

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VORTİOKSETİN'İN NOSİSEPTİF SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ:
HAYVAN DENEYİ ÇALIŞMASI

Dr. Ali İNALTEKİN

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Yüksel KIVRAK

KARS

2019

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

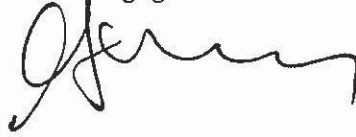
20.08.2019

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

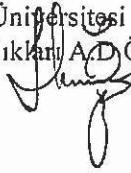
Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Ali İNALTEKİN'in "Vortiksetin'in Nosiseptif Sistem Üzerine Etkisi: Hayvan Deneyi Çalışması" konulu uzmanlık tezinin değerlendirilmesi istenmiş olup; tez tarafımızdan incelendi.

Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda Arş. Gör. Ali İNALTEKİN'in tezinin; hazırlanışı, bulguların sunumu, tablo düzeni, tartışma, sonuç, kaynaklar, dil kurallarına uyum ve akıcılık yönünden bilimsel olarak uzmanlık tezi olacak nitelik ve yeterlilikte olduğu kanısına varıldı.

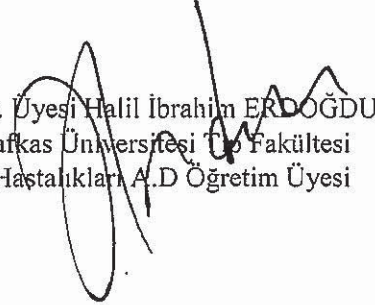
Dr. Öğr. Üyesi Serhat TUNÇ
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D Başkanı



Doç. Dr. Halil ÖZCAN
Erzurum Atatürk Üniversitesi Hastanesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D Öğretim Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D Öğretim Üyesi



ÖNSÖZ

Tez danışmanlığımı yapan Sayın hocam Doç. Dr. Yüsel Kıvrak'a tezimin her aşamasındaki yardım ve katkıları için ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteği için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan hocam doktor öğretim üyesi Serhat Tunç'a teşekkürlerimi sunarım.

Arkadaşlık ve uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen babam Türker İnaltekin'e, annem Urkuya İnaltekin'e, ablalarım Pervin Susan'a, Bircan Yılmaz'a sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Ayrıca her zaman yanımda olan, beni destekleyen değerli arkadaşlarım Muhammed Hafit Arvas'a ve Murat Akbulak'a teşekkürlerimi sunarım.

2.3.2.5.1. Voltaj Duyarlı Sodyum Kanalları.....	24
2.3.2.5.2. Voltaj Duyalı Kalsiyum Kanalları.....	25
2.3.3 Kronik Ağrı Mekanizması.....	26
2.3.3.1. Periferel Mekanizma	26
2.3.3.1.1. İnflamasyon.....	26
2.3.3.1.2. İnflamatuvar Faktörlerin Hedefi TRPV1, TRPA1, ADIK.....	28
2.3.3.2. Santral Mekanizma	29
2.3.3.2.1. Glutamat Reseptörü Aracılı Duyarlılaşma	29
2.3.3.2.2. GABA’erjik veya Glisinerjik Kontrol Kaybı	30
2.3.3.2.3. Glial Nöronal Etkileşimler.....	31
2.3.3.2.4. Ağrı İletimindeki Özgüllük	33
2.4. Vortiooksetin.....	34
2.5. Hot-Plate Test	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Deney Hayvanları	39
3.2. Gereçler.....	39
3.3. İlaç Hazırlama ve Deney Düzeni	39
3.4. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIşMA.....	44
6.SONUÇ.....	49
ÖZET	50
SUMMARY	51
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR DİZİNİ

- 5-HT: 5-Hidroksi Triptamin
Ach: Asetilkolin
ADIK: Asit Duyarlı İyon Kanalı
BKNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
Cl: Klor
DA: Dopamin
DOR: Delta Opioid Reseptör
EPSA: Eksitatör Post-Sinaptik Akım
FI3K: Fosfoinositit 3-Kinaz
FIF2: Fosfatidil İnositol 4,5-bi Fosfat
FLC: Fosfo Lipaz C
FMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA: Gamma Amino Bütirik Asid
GTNF: Glial Türevli Nörotrofik Faktör
KCK2: K-Cl Ko-transportır
KGİP: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit
MAPK: Mitojen Aktif Protein Kinaz
Mec: Mekanosensör protein
MOR: Mü Opioid Reseptör
MPFK: Medial Prefrontal Korteks
NBF: Nöron Büyüme Faktörü
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
PGC: Periaquaduktal Gri Cevher
PKA: Protein Kinaz A
PKC: Protein Kinaz C
PKKA: Potasyum Kanalı K Alt familyası
RVM: Rostral Ventral Medulla
SBP: Stomatin Benzeri Protein
SERT: Serotonin Transportır
SSGİ: Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörü
TLR: Tool-Like Reseptör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör α

TrkA: Tropomiyozin reseptör kinaz A

TrkB: Tropomiyozin reseptör kinaz B

TRPA: Transient Reseptör Potansiyel kanal, A subtip

TRPM: Transient Reseptör Potansiyel kanal, M subtip

TRPV: Transient Reseptör Potansiyel kanal, Vanilloid subtip

TTX: Tetrodotoksin

UAD: Uluslararası Ağrı alışması Derneği

USP: Uzun Süreli Potansiyelizasyon



TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 4.1. Vortioksetin doz zaman tablosu.....	41
Tablo 4.2. Tek faktörlü gruplar arası varyans analizi	42
Tablo 4.3. Çoklu karşılaştırma.....	42
Grafik 4.1. 30. Dakika ve 60. Dakika ağrı eşik süreleri.....	43



1.GİRİŞ

Bir serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT1A reseptörü parsiyel agonisti olan Vortioksetin, bu hedef kombinasyonla piyasaya sürülen ilk antidepresandır ve 2013 yılında majör depresif bozukluk tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (Tritschler L ve Ark., 2014). Antidepresanlar genel olarak birçok ağrı çeşidi tedavisinde kullanılmış ve etkileri kanıtlanmıştır. Nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanlar, duloksetin ve venlafaksin (Attal N ve Ark., 2006), baş ağrısında trisiklik antidepresanlar, serotonin reseptör antagonisti, serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (Moja PL ve Ark., 2005; Ozyalcin SN ve Ark., 2005; Tomkins GE ve Ark., 2011), bel ağrısında trisiklik antidepresanlar ve trazodon (Salerno SM ve Ark., 2002), fibromiyaljide trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (O'Malley PG ve Ark., 2000; Arnold LM ve Ark., 2005) kullanılmıştır. Ayrıca, genel popülasyonda, kronik ağrı yakınması olan kişilerde ruhsal bozuklukların yaygınlık tahminleri, affektif bozukluklar için % 6.0 ile % 28.6 arasında (Walker EA ve Ark., 1992; McWilliams LA ve Ark., 2003; Bair MJ ve Ark., 2003; Gureje O ve Ark., 2007; Scott KM ve Ark., 2006, Tsang A ve Ark., 2008;), anksiyete bozuklukları için % 2.3-35.1 arasında (Walker EA ve Ark., 1992; McWilliams LA ve Ark., 2003; Scott KM ve Ark., 2006; Gureje O ve Ark., 2007), madde kullanım bozuklukları için % 2,5 ile % 5.8 arasında değişmektedir (Scott KM ve Ark., 2006; Gureje O ve Ark., 2007).

Kronik ağrı yakınması olan kişilerde psikiyatrik hastalık birlikteliği sık görülmekte ve antidepresanların birçok ağrı çeşidinin tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte vortioksetinin nosiseptif sistem üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada vortioksetinin analjezik etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

1979 yılında Uluslararası Ağrı Çalışması Derneği (UAÇD) Taksonomi Alt Komitesi tarafından hazırlanan ağrı terimleri listesi derneğin resmi dergisi Pain’de yayımlanmıştır. Bu liste 1986, 1994 ve 2011 yıllarında üç kez daha revize edilip güncellenmiştir. Listede çeşitli revizyonlar ve eklemeler olmasına rağmen, “ağrı” teriminin tanımı 1979’dan beri pek değişmemiş, hatta Harold Merskey tarafından önerilen ve 1960’lı yılların ortalarında dolaşımda olan bir formülasyonun biraz gözden geçirilmiş bir versiyonu olarak kalmıştır. UAÇD ağrıyı organik nedene bağlı olan ya da olmayan, vücudun herhangi bir yerinden başlayan, kişinin geçmiş deneyimleriyle ilgili duyuşsal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamıştır (Morgan GE ve Ark., 1996). Merskey ise ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya doku hasarıyla birlikte olan, hoş olmayan emosyonel ve duyuşsal tecrübe olarak tanımlamıştır (Merskey HM, 1986).

UAÇD ağrının dışında başka terimlerde tanımlamıştır (IASP, 2017, <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>, 15 Aralık 2018’de erişildi).

