl ick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neurosci Lett.* 1998;242:33-6.
143. Finn DP, Jhaveri MD, Beckett SR, Roe CH, Kendall DA, Marsden CA, et al. Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats. *Neuropharmacology.* 2003;45:594-604.
144. Finn DP, Jhaveri MD, Beckett SR, Kendall DA, Marsden CA, Chapman V. Cannabinoids modulate ultrasound-induced aversive responses in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;172:41-51.
145. Terranova JP, Strome JJ, Lafon N, Perio A, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, et al. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychophar.* 1996;126(2):165-72.
146. Carley DW, Paviovic S, Janelidze M, Radulovacki M, Sleep. 2002;25:391.
147. Murillo-Rodriguez E, Millan-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colin R, FEBS Lett. 2006;580:4337.
148. Woolfe G, MacDonald AD. The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther.* 1944;80:300-7.
149. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesic. II. Diethienylbutenyl- and diethienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1953;107:385-93.

150. Ulugöl A, Özyigit F, Yesilyurt O, Dogrul A. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesth Analg.* 2006;102:443-7.
151. Ulugöl A, Karadağ HC, İpçi Y, Tamer M, Dökmeci İ. The effect of WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, on tactile allodynia in diabetic rats. *Neurosci Lett.* 2004;371:167-70.
152. Kehl LJ, Hamamoto DT, Wacnik PW, Croft DL, Norsted BD, Wilcox GL, et al. A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain. *Pain.* 2002;103:175-86.
153. Hicks RA, Moore JD, Findley P, Hirshfield C, Humphrey V. REM sleep deprivation and pain thresholds in rats. *Percept Mot Skills.* 1978;47:848-50.
154. Hicks RA, Coleman DD, Ferrante F, Sahatjian M, Hawkins J. Pain thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation. *Percept Mot Skills.* 1979;48:687-90.
155. Ukponmwan OE, Rupreht J, Dzoljic MR. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water swim. *Gen Pharmacol.* 1984;15:255-8.
156. Ukponmwan OE, Rupreht J, Dzoljic MR. An analgesic effect of enkephalinase inhibition is modulated by monoamine oxidase-B and REM sleep deprivation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1986;33:376-9.
157. Fadda P, Tortorella A, Fratta W. Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neurosci Lett.* 1991;129:315-7.
158. Thakkar M, Mallick BN. Effect of REM sleep deprivation on rat brain acetylcholinesterase. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39:211-4.
159. Kshatri AM, Baghdoyan HA, Lydic R. Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid-eye-movement sleep. *Sleep.* 1998;21:677-85.
160. Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB. Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory. *Physiology and Behaviour*, 1997 Feb;61(2):249-56. concentrations in the REM sleep deprived rats. *T J Med Sci.* 2001; 31:499-502.
161. Yakash TL. The antinociceptive effects of intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:3345-405.
162. Smith PB, Compton DR, Welch SP, Razdan RK, Mechoulam R, Martin BR. The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:219-27.
163. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur J Pharmacol.* 1998a;345:145-53.
164. Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, Campanella M, Nicolussi E, Freduzzi S, et al. CB2 receptor-mediated anti-hyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1530-8.
165. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 1997;221:157-60.

166. Farani AM, Sahebgharani M, Sepehrizadeh Z, Jaberi E, Ghazi-Khansari M. Diabetic thermal hyperalgesia: Role of TRPV1 and CB1 receptors of periaqueductal gray. *Brain Res.* 2010;1328:49-56.
167. Caulfield MP, Brown DA. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol.* 1992;106:231-2.
168. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1757-62.
169. Zeilhofer HU. Synaptic modulation in pain pathways, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2005;154:73–100.
170. Wei H, Zhao W, Wang Y-X, Pertovaara A. Pain-related behavior following REM sleep deprivation in the rat: influence of peripheral nerve injury, spinal glutamatergic receptors and nitric oxide. *Brain Res.* 2007;1148:105–12.
171. Raffa RB, Stone DJ, Hipp S. Differential cholera-toxin sensitivity of supraspinal antinociception induced by the cannabinoid agonists  $\Delta^9$ -THC, WIN55,212-2 and anandamide in mice. *Neurosci Lett.* 1999;263:29-32.
172. Johaneck LM, Heitmiller LM, Turner N, Nader N, Hodges J, Simone DA. Cannabinoids attenuate capsaicin-evoked hyperalgesia through spinal and peripheral mechanisms. *Pain.* 2001;93:303–15.
173. Welch SP, Huffman JW, Patrick GS, Razdan RK. Characterization of anandamide- and fluoroanandamide-induced antinociception and cross-tolerance to delta 9-THC after intrathecal administration to mice: blockade of delta 9-THC-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995a;273:1235-44.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