Allodini: Normalde ağrıya neden olmayan bir uyaran nedeniyle ağrı oluşmasıdır. Birçok farklı dokuya uygulanan farklı somatosensörük uyarılardan sonra allodini görülebilir. Allodini teriminin hiperaljezi ve hiperesteziden ayrılmasının nedeni, sinir sistemi lezyonu olan hastalarda görülen, dokunma, hafif basınç veya orta derecede soğuk veya sıcaklığın, normal görünüşteki cilde uygulanmasıyla oluşan ağrıyı tanımlamasıdır.

Hiperaleji: Normalde de ağrı oluşturan uyarının, oluşturduğu ağrının artmasıdır. Hiperaleji eşik üstü stimülasyonla, artmış ağrıyı yansıtır. Bu, bir mekanizmaya işaret etmeyen bir klinik terimdir.

Analjezi: Normalde ağrılı olacak olan uyarılmaya yanıt olarak ağrı olmamasıdır.

Anestezi dolorosa: Anestezi olan bir bölgede ağrı.

Kozalji: travmatik sinir hasarı sonrası başlayan, sürekli olan, vazomotor ve sudomotor disfonksiyonun da eşlik ettiği allodini, hiperpati ve yanıcı ağrı olması durumudur.

Disestezi: Kendiliğinden veya uyarıldığında oluşan hoş olmayan anormal duyumdur. Hiperaljezi ve allodini disestezi çeşididir. Paresteziden farkı, disestezi her zaman hoş olmayan bir duyumdur.

Hiperestezi: Özel duyular hariç, stimülasyona karşı artan hassasiyet.

Hiperpati: Eşik üstü ve tekrarlayan uyarana karşı verilen anormal ağrılı tepkidir.

Hipoaljezi: Normalde ağrılı bir uyarana, cevap olarak azalmış ağrı.

Hipoestezi: Özel duyular hariç, uyarana karşı azalan hassasiyet.

Paraestezi: Kendiliğinden ya da uyarı sonrası oluşan anormal his.

Sensitizasyon: Nosiseptif nöronların normal girdilerine artan yanıt vermesi veya normal eşik altı girdilere yanıt verilmesi.

2.2. Ağrı Sınıflaması

2.2.1. Süresine Göre Ağrı Çeşitleri

Ağrı devam etme süresine göre akut ve kronik ağrı diye sınıflandırılır. Akut ve kronik ağrıyı ayırt etmenin klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır, ancak altta yatan patofizyolojinin dikkate alınmaması durumunda zamana göre sınıflandırmanın zaman sınırlamasından ibaret olduğunu kabul etmek önemlidir (Flor H, 2014).

2.2.1.1. Akut Ağrı

Amerika Kurumlararası Ağrı Araştırma Koordinasyon Komitesi Sağlık ve İnsan Hizmetleri Dairesi, akut ağrıyı “patolojik hale gelebilen zararlı uyarıcılara karşı beklenen bir fizyolojik deneyim” olarak tanımlamaktadır. Mevcut veya potansiyel doku yaralanmalarını önlemek için normal olarak ani başlangıçlı, zaman sınırlı ve motivasyonel davranışlardır (Interagency Pain Research Coordinating Committee, 2016, https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/HHSNational_Pain_Strategy_508C.pdf, 15 Aralık 2018’de erişildi). Akut ağrı, genellikle solukluk, hızlı veya sık solunum, nabız artışı, yüksek kan basıncı, dilate pupil, iskelet kaslarının gerginliği gibi sempatik sinir sisteminin "kaç veya savaş" yanıtını aktive ederek yaklaşmakta olan tehlikeye karşı vücudu uarmak için koruyucu bir amaca hizmet eder. Hastalar sıklıkla akut ağrıları lokalize edebilir, kalitesini ve karakterini tanımlayabilir. Günler veya haftalar içinde azalması beklenen akut ağrı, üç ay veya daha uzun süre devam ederse, bu noktada kronik olduğu söylenebilir.

2.2.1.2. Kronik Ağrı

Normal iyileşme süresinden sonra devam eden bir acı olarak kabul edilir ve bu nedenle fizyolojik nosisepsiyonun akut uyarı işlevinden yoksundur. Genellikle ağrı, 3 ila 6 aydan fazla sürdüğünde veya tekrarladığında, kronik olarak kabul edilir (Merskey H ve Bogduk N, 1994). Akut ağrıdaki kadar otonom cevaplar yoktur. Sempatik tonus artışı ve nöroendokrin yanıtta artış görülebilir.

2.2.2. Kaynaklandığı Yere Göre Ağrı Çeşitleri

2.2.2.1. Somatik Ağrı

Somatik sinir kaynaklı olan, ani başlayan ve iyi şekilde lokalize edilen ağrıdır. Somatik ağrı, kas, tendon, ligament, kemik veya periton gibi dokularda nosiseptörlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Somatik (örneğin kas-iskelet sistemi) ağrının nitelikleri, evrimsel olarak embriyolojiyi (mezoderm) veya işlevi yansıtacak şekilde hem kutanöz hem de viseral ağrının özelliklerini paylaşıyor gibi görünmektedir (Visser EJ ve ark., 2009). Somatik ağrı, daha yüzeysel (kutanöz) veya derin somatik ağrı olarak sınıflandırılabilir.

2.2.2.2. Viseral Ağrı

Karın veya göğüste ağrılı subjektif algı ile karakterizedir ve somatik yapılara yansiyabilir. Bu nedenle, özellikle uzun süren, tekrarlayan ve spesifik patofizyolojik anormallik yoksa, viseral ağrının teşhisi zordur. Viseral ağrı, tetikleyici stimülasyonun doğasına bağlıdır. Semptomlar ani başlangıçlıdır, ağrıyı lokalize etmek zordur, genellikle gövde orta hattı boyunca yayılır, ağrı yüzeysel dokulara refere edilebilir, hiperaljezi olabilir ve motor, otonom, afektif yanıt vardır (Austin PD ve Henderson SE, 2011). Tüm organlar ağrının kaynağı olmaz, bazı katı organlar (karaciğer, böbrek, pulmoner parankimi gibi) ağrıya duyarlı değildir. Visseral ağrı her zaman bir yaralanma ile ilişkili olmayabilir. İntraluminal gaz basıncı gibi düşük bir stimulan da viseral aferent duyu aktivasyonuna neden olabilir. Yansıyan ağrı viseral ve somatik sinir liflerinin spinal kord dorsal boynuzuna bağlanırken yakınsamasına bağlı olabilir (Kraychete DC ve Guimaraes AC, 2003).

2.2.2.3. Sempatik Ağrı

Sempatik sistem aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Refleks sempatik distrofi, damarsal kökenli ağrı sempatik ağrıya örnektir. Sempatik ağrıyla yardım arayışında olan hastalar kafa karışıklığı hatta şüphe ile karşılanmıştır (Schott GD,

2001). Yaralanma oranıyla uyumsuzluk olması, anatomik olarak imkansız ağrı kalıpları ile başvuru ve tanımlanmış bir patogenez veya birtakım tanı ölçütleri içermeyen semptomlarla karşı karşıya kalan pek çok hekim bu ağrıları psikojenik olarak adlandırmaya meyillidir (Zyluk A, 1999).

2.2.3. Mekanizmalarına Göre Ağrı Çeşitleri

2.2.3.1. Nöropatik Ağrı

UAÇD tarafından somatosensoriyal sistemi etkileyen bir lezyonun veya bir hastalığın doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (Jensen TS ve Ark., 2011). Nöropatik ağrı, genel sağlığı kötü etkileyen, ciddi akıl hastalığı veya ağır kalp hastalığı kadar yaşam kalitesini kötü etkileyen bir ağrı türüdür (Smith BH ve Ark., 2007). Kadınlar arasında daha yaygındır. Yaşlanan nüfus ve sipesifik risk faktörlerinin (özellikle diyabet) artan prevalansı, nöropatik ağrının hem insidansında hem de prevalansında artış olacağını göstermektedir.

Allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı, nöropatik ağrının karakteristik semptomlarıdır. Allodini, giyim ile temas gibi hafif bir dokunuşun ağrıya neden olduğu bir durumdur. Bu duruma, ağrılı uyaran olmadan, dokunma hissini ileten, kalın (A β) aferent lifler aracılık ediyor gibi görünmektedir. Hiperaleji ve spontan ağrının, artmış eksitabilite ile hasarlı periferik duyu nöronları ile ilişkili olduğu ve sürekli stimülasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Periferden bu tür kalıcı zararlı girdiler, merkezi sinir sistemi duyarlılığı olarak adlandırılan bir durum olan omurilik dorsal boynuzu nöronlarının uyarılabilirliğinde artışa yol açar ve ağrı sistemi daha sonra aşırı duyarlı hale gelir (Nishikawa N ve Nomoto M, 2017).

Nöropatik ağrı nedenleri periferik, santral ve genel olarak gruplandırılmıştır. Periferik olan grupta; diyabetik nevralsi, post-herpetik nevralsi, trigeminal nöralji, lomber radikülopati, postoperatif sinir hasarı, tümör infiltrasyonuna bağlı ağrı yer almaktadır. Santral ağrı nedenleri olarak ise inme sonrası ağrı, multiple skleroz, kemoterapi kaynaklı ağrı tanımlanmıştır. Genel nöropatik ağrı grubunda ise, idiyopatik ve diğer ağrılı durumlara nöropatik etki, yer almaktadır.

Nöropatik ağrının klinik tanısı, şu kriterlerin değerlendirilmesine bağlıdır: 1) farklı bir nöroanatomik dağılımı olan ağrı, 2) sinir sistemi lezyonu veya hastalığı olduğunu gösteren bir tıbbi öykü, 3) nöroanatomik dağılımı göstermek için doğrulayıcı bir test, ve 4) Sinir sisteminin bir lezyonunu veya hastalığını göstermek için

doğrulamalı bir test (Treede RD ve Ark., 2008). Kesin nöropatik ağrı tüm bu kriterlerin yerine getirilmesi olarak kategorize edilirken, olası nöropatik ağrı, 3 ve 4 olmaksızın, 1. ve 2. kriterleri yerine getirme olarak kategorize edilir.

2.2.3.2. Nosisseptif Ağrı

Zararlı bir uyarana (örneğin, yaralanma, hastalık, iltihaplanma) yanıt olarak A- δ ve C-nosisseptörlerin devam eden aktivasyonundan kaynaklanır. Nosisepsiyon, hayvanların dokuya zarar verici uyarınları algılamasını ve bunlardan kaçınmasını sağlayan duyuşal mekanizmadır ve hayatta kalmak için önemlidir. Bu süreç, çevrede potansiyel olarak zararlı enerji formlarını (ısı, mekanik ve kimyasal) tespit eden ve cevap veren özel nöronlar olan nosisseptörlere dayanır. Nosisseptörler, bu görevi, potansiyel zararın varlığını tespit etmek ve işaret etmek için işlev gösteren moleküllerin ifadesiyle yerine getirir. Çevrede çeşitli fiziksel uyarınları organizmalara zarar verme potansiyeline sahiptir ve nosisseptörler tarafından algılanır. Nosisseptörler güçlü ısı, yoğun soğuk, sert mekanik uyarın ve çeşitli kimyasal uyarınlarla aktif hale getirilebilir. Nosisseptörler, polimerik olabilir ve çeşitli zararlı uyarıcı sınıfları (yani ısı, mekanik ve kimyasal uyarınları) ile aktive olabilir ya da cevaplarında daha seçici olabilirler.

Memeli nosisseptör nöronlarının hücre gövdeleri, dorsal kök ve trigeminal gangliyondaki periferik sinir sisteminde bulunur. Nosisseptif nöronlardan gelen aksonlar, omurilikteki dorsal boynuzda nöral devrelere yol açar, bu da girdilerin beyne yükselen nöronal yollarla iletilmesini sağlar. Ağrı algısı beyinde nosisseptif girdinin aşağı kısmında meydana gelir (Tracey WD, 2017).

Çevresel sinyaller beyne ulaştığında ağrılı hissin kalitesi aktive edilen nöron tipine bağlıdır. Zararlı ısı uyarınları ile oluşan ağrının şiddeti, ısı uyarınına hızla adapte olan yavaş hareket eden miyelinsiz C-liflerinin aktivasyonunun kuvvetiyle ilişkilidir, fakat uzun süreli ısı uyarınları ile birlikte ısı huzmesi de hızla gelişen miyelinli aksonlar (A- δ) tarafından taşınır, daha uzun süreli ve uyum sağlamayan yanıtları gösterir (Perl ER, 2007). Hem A lifleri hem de C- lifleri mekanik olarak hassas olabilir ve mekanik ağrı iletimi içinde bulunabilir. Cilt gibi periferik dokularda, nosisseptif nöronların aksonları, Schwann hücreleri olarak bilinen periferik glia tarafından kaplandığı epidermin altındaki karmaşık ve yüksek ölçüde dallanmış bir pleksus oluşturur. Terminal aksonlar, Schwann hücreleri, kılıflarını, "çıplak" sinir

uçları olarak adlandırılmak üzere keratinosit tabakasına nüfuz ettiklerinden kaybederler. Tarihsel görüş, bu nosiseptif sonların duyuşal işlevinin, özel duyuşal reseptör hücrelerine gerek kalmadan tamamen özerk olduğudur. Ancak ortaya çıkan kanıtlar, keratinositlerin sinir uçlarına zararlı sinyallerin iletilmesinde potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir. Keratinositlerin kimyasal genetik aktivasyonu, farelerde nosisepsiyon davranışlarını doğrudan başlatabilir. Ayrıca, keratinositlerde Transient Reseptör Potansiyel Kanal, Vanilloid subtip (TRPV) kanallarının ekspresyonu bulunmuştur ve bu hücreler zararlı uyarıların algılanmasında rol oynayabilir (Chung MK ve Ark., 2003).

2.2.3.3. Deafferantasyon Ağrısı

Sinir sistemi zarar gören ortopedik hastalarda istenmeyen bir sonuçtur. Bu tür hastalar, vücut bölümlerinde, dışsal zararlı uyarınlara karşı azalmış duyarlılığa rağmen (hipoaljezi veya analjezi), ciddi spontan ağrıya maruz kalırlar. Deafferantasyon ağrısı, omurilik yaralanmaları, periferik sinir yaralanmaları, brakıyal pleksus avülsiyonları ve ekstremitte amputasyonlarını izleyebilir. Beyinde talamustaki hasar da benzer bir semptomu neden olur. Bu ağrı sendromundan beyne gelen ağırlı afferent bilgi kaybının (deafferentasyon) sorumlu olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.

Ekstremitte amputasyonu sonrası, fantom ekstremitte ağrısı olarak bilinen ağrı sendromu, deafferentasyon ağrısının bir örneğidir. Fantom ekstremitte ağırlı hastalarda, fiziksel olarak mevcut olmayan vücut kısımlarında ağrı algılanır. Amputasyon sonrası fantom ağrısının prevalansı %60–80 gibi oldukça yüksektir (Jensen TS ve Ark., 1985). Fantom ekstremitte ağrısı başlangıçta yanma veya karıncalanma olarak başlayabilir ve sonra şiddetli olabilen ezilme, kısırtma veya zonklayıcı ağrıya dönüşebilir. Bu açıklamalar, fantom ekstremitte ağrısının hem yüzeysel hem de derin ağrı hislerini içerdiğini göstermektedir. Fantom ekstremitte ağrısı travmadan hemen sonra olabileceği gibi yaralanmadan yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, deafferentasyon olaylarından sonra plastik değişimlerin, en azından kısmen, fantom ekstremitte ağrısının patogeneğinde bir rol oynaması mümkündür. Deafferantasyon ağrısının patofizyolojisi açıklığa kavuşturulmamıştır.

Bununla birlikte, nöro-görüntüleme ve beyin stimülasyon tekniklerindeki ilerlemeler, ekstremitte amputasyonundan sonra nöroplastik değişikliklerin altında

yatan nöral mekanizmalara ışık tutmaya başlamıştır. Transkraniyal manyetik stimülasyon, beyin fonksiyonlarını geçici olarak modüle edebilen, invaziv olmayan bir beyin stimülasyon tekniğidir. Kafa derisi yüzeyine yerleştirilen bir bobin, beyinde girdap akımlarını transkraniyal olarak indükleyen hızla değişen manyetik alanlar üretir. Girdap akımları, bobinin altındaki bir grup nöronu aktive eder. Primer motor kortekse uygulandığında, eşik üstü transkraniyal manyetik stimülasyon elektromiyografi ile ölçülebilen kas seğirmesini uyarabilir. Bu aktivite, motor uyarılmış potansiyeller olarak bilinir. Presantral girus içinde primer motor korteks üzerinde bobin pozisyonu değiştirerek, transkraniyal manyetik stimülasyon somatotopik bir şekilde motor uyarılmış potansiyeller indükleyebilir. Bu nedenle transkraniyal manyetik stimülasyon, noninvaziv motor haritalama için yaygın bir yöntem olarak kullanılmıştır. Karl ve arkadaşları, amputeli önkolları olan kişilerde primer motor kortekste motor gösterimleri haritalamak için transkraniyal manyetik stimülasyon kullanmışlardır (Karl A ve Ark., 2001) Amputasyona karşı olan primer motor korteks, etraftaki motor gösterimleri önceki önkol motor gösterimini istila etmiş gibi, şimdiki önkolun bitişiğindeki vücut bölümlerinin (yani, dudak veya üst kol) temsillerini genişletmiştir. Bununla birlikte, kanıt, eksik uzuvun motor kortikal gösteriminin amputasyonda tamamen gitmediğini gösterir. Primer motor kortekse uygulanan transkraniyal manyetik stimülasyon, eksik ekstremitenin motor algısını ortaya çıkarabilir ve fantom ekstremitte ağrı algısı için bir açıklama sağlar (Mercier C ve Ark., 2006).

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (FMRG) kullanılarak, bir duyuşal uyarı görevi sırasında beyin aktivitesi omurilik yaralanması olan kişilerde haritalama yapılmıştır (Wrigley PJ ve Ark., 2009). Çalışma, küçük parmağa duyuşal uyarım sırasında aktivitenin, normal olarak alt ekstremitelerden aferent bilgi alacak birincil somatosensöryal korteks bölümlerine doğru genişlediğini göstermiştir. Yani, kalan vücut kısımlarının temsillerinin somatosensöryel aferentlerini kaybeden alanları işgal ettiği ortaya çıkmıştır. Bu sonuç, transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmasında motor gösterimlerin bulgularıyla benzerdir.