**Şekil 1.** Genç yetişkin bir bireyde karakteristik gece uykusu

**Şekil 2.** Uyanıklığın sinirsel kontrolü

**Şekil 3.** Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler

**Şekil 4.** Dört deney grubunda REM uykusuzluğu süresince ölçümü yapılan ağrı eşiği düzeylerinin değişimleri

**Şekil 5.** Deney gruplarında REM uykusuzluk döneminin 0.saat ve 96.saatlerinde yapılan ağrı eşiği ölçümlerinin grup ortalamaları ile gösterilmesi

**Şekil 6.** Deney gruplarına göre 0.saat (üst panel) ve 96. saatte (alt panel) ortalama değişim

**Tablo 1.** Sıçanlarda 96 saat REM uykusuzluğu öncesinde (0. saat) ve sonrasında (96. saat) sıcak levha (hot-plate) testi ile yapılan ağrı eşiği ölçümlerinin çalışma grupları içinde karşılaştırılması

**Tablo 2.** REM uykusuzluğu öncesi ve sonrasındaki ağrı eşiği ölçümlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Kırklareli'nin Babaeski ilçesinde doğdum. İlk eğitimimi çeşitli okullarda sürdürmemin ardından sekiz yıllık eğitimimi Lüleburgaz Ticaret ve Sanayi Odası İlköğretim Okulu'nda 2001 yılında, lise eğitimimi Lüleburgaz Lisesi'nde 2004 yılında, lisans eğitimimi ise Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde 2008 yılında tamamladım. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü sonbahar dönemi lisansüstü giriş sınavlarında sınavlara katılan adaylar arasında en yüksek ortalamayla Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım.

Çalışma hayatım 2005 yılında Kısmi Zamanlı Öğrenci Çalıştırma Programı bünyesinde Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde başlamıştır, bu statüdeki çalışmalarım 2008 yılında Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Ünitesi'nde sona ermiştir. Ardından 2008 yılında Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Merkezi Ünitesi'nde tekrar başlayan çalışma hayatım bugün halen kan merkezi laboratuvarında devam etmektedir.

**EKLER**

# EK 1

T.C.

## TRAKYA ÜNİVERSİTESİ


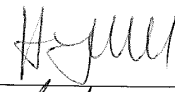
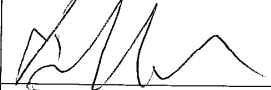
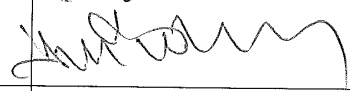


### HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı:10

Karar Tarihi: 19.12.2009

KARAR NO: 2009/10.10

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK yaptığı yaptığı Osman Haluk Sönmezocak yüksek lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK- 2009/070 protokol nolu "REM uykusu yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kanabinoidlerin rolü" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAS Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	



## EK 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO : 2010 / 59

PRJ NİTELİĞİ : Yüksek Lisans

### 1- PROJE BAŞLIĞI

REM Uyku Yoksunluğuna Bağlı Hiperalejezide Kannabinoidlerin Rolü

### 2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon ( İş )
Proje Yöneticisi :	Levent ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tel: 2357641-1422
Araştırmacılar :	Osman Haluk SÖNMEZOCAK	Bio.	Fax:
	Ahmet ULUGÖL	Prof. Dr.	Cep Tel: 0 535 5697898

### 3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı	Fiyatı (TL)	
Detay listesi ektedir.		
<b>Ekonomik Kod</b>		
05.3-	Kar Amacı Gütmeyen Kuruluşlara Yapılan Transferler	6.110,00 TL
07.1-	Yurtiçi Sermaye Transferleri	
<b>TOPLAM ÖDENEK</b>		<b>6.110,00 TL</b>

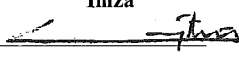
### 4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi: 26.01.2010	4. I. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi :25.02.2010	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
3.Projenin Bitiş Tarihi: 25.08.2010	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
4.Projenin Süresi: 6 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
	8.Sonuç Raporu Tarihi: 25.08.2010	Sonuç : ..... (+/-)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

### 6- PROJENİN UYGULANMASI :

- Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
- Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
- Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
- Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
- Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi : Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK		1 Mart 2010

Komisyon Başkanı

...../ ... / 2010

Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU

Rektör Yardımcısı