2.2.3.4. Psikojenik Ağrı

Psikolojik faktörlerle ilişkili bir ağrı bozukluğudur. Bazı zihinsel ve duyuşal problemler ağrıya neden olur, ağrıyı artırır ya da ağrının süresini uzatır. Psikojenik ağrı

bozukluğu olan bir kişi, semptomlarına uymayan ağrıdan şikayet edebilir. Psikojenik ağrı, bazı acil fiziksel yaralanmalara tepki olarak değil, altta yatan bazı psikolojik bozuklukların sonucu olarak ortaya çıkan hem kısa hem de uzun dönem ağrıları tanımlar. Kısa süreli epizodlar yaşayan psikojenik ağrılı hastalar, kalıcı semptomları olan hastalardan daha çok acı çekebilirler. Çoğunlukla önceki bir yaralanma ya da hasara tepki olarak psikojenik ağrı vakaları ortaya çıksa da, nadir durumlarda, ağrı sadece bir zihinsel rahatsızlıktan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, çoğu durumda, psikojenik ağrı, bazı fiziksel uyaranların daha yoğun hissedilmesi nedeniyle mevcut ağrıya neden olur (Beutler L.E ve Ark., 1986). Beyin, rahatsızlığın seviyesini ve yerini belirleyen merkez olduğu için, altta yatan bir duygusal rahatsızlığı olan bireylerin psikojenik ağrı sergileme riski daha yüksektir (Chhabria A, 2015).

Psikojenik ağrı tanısı tüm diğer ağrı nedenleri değerlendirilip dışlandıktan sonra konabilir. Psikojenik ağrı bozukluğu olan bir kişi, semptomlarına uymayan ağrıdan şikayet eder. Diğer klinik uzmanları ile birlikte çalışan ruh sağlığı uzmanları, bu bozukluğa sahip olanlar için çoğuyle yararlıdır. Psikojenik ağrı, depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve panik atak gibi psikiyatrik rahatsızlıklarla birlikte bulunabilir.

Psikojenik ağrı, henüz tam olarak iyileşmemiş olan bazı önceki yaralanmalardan da kaynaklanabilir. Bu teoride, duygusal sorunlar acıdan kaynaklanır, ama neden olmaz ve ağrının altında yatan fiziksel neden tedavi edilmezse yoğunlaşabilir. Psikojenik ağrı, mevcut ağrının gerçek durumdan daha kötü hissedilmesine neden de olabilir. Bu teoriye göre de, psikolojik sorunlar, hastaların fiziksel yaralanma veya hastalık derecesine kıyasla abartılı, daha yoğun bir ağrı hissetmelerine neden olmaktadır. Ağrı duyumları gerçek olsa da, altta yatan ruhsal bozukluk ağrının şiddetlenmesinde rol oynar (Chhabria A, 2015). Hastalarda genel olarak, ilaç almaya rağmen sürekli rahatsızlığın devam etmesi, ağrı derinliğini tanımlamada zorluk, vücudun daha büyük kısımlarını kapsayan lokalize olmayan ağrıların varlığı dikkati çeker.

Duygusal kökenli ağrı özellikle orofasiyal bölgede yaygındır ve hastaların şikayetlerinin hayal ettikleri bir şey olduğunu varsaymak klinik ve profesyonel olarak kabul edilemez. Ayrıca, çoğu ağrı durumunda, aynı periferik yapısal ve biyokimyasal rahatsızlıkların, ağrı semptomlarının psikojenik veya organik kökenli olup olmadığı

bilinmemektedir ve bu nedenle, ikisi arasındaki farkı ayırt etmek zordur. Klinisyenler, spesifik olarak ağırlaştırıcı veya hafifletici etkenler olmaksızın uzun süreli bir ağrı varlığında ve bu ağrı herhangi bir radyolojik veya nörolojik bulgu olmadan ortaya çıkmış ve herhangi bir organik yapısal kaynağa sahip değilse bu ağrıyı psikojenik kökenli ağrı olarak sınıflandırmalıdır.

2.3 Ağrının Mekanizması

Ağrı 4 aşama sonucunda algılanır. Bunlar transdüksiyon (Sinirlerin sensoryal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürülmesi), transmisyon (impulsun sinir lifi boyunca iletilmesi), modülasyon (transmisyonun nöral etkenlerce modifiye edilmesi), persepsiyon (bireyin psikolojisi ve emosyonel deneyimleri ile değerlendirilerek, uyarının algılanması) bölümlerinden oluşur (Aydın ON, 2002). Ağrı mekanizması, ağrının genel anatomisi, akut ve kronik ağrı mekanizmaları başlıkları altında anlatılacaktır.

2.3.1 Ağrının Anatomisi

Nosisepsiyon, yoğun termal, mekanik veya kimyasal uyarıların nosiseptörleri olarak adlandırılan periferik sinir liflerinin bir alt grubu ile tespit edildiği süreçtir (Basbaum AI ve Jessell T, 2000). Nosiseptörlerin hücre gövdeleri vücut için dorsal kök gangliyonunda ve yüz için trigeminal ganglionda bulunur ve sırasıyla hedef organlarını ve omuriliği innerve eden hem periferik hem de merkezi bir aksonal dalı vardır. Nosiseptörler, sadece uyarıcı yoğunluğu zararlı düzeye ulaştığında aktive olurlar, bu da onların potansiyel olarak zararlı uyarıyı seçici bir şekilde saptamalarını ve cevap vermelerini sağlayan biyofiziksel ve moleküler özelliklere sahip olduklarını gösterir.

İki ana nosiseptör sınıfı vardır. Birincisi, akut, iyi lokalize, ilk veya hızlı ağrıya aracılık eden orta çaplı miyelinli (A δ) afferent liflerini içerir. Bu miyelinli afferent lifler, zararsız mekanik stimülasyona (yani hafif dokunuşa) yanıt veren daha büyük çapta ve hızla ileten A β liflerinden önemli ölçüde farklıdır. Nosiseptörün ikinci sınıfı, zayıf lokalize, ikinci veya yavaş ağrıyı ileten, küçük çaplı miyelinsiz "C" lifleri içerir.

Elektrofizyolojik çalışmalar ayrıca A δ nosiseptörlerini iki ana sınıfa ayırmıştır. Tip I (yüksek eşikli mekanik nosiseptörler) hem mekanik hem de kimyasal uyarılara cevap verir, ancak nispeten yüksek ısı eşiğine (>50C) sahiptir. Bununla birlikte, ısı uyarıyı korunursa, bu afferentler daha düşük sıcaklıklarda tepki verecektir ve en

önemlisi, doku yaralanması durumunda sensitize olurlar yani ısı veya mekanik eşik düşecektir. Tip II Aδ nosiseptörler çok daha düşük ısı eşiğine sahiptir, ancak mekanik eşik değerleri çok yüksektir. Bu afferentin aktivitesi, hemen hemen, zararlı sıcaklığa ilk, akut ağrı cevabına aracılık eder. Gerçekten de, miyelinli periferik sinir lifleri bloke edilirse, birinci değil, ikinci ağrıyı ortadan kaldırır. Aksine, Tip I lifler, muhtemelen, iğne batması ve diğer yoğun mekanik uyarıların neden olduğu ilk ağrıya aracılık eder.

Miyelinsiz C lifleri de heterojendir. Miyelinli aferentler gibi, çoğu C lifleri polimodaldir, yani hem ısı hem de mekanik açıdan hassas olan bir gruptur (Perl ER, 2007). Özellikle, ısıya duyarlı, fakat mekanik olarak hassas olmayan miyelinsiz aferentler sessiz nosiseptörler olarak adlandırılır, sadece yaralanma durumunda mekanik duyarlılık geliştirir (Schmidt R ve Ark., 1995). Bu afferentler, hem ısı hem de mekanik açıdan hassas olanlara kıyasla kimyasal uyarılara (kapsaisin veya histamin) daha duyarlıdır ve inflamasyonun kimyasal ortamın özelliklerini değiştirmesiyle devreye girerler. Bu aferentlerin alt grupları aynı zamanda kaşıntı üreten pruritojenlere de yanıt vermektedir. Tüm C liflerinin nosiseptör olmadığını belirtmek gerekir. Bazıları soğumaya yanıt verir ve özellikle ilginç bir miyelinsiz afferent grup tüylü cilde hafif dokunmaya tepki verir, ancak ısı ya da kimyasal stimülasyona cevap vermez (Olausson H ve Ark., 2008). Nosiseptörlerin nöroanatomik ve moleküler karakterizasyonu, özellikle C lifleri için heterojenite göstermiştir (Snider WD ve McMahon SB, 1998). Örneğin, C nosiseptörlerin peptiderjik grubu, nöropeptitleri, P maddesi ve Kalsitonin-Geniyle İlişkili Peptid'i (KGİP) serbest bırakır. Ayrıca Nöron Büyüme Faktörü'ne (NBF) yanıt veren Tropomyozin reseptör kinaz A (TrkA) nörotropin reseptörünü de ifade ederler. Peptit dışı C nosiseptörler grubu, Glial Türevli Nörotrofik Faktör'ün (GTNF), yanı sıra neurturin ve artemin tarafından hedeflenen c-Ret nörotrofin reseptörünü ifade eder. C-Ret pozitif grubun büyük bir yüzdesi izolektin B4 izolektinini de bağlar ve mas ile ilgili gen ailesinin G protein-bağlı reseptörlerini ve ayrıca spesifik pürinerjik reseptör alt tiplerini, özellikle P2X3'ü ifade eder (Dong X ve Ark., 2001).

Nosiseptörler, ısıya (TRPV1), soğuğa Transient Reseptör Potansiyel kanal, M subtip (TRPM8), asidik çevreye, Asit Duyarlı İyon Kanalı (ADIK) ve bir dizi kimyasal irritana, TRPA1 Transient Reseptör Potansiyel kanal, subtip A (Julius D ve Basbaum

AI, 2001) gibi duyarlılık veren kanalların diferansiyel ifadelerine göre de ayırt edilebilir. Bu fonksiyonel ve moleküler olarak heterojen nosiseptör sınıfları, farklı ağrı modalitelerinin saptanmasında spesifik işlevlerle ilişkilidir.

Nosiseptörler iki yönlü çalışır, bunlardan birisi genellikle nosiseptörün zararlı uyaran bilgisini omuriliğe ilettiği düşünülür. Bununla birlikte, birincil aferent lifler, pseudo-unipolar olarak adlandırılır ve benzersiz bir morfolojiye sahiptir, burada hem merkezi hem de periferik terminaller, bir ortak aksonal saptan yayılır. Dorsal kök gangliyon veya trigeminal ganglion hücresi tarafından sentezlenen proteinlerin çoğu, hem merkezi hem de periferik terminallere dağıtılır. Bu, primer afferent nöronu, nöronun alıcı (dendrit) dalının transmisyon dalından (akson) biyokimyasal olarak ayrı olduğu prototipik nörondan ayırır. Santral ve periferik terminallerin biyokimyasal eşdeğerde olması, nosiseptörün her iki uçtan mesaj alıp gönderebileceği anlamına gelir. Örneğin, merkezi terminal, Ca^{+2} 'ya bağımlı nörotransmitter salınımının lokusu olduğu gibi, periferik terminal, lokal doku ortamını etkileyen çeşitli molekülleri serbest bırakır. Nörojenik inflamasyonda, nöropeptitlerin, KGİP'nin ve P maddesinin periferik salınımı, sırasıyla plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonunu ve vazodilatasyonunu indükler (Basbaum AI ve Jessell T, 2000). Ayrıca, nosiseptörün sadece periferik terminali, çevresel uyarılara (ağrılı ısı, soğuk ve mekanik stimülasyon) cevap verirken, hem periferik hem de merkezi terminaller, bir dizi endojen molekül (örneğin pH, lipidler ve nörotransmitterler) tarafından hedeflenebilir. Bu nosiseptör duyarlılığını düzenler. Ağrı mesajlarının iletimini etkilemek için her iki terminale yönlendirilen terapötiklerin geliştirilebileceği görülmüştür. Örneğin, spinal (intratekal) morfinin uygulanması nosiseptörlerin merkezi terminali tarafından eksprese edilen opioid reseptörlerini hedef alırken, lokal olarak uygulanan ilaçlar (lokal anestezipler) periferik terminaldeki bir etki ile ağrıyı düzenler.

Primer afferent sinir lifleri, anatomik ve elektrofizyolojik olarak farklı laminalara organize edilen omuriliğin dorsal boynuzuna yansır (Basbaum AI ve Jessell T, 2000). Örneğin, A δ nosiseptörler lamina I'e ve daha derin dorsal boynuz (lamina V) uzanırlar. Hafif dokunuşa düşük eşik yanıt veren, hızlı hareket eden A β afferentleri, derin tabakalara (III, IV ve V) yansır. Aksine, C nosiseptörler laminae I ve II'ye daha yüzeysel olarak yansır. Yüzeysel dorsal boynuzdaki aferent alt tiplerin bu şekilde tabakalanması, C nosiseptörlerin farklı projeksiyon paternleri tarafından da

vurgulanmaktadır (Snider WD ve McMahon SB, 1998). Örneğin, çoğu peptiderjik C lifleri, lamina I ve lamina II'nin en dorsal kısmı içinde son bulur. Buna karşılık, peptid dışı aferentler, lamina II'nin orta bölgesinde sonlanır.

Lamina II'nin en ventral kısmı, hasar kaynaklı inatçı ağrıda rol oynayan Protein Kinaz C'nin (PKC) gama izoformunu eksprese eden eksitator aranonların varlığı ile karakterizedir (Malmberg AB ve Ark., 1997). Son çalışmalar, bu PKC γ tabakasının ağırlıklı olarak miyalinli nonnosiseptif afferentler tarafından hedeflendiğine işaret etmektedir (Neumann S ve Ark., 2008).

Bu anatomik çalışmalarla tutarlı olarak, elektrofizyolojik analizler, lamina I içindeki omurilik neronlarının genellikle zararlı uyarımlara (A δ ve C lifler) karşı duyarlı olduğunu gösterir. III ve IV tabakalarındaki neronların esasen zararsız uyarmaya (A β yoluyla) duyarlı olduğunu ve lamina V'in direkt (monosinaptik) A δ ve A β girişleri ve dolaylı (polisinaptik) C lif girişleri ile yakınsak ve zararlı olmayan bir girdi aldığını göstermektedir.

Geniş dinamik aralık neronları olarak adlandırılan neronlar, geniş bir uyarın yoğunluğuna cevap verirler. Bu geniş dinamik aralık neronları için yaygın olarak bir içsel girdi vardır, böylelikle somatik ve visseralin ortaya çıkması muhtemel, söz konusu yakınsama ağrı olgusuna katkıda bulunacaktır, bu şekilde viseral bir dokuya (kolesistitteki safra kesesi) etki eden bir yaralanma, sekonder ağrı olarak somatik bir yapıya atıfta bulunur (örneğin, omuz).

Lamina I ve V içindeki projeksiyon neronları, dorsal boynuzdan beyne giden başlıca çıktıyı oluştur. Bu neronlar, sırasıyla talamus ve beyin sapına ağrı mesajlarını taşıyan spinotalamik ve spinoretikülotalamik yollar dahil olmak üzere çoklu yükselen yolların kökenini oluşturur. Bu yollar, özellikle ağrı deneyiminin duysal ayırım yönleri ile yani, uyarının nereden kaynaklandığı ve ne kadar şiddetli olduğu ile ilgilidir, ayrıca, kötü lokalize ağrılarla da ilgili olabilir. Bu yollarla gelen bilgiler beyin sapı ve talamik yerlerden, kortikal yapılara ulaşır ve ağrı için gerekli, tek bir beyin alanı yoktur (Apkarian et al., 2005). Aksine, ağrı dağıtılmış bir yapı grubunun aktivasyonundan kaynaklanır, bunlardan bazıları somatosensoriyel korteks gibi sensoriyel ayırım özellikleri ve bazıları, anterior singulat girus ve insular korteks gibi duysal yönler ile daha fazla ilişkilidir. Görüntüleme çalışmaları, prefrontal kortikal alanların yanı sıra, genellikle ağrılı işlemlerle önceden ilişkili bulunmayan bölgelerin de

(bazal gangliya ve serebellum gibi) aktivasyonunu göstermektedir. Bu bölgelerin aktivasyonunun, bireyin uyarılara verdiği tepki ile ya da ağrının algılanışıyla ne kadar ve ne ölçüde ilişkili olduğu net değildir.

Selektif ağrı modülasyonlu sistemlere işaret eden gözlem, “beynin oluşturduğu analjezi” nin keşfidir; bu, orta beyin Periaqueductal Gri Cevher (PGC) elektriksel uyarımı ile üretilen zararlı uyarılara davranışsal tepkilerin oldukça spesifik olarak baskılanmasıdır. PGC stimülasyonu sırasında hayvanlar uyanık ve aktif kalmıştır ve çoğunun çevresel uyarana karşı tepkileri değişmemiştir. Ancak, oryantasyon, seslendirme ve kaçış da dahil olmak üzere zararlı uyarılara beklenen yanıtlar olmamıştır. Stimülasyonla üretilen analjezi ayrıca Rostral Ventromedial Medulla’dan (RVM) da ortaya çıkmıştır (Mayer DJ ve Price DD, 1976). PGC ve RVM'den uyarımla üretilen analjezinin seminal gözlemi ve kısa bir süre sonra bu ağrıyı, opioidlerin analjezik etkilerinin bir parçası olarak toplanması, bu devrenin bir "analjezi sistemi" olarak görülmesine yol açmıştır. Çalışmalar, beyin sapı modülatör sistemlerinin çift yönlü kontrol kullandığını ve ağrıyı kolaylaştırmanın, işlevlerinin önemli bir parçası olduğunu açıkça göstermiştir (Porreca F ve Ark., 2002; Ren K ve Dubner R, 2002; Heinricher MM ve Ark. 2009). Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, PGC ve RVM'nin, kolaylaştırılmış ağrı durumlarını temsil eden paradigmalara ve ayrıca farmakolojik ve endojen analjezi ile ilişkili olduğunu belgelemektedir (Bingel U ve Tracey I, 2008).

Başka bir büyük beyin sapı ağrı modülasyon sistemi, lateral pontin tegmentumun noradrenerjik hücre gruplarında ortaya çıkar. Spinal seviyede uygulanan α_2 -adrenerjik ajanlar, klinik olarak anlamlı analjezi oluşturur (Eisenach JC ve Ark 1996). Opioid analjezikler, endojen bir opioid ağrı modülasyon sistemini koordine ettikleri gibi, α_2 -reseptör agonistlerinin de bu etkisi, endojen noradrenerjik sistemler tarafından spinal nosisepsiyonun modülasyonuna işaret etmektedir. Noradrenerjik hücre gruplarına yönelik uyarım, spinal α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği antinosisepsiyonu meydana getirir (Pertovaara A, 2006). PGC-RVM sistemi gibi, noradrenerjik yollar da çift yönlü kontrol uygular. Spinal α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği antinosisepsiyonun yanında α_1 reseptörlerinin de pronosisepsiyon etkisi vardır (Nuseir K ve Proudfit HK, 2000). Ek olarak, noradrenerjik hücre grupları, noradrenerjik hücre

gövdelerinin manipülasyonunu takiben nosisepsiyonda değişikliklere katkıda bulunabilecek inen bağlantıların yanı sıra supraspinal hedeflere de sahiptir.

2.3.2 Akut Ağrı Mekanizması

Birincil aferent sinir lifi çevresel uyaranları (termal, mekanik veya kimyasal yapıda) algılar ve bu bilgiyi sinir sistemi diline, yani elektrik akımına dönüştürür.

2.3.2.1. Isı

İnsan psikofizik çalışmaları, zararsız ve zararlı ısı algısı arasında açık ve tekrarlanabilir bir sınırlama olduğunu göstermiştir ki bu da doku hasarına neden olabilecek sıcaklıkları tanımamızı ve önlem almamızı sağlar. Tipik olarak 43 °C civarında olan bu ağrı eşiği, C ve Tip II Aδ nosiseptörlerin ısı duyarlılığına paraleldir. Dorsal kök gangliyonundan köken alan nöronlar, benzer ısı duyarlılığı gösterirler. Çoğunluk 43 °C'yi eşik gösterirken 50 °C'yi eşik gösterenler de vardır (Leffler A ve Ark., 2007; Nagy I ve Rang H, 1999; Kirschstein T ve Ark., 1997).

Isı hissi sürecindeki moleküler ilerleme, kapsaisin için reseptör klonlanması ve fonksiyonlarının tanımlanmasıyla başlamıştır. Kapsaisin ve ilgili vanilloid bileşikleri, kapsaisin (vanilloid) reseptör, daha büyük geçici reseptör potansiyeli iyon kanalı ailesinin yaklaşık 30 üyesinden biri olan TRPV1'in aktivasyonu yoluyla C ve Aδ nosiseptörlerin spesifik alt kümelerinin depolarizasyonu ile yanma ağrısı oluştururlar (Caterina MJ ve Ark., 1997). Klonlanmış TRPV1 kanalı ayrıca ortam sıcaklığındaki artışlarla da yaklaşık 43°C sıcaklık civarında aktivasyonla kapanır. Bazı kanıtlar, TRPV1'in zararlı ısının endojen güç çeviricisi olduğu hipotezini desteklemektedir. TRPV1, ısıya duyarlı nosiseptörlerin çoğunda ifade edilir (Caterina MJ ve Ark., 1997). Kapsaisin ve ısı ile uyarılmış akımların, heterolog olarak ifade edilen TRPV1 kanallarının gibi farmakolojik ve biyofiziksel özellikleri özdeş olmasa da benzerdir. TRPV1 ile uyarılmış yanıtların hepsi in vivo ısıya karşı aşırı duyarlılık yaratan proaljezik veya proenflamatuar maddeler (ekstraselüler protonlar, nörotrofinler veya bradikinin gibi) tarafından belirgin bir şekilde artmaktadır (Tominaga ve Ark., 1998). Bu iyon kanalından yoksun farelerin analizinde sadece kapsaisin duyarlılığının tam bir kayıp ortaya çıkmamış, aynı zamanda bu hayvanlar da zararlı ısıyı tespit etme ve ısıya tepki verme yeteneklerinde önemli bir bozulma gösterilmiştir (Caterina MJ ve Ark., 2000; Davis JB ve Ark., 2000). Bu çalışmalar aynı zamanda, doku zedelenmesi ve inflamasyonun termal hipersensitiviteye yol açtığı ve TRPV1'in termal ve kimyasal

uyaranların moleküler bir entegratörü olarak işlev görebilme yeteneğini yansıtan süreçte önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (Caterina MJ ve Ark., 2000; Davis JB ve Ark., 2000). Bununla birlikte TRPV1'in akut ısı duyumuna katkısı, bozulmamış merkezi ve periferik lifleri olan dorsal kök ganglion nöronlarının somasından kayıtların elde edildiği bir ex vivo preparattan toplanan verilerle araştırılmıştır. Bir çalışmada kontrol grubu ve TRPV1 eksik hayvanlarda gelen ısı ile uyarılmış yanıtlarda hiçbir farklılık gözlenmemiştir (Woodbury CJ ve Ark., 2004), fakat bu gruptan daha yeni bir analiz de ise, TRPV1 eksik farelerin, aslında, zararlı ısı uyarımıyla nöron uyarımının olmadığı bulunmuştur (Lawson JJ ve Ark., 2008). Yukarıda açıklanan sonuçlarla birlikte ele alındığında, TRPV1'in akut ısı hissine tartışmasız bir şekilde katkıda bulunduğunu, ancak TRPV1'in ısı iletimi için tek başına sorumlu olmadığı düşünülür. Bu bağlamda, TRPV1 eksikliği olan fareler davranışsal ısı duyarlılığının bir bileşenini barındırmazlar ve primer afferent lifleri eksprese eden TRPV1'in merkezi terminalleri kesip çıkarılan farelerde yüksek dozda kapsaisin kullanımı, akut ısı ağrısı duyarlılığının tam kaybına neden olmasa da daha derin sonuçlar verir (Cavanaugh DJ ve Ark., 2009). TRPV1 mutantında, doku hasarı ile uyarılmış ısı hiperaljezi kaybı da vardır. Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, TRPV1'e bağımlı ve TRPV1'den bağımsız ısı duyarlılığının, TRPV1 eksprese eden nosiseptörler aracılığıyla olduğu görülmektedir.

Isı hissini TRPV1-bağımsız bileşeni olarak, TRPV2, 3 ve 4 de dahil olmak üzere bir dizi başka TRPV kanalı alt türü tanımlanmıştır ve hem çok sıcak (> 50 °C) hem de sıcak (30 °C orta) dahil olmak üzere potansiyel olarak TRPV1, yakın olan uyaran yoğunluklarının tespitini yapabilirler. (Lumpkin EA ve Caterina MJ, 2007). Heterolog olarak ifade edilen TRPV2 kanalları, 52 °C'lik bir sıcaklık aktivasyon eşikini gösterirken TRPV3 ve TRPV4, 25 - 35 °C arasında aktive edilir. TRPV2, yüksek eşikli zararlı ısıya cevap veren Aδ nöronlarının bir alt grubunda eksprese edilir ve biyofiziksel özellikleri, doğal yüksek eşik ısıyla uyarılmış akımlara benzemektedir (Leffler A ve Ark., 2007; Rau KK ve Ark., 2007). Henüz, TRPV2 eksikliğini fizyolojik veya davranışsal testlerle açıklayan yayın bulunmamaktadır. Diğer taraftan, TRPV3 ve TRPV4 eksikliği olan fareler, dereceli sıcaklıkların yüzeyine yerleştirildiklerinde değiştirilmiş termal tercih sergilerler ve bu, kanalların in vivo olarak sıcaklık algılanmasına bir şekilde katkıda bulunduğunu gösterir (Guler AD ve Ark., 2002).

TRPV3 ve TRPV4, duyuşal nöronlara kıyasla keratinositlerde ve epitel hücrelerinde büyük oranda daha fazla eksprese edilirler; bu da, zararsız ısı uyarılarının saptanmasında, deri ile altındaki primer afferent lifler arasında fonksiyonel bir etkileşim olma olasılığını arttırır (Chung MK ve Ark., 2003).

2.3.2.2. Soğuk

Kapsaisin ve TRPV1'de olduğu gibi, mentol ve okaliptol gibi doğal serinletici ajanlar, soğuk duyarlı lifleri, hücreleri ve bunlara verilen yanıt olarak davranışları belirleyen molekülleri tanımlamak ve karakterize etmek için farmakolojik problemler olarak kullanılmıştır (Reid G ve Flonta ML, 2001). Gerçekten de, soğuga duyarlı nöronların çoğu mentole cevap verir ve yaklaşık 25°C'de termal aktivasyon gösterir. TRPM8, soğuk ve mentol duyarlı bir kanal olup, fizyolojik özellikleri doğal soğuk akımlarıyla benzerlik gösterir ve TRPM8 eksikliği olan fareler, hücresele veya sinir lifi seviyesinde çok önemli ölçüde mentol ve soğuga karşı uyarılma tepkileri verirler. Benzer şekilde, bu hayvanlar, soğuk uyarana karşı verilen davranışsal tepkilerde 30 ila 10°C arasında değişen geniş bir sıcaklık aralığında ciddi eksiklikler göstermektedir (Bautista DM ve Ark., 2007; Colburn RW ve Ark., 2007). TRPV1 durumunda olduğu gibi, TRPM8 eksikliği olan fareler tamamen soğuga karşı duyarsız değillerdir. Burada TRPM8 eksikliği olan hayvanlar 10°C'nin altındaki aşırı soğuk yüzeylerden hala kaçınılabılır. Önemli olan, TRPM8 eksikliği olan farelerin zararlı ısıya karşı normal duyarlılık göstermeleridir. Gerçekten de, TRPV1 ve TRPM8'in, sıcak ve soğuk algılama mekanizmalarının anatomik ve fonksiyonel olarak farklı etiketli çizgiler olarak düzenlendiği fikrine uygun olarak büyük ölçüde örtüşmemesi durumu geniş nöronal gruplarla gösterilmiştir.

Heterolog ekspresyon sistemlerine dayanarak, TRPA1'in, özellikle zararlı (<15 °C) aralık içinde soğuga algıladığı öne sürülmüştür. Ayrıca TRPA1, TRPM8 ile kıyaslanırsa, nispeten daha yüksek konsantrasyonlarda mentol tarafından aktive edilir (Bandell M ve Ark., 2004; Karashima Y ve Ark., 2007). Davranışsal çalışmalarda ise, TRPA1 eksik fareler, soğuk-plaka ve aseton ile indüklenen buharlaşmalı soğutma analizlerinde kontrol grubu yavrulara benzer yanıtlar göstermişlerdir (Bautista DM ve Ark., 2006). Aynı analizleri kullanarak değerlendirme yapan başka bir çalışmada, TRPA1 defisit hayvanlarının, kontrol grup yavrulara kıyasla soğuk duyarlılığının azaldığı görülmüştür (Kwan KY ve Ark., 2006). Yine benzer bir çalışmada soğuk plak

testinde erkek veya dişi TRPA1 eksikliği olan farelerde titreme veya pençe çekme yanıtında gecikmeleri arasında fark olmadığı, fakat soğuk yüzeye uzun süre maruz kalmanın kontrol grupta sıçramaya neden olduğu gözlenmiştir (Karashima Y Ark., 2009). Bu durum TRPA1'in akut soğuğa karşı olmasa da doku hasarı düzeyinde soğuğa duyarlılığını yansıtabilir.

Bu durumla uyumlu olarak, tek sinir lifi kayıtları, TRPV1 eksikliği olan farelerde akut soğuk duyarlılığında azalma olmadığını göstermektedir (Cavanaugh DJ ve Ark., 2009). TRPV1 eksprese eden liflerin santral terminallerinden yoksun olan ve kapsaisin ile tedavi edilen farelerin, soğuk ve zararlı soğuk uyarılara karşı sağlam davranışsal tepki gösterdiği görülmüştür (Cavanaugh DJ ve Ark., 2009). TRPA1, TRPV1 pozitif nöronların bir alt kümesinde eksprese edildiğinden, normal akut soğuk duyarlılığı için TRPA1 gerekli değildir.

Ayrıca voltaj kapılı sodyum kanalları, voltaj kapılı potasyum kanalları ve Potasyum Kanalı K Alt ailesi (PKKA) potasyum kanalları dahil olmak üzere ek moleküller, soğuk eşik değerlerini hassaslaştırmada veya soğuk uyarı ile oluşan aksiyon potansiyellerini yaymada TRPM8 ile birlikte işleve sahiptir (Viana F ve Ark., 2002; Zimmermann K ve Ark., 2007). Örneğin, spesifik Kv1 inhibitörleri, soğuğa duyarlı nöronların sıcaklık eşiklerini artırır, soğuğa karşı davranışsal tepkileri azaltır, fakat ısıya veya mekanik uyarılara karşı etkisi yoktur (Madrid R ve Ark., 2009). PKKA kanal ailesinin iki üyesi, PKKA2 ve PKKA4, C-lif nosiseptörlerin bir alt grubunda eksprese edilir, basınç ve sıcaklık dahil çeşitli fizyolojik ve farmakolojik uyarı ile da modüle edilebilir (Noel J ve Ark., 2009). Ayrıca, bu kanalları eksik olan fareler basınca, sıcaklığa ve soğuğa hassasiyette de anormallikler gösterirler. Bu bulgular, PKKA2 ve PKKA4 kanallarının nosiseptör uyarılabilirliğini modüle ettiğini düşündürse de, fiziksel uyarılara içsel hassasiyetlerinin, in vivo termal veya mekanik transdüksiyona olan katkısı ile ilişkili olduğu net değildir.

2.3.2.3. Mekanik

Somatosensöryal sistem, cilde hafif bir dokunmadan, mesane duvarının şişmesine kadar, niceliksel ve niteliksel olarak farklı mekanik uyarıları tespit eder. Çeşitli mekanik uyarıya yanıt veren nöron alt tipleri, çeşitli mekanik uyarıların tespit edilmesi için uzmanlaşmıştır ve eşik duyarlılığına göre kategorize edilebilirler. Yüksek eşikli mekanoreseptörler C liflerini ve yavaşça adapte olan A δ mekanoreseptör liflerini

içerir ve her ikisi de deride serbest sinir ucu olarak sonlanır. Düşük eşikli mekanoreseptörler, derideki kıllar üzerinde sonlanan ve hafif dokunuşu algılayan A δ D-kıl liflerini içerir. Son olarak, Merkel hücreleri, Paccini kapsülleri ve kıl köklerini innerve eden A β lifler, titreşim ve hafif basıncı algılar.

Termal uyaranlarda olduğu gibi, mekanik duyarlılık, ayrılmış duyuşsal nöronlar, ex-vivo sinir lifi kayıtları, merkezi kayıtlarının yanı sıra davranışsal yanıtların ölçümleri de dahil olmak üzere birçok seviyede problemlenmiştir. Örneğin, A β lifleri esas olarak hafif dokunmaya duyarlılık ile ilişkilirken, C ve A δ fiberleri esas olarak zararlı mekanik uyaranlara cevap verirler. Davranış düzeyinde, mekanik hassasiyet değerlendirilmesi genel olarak iki şekilde yapılır. En yaygın olarak kullanılanlardan biri, kalibre edilmiş filamentler tarafından kemirgenin arka pençesine uygulanan sabit kuvvete refleks cevaplarının ölçülmesidir. İkinci olarak, bir kelepçe sistemi ile pençe ya da kuyruğa artan basınç uygulayarak ölçülebilir. Her iki durumda da, mekanik eşikler hakkındaki bilgiler normal (akut) veya yaralanma (aşırı duyarlılık) durumları altında elde edilir. Bu alandaki zorluklardan biri, mekanosepsiyonun farklı yönlerini ölçen ek davranış analizleri geliştirmenin gerekliliğidir. Bu analiz doku ayrımı ve titreşim gibi hem zararlı hem de zararsız uyaranla, çalışmayı kolaylaştırmalıdır (Wetzel C ve Ark., 2007).

Hücresele düzeyde uygulanacak fiziksel basınç düzeyi net olamasa da, bir cam prob yardımıyla somatosensoryal nöron hücre gövdesine uygulanacak basınç hücre yüzey gerimi ve osmotik gücü değiştirebilir (Bhattacharya MR ve Ark, 2008; Hu J ve Lewin GR, 2006; Lin YW ve Ark, 2009). Yanıtlar elektrofizyolojik veya canlı hücre görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu tür çalışmalardan elde edilen genel kanı, basıncın hızlı depolarizasyonu sağlamak için mekanik hassasiyetli bir katyon kanalı açmaya gerek duyduğudur. Ancak, bu yanıtları karakterize etmek veya ilgili nöronal alt türleri belirlemek için spesifik farmakolojik problemler ve moleküler belirteçlerin yokluğu anatomik veya fonksiyonel olarak tanımlanmış sinir lifi alt sınıfları ile hücresele aktiviteleri eşleştirmenin önünde bir engel teşkil etmektedir. Bu sınırlamalar ayrıca mekanosepsiyonun moleküler analizini ve mekanik transmisyon mekanizmasını oluşturan moleküllerin tanımlanmasının da önüne geçmiştir.

Bununla birlikte mekanosepsiyon alanındaki çalışmalarda genetik organizma modeli ön plana çıkmıştır. Proteinlerin memeli ortologları, farelerde gen hedefleme yaklaşımları kullanılarak incelenmiştir; burada, tüm seviyelerde mekanik yoğunlaşmadaki kusurlar değerlendirilebilir.

2.3.2.3.1. Dejenerin ve Epiteyal Sodyum Kanalları

Nematod *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) ile yapılan çalışmalarda, beden dokunma nöronlarında mekano-transdüktör olarak görev alan, dejenerin / epiteyal Na⁺ kanalları (DEG / ENaC) ailesinin üyeleri olan Mekanosensör Proteinler (*mec*) *mec-4* ve *mec-10* tanımlanmıştır (Chalfie M, 2009). Bu çalışmalara dayanarak, memeli ortologları ADIK 1, 2 ve 3, mekanik transdüksiyon kanalları olarak önerilmiştir. ADIK'ler, iskemi sırasında üretilen hücre dışı protonlar (doku asidozu) için reseptör olarak görev yapan aside duyarlı iyon kanallarıdır. Bu kanallar hem düşük hem de yüksek eşikli mekanosensitif nöronlar tarafından eksprese edilmekle birlikte, genetik çalışmalarda, mekano-transdüksiyondaki temel rolleri tutarlı olarak desteklenmemektedir.

Fonksiyonel ADIK1 kanallarından yoksun olan fareler, kutanöz dokunmaya karşı normal davranışsal cevaplar sergiler ve tek lif kayıtları değerlendirildiğinde mekanik hassasiyette çok az değişiklik olmuş ya da hiç değişiklik olmamıştır (Page AJ ve Ark., 2004; Price MP ve Ark., 2000). Benzer şekilde, ADIK2 eksikliği olan farelerden alınan periferik sinir lifleri, mekanik uyarılara karşı aksiyon potansiyeli oluşumunda hafif bir düşüş gösterirken ADIK3-eksik lifler hafif bir artış göstermiş, mekanik eşiklerde hiçbir değişiklik olmamış ya da bu hayvanlarda temel davranışsal duyarlılık izlenmemiştir (Price MP ve Ark, 2001; Roza C ve Ark., 2004). Hem ADIK2 hem de ADIK3 için farelerin analizi, bu kanalların kutanöz mekanik transdüksiyonda rollerini destekler nitelikte değildir (Drew LJ ve Ark., 2004). Bundan dolayı, bu kanalların kas-iskelet sistemi ve iskemik ağrıda rol oynadığı görülse de, onların mekanosepsiyona katkısı ortaya konamamıştır.

Genetik çalışmalar *C. elegans* *mec-4* / *mec-10* kanallarının stomatin benzeri protein MEC-2 ile kompleks halinde bulunduğunu göstermektedir (Chalfie M, 2009). MEC-2 ortologu, Stomatin Benzeri Protein 3 (SBP3) olmayan farelerde, düşük eşikli A β ve A δ liflerinde mekanik duyarlılık kaybı olurken, C liflerinde bu kayıp görülmemiştir (Wetzel C ve Ark., 2007). Bu fareler değiştirilmiş dokunma keskinliği

sergiler, ancak zararlı düzeydeki basınca normal tepki gösterirler. Bundan dolayı SBP3'ün zararlı değil, zararsız mekanik uyarıların tespit edilmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir. SBP3'ün bir mekano transduksiyon kompleksinde çalışıp çalışmadığı veya memeli duyuşal nöronlarında ADIK'lerle etkileşip etkileşmediği tam olarak anlaşılması değildir.

2.3.2.3.2. TRP Kanalları

Daha öncedende anlatıldığı gibi, heterolog olarak ifade edildiğinde, TRPV2 sadece zararlı ısıya değil aynı zamanda ozmotik gerilime de cevap vermektedir. Ek olarak, vasküler düz kas hücrelerindeki doğal TRPV2 kanalları direkt emilim ve ozmotik uyarıların aktivasyon gösterebilirler (Muraki K ve Ark., 2003). In vivo somatosensoryal mekanotransduksiyon için TRPV2'nin rolü tam olarak tespit edilememiştir. TRPV2, hem mekanik hem de termal uyarılara yanıt veren A δ orta ve büyük çapta liflerde güçlü bir şekilde eksprese edilir (Caterina MJ ve Ark., 1999; Muraki K ve Ark., 2003).

TRPV4 ekspresyonu, duyuşal gangliyonlarda az miktarlarda iken, böbrek ve gerilmeye duyarlı ürotelyal hücrelerde daha fazladır (Gevaert T ve Ark., 2007; Mochizuki T ve Ark., 2009). Heterolog olarak ifade edildiğinde, hem TRPV2'nin hem de TRPV4'ün ozmotik basınçtaki değişikliklere cevap verdiği görülmüştür (Guler ve Ark., 2002; Liedtke W ve Ark., 2000; Mochizuki T ve Ark., 2009). TRPV4 eksikliği olan hayvanların analizinde, hayvanların kan basıncı, su dengesi ve mesane boşalma kusurları sergilendiği gözlenmiş ve ozmosensiyonda TRPV4'ün rolü olduğu düşünülmüştür (Gevaert T ve Ark., 2007; Liedtke W ve Friedman JM, 2003). Bu hayvanlar normal akut kutanöz mekanosensiyon sergilerler, fakat mekanik ve termal hiperaljezi modellerinde tepki vermede gecikme gösterirler (Alessandri-Haber N ve Ark., 2006; Chen X ve Ark., 2007). Bu nedenle, TRPV4'ün duyuşal nöronlarda primer mekanizma olarak görev yapması olası değildir, fakat yaralanmaya bağlı ağrı aşırı duyarlılığına katkıda bulunma ihtimali söz konusudur.

TRPA1'in mekanik uyarıların bir detektörü olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Heterolog olarak eksprese edilen memeli TRPA1, bir emme pipetiyle uygulanan mekanik basınca duyarlıdır (Kindt KS ve Ark., 2007). Bununla birlikte, TRPA1 eksikliği olan fareler, mekanosensör davranışta sadece zayıf kusurlar gösterir ve sonuçlar tutarlı değildir. İki tane çalışmada, TRPA1 eksikliği olan

hayvanlarda mekanik eşiklerde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüş (Bautista DM ve Ark. 2006; Petrus M ve Ark., 2007), başka bir çalışmada ise eksiklikler bildirilmiştir (Kwan KY ve Ark. 2006). Başka bir çalışmada ise, TRPA1 eksik olan hayvanlardaki C ve Aβ mekanosensitif liflerinin mekanik stimülasyona (bazılarında artış ve bazılarında azalma) tepkilerinin değişebildiğini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (Kwan KY ve Ark., 2009). Genel olarak, TRPA1 akut mekanik uyarıların birincil detektörü olarak işlev görmemektedir, fakat, mekanik duyarlılık gösteren etkenlerin uyarılabilirliğini ve modülasyonunu sağlayabilir.

2.3.2.3.3. PKKA Kanalları

PKKA2 ve 4'ün potansiyel mekanotransduser rolünün yanında, PKKA18, de mekanosensiyona olası bir katkı sağlayabilir. PKKA18, Szechuan karabiberlerindeki hidroksi-a-sanshool ile uyarılmış, dokunmaya duyarlı nöronlarla etkileşime işaret eden sızı ve uyuşukluk hissi olduğu görülmüştür (Bautista DM ve Ark., 2008; Sugai E ve Ark., 2005). PKKA18, önleyici peptitik C lifleri ve düşük eşik Aβ mekanoreseptörlerinin bir alt grubunda eksprese edilir, burada aksiyon potansiyeli ve uyarılabilirliğin ana düzenleyicisi olarak görev yapar (Bautista DM ve Ark., 2008). Sanshool nosiseptör alt gruplarının yanı sıra osmotik duyarlı ve mekanosensitif duysal nöronlarda da depolarizasyon sağlar (Bhattacharya MR ve Ark., 2008). PKKA18'in mekanik stimülasyona doğrudan duyarlı olup olmadığı tam olarak bilinmemekle birlikte, PKKA18 zararsız veya zararlı dokunma hissine katılan nöronların uyarılabilirliğinde kritik bir rol ve öneme sahip olabilir. Genel olarak değerlendirildiğinde, memelilerde mekano-sepsiyonun moleküler temeli, açıklığa kavuşturulamamıştır. Doku veya sinir hasarına cevaben gelişebilen mekanik hipersensitivite, önemli bir klinik problemin temelini oluşturur ve bu nedenle normal ve patofizyolojik koşullarda meydana gelen moleküler ve sinirsel değişikliğin ortaya konması somatosensöryal ve ağrı araştırmalarındaki temel hedef olarak gözükmektedir.

2.3.2.4. Kimyasal

Kemo-nosisepsiyon, primer afferent nöronların, çevresel iritanları ve fizyolojik stres tarafından üretilen endojen faktörleri belirlediği bir süreçtir. Akut ağrı bağlamında, kemo-nosiseptif mekanizmalar, çeşitli çevresel tahriş edici maddelere karşı tepki verilmesini sağlar. Burada yine TRP kanalları belirgin role sahiptir, çünkü

bunlar, bitki kaynaklı iritanlar için, kapsaisin (TRPV1), mentol (TRPM8), izotiyosiyanatlar, tiyosülfinatlar (TRPA1), hardal ve sarımsak bitkilerindeki keskin içerikler de dahil olmak üzere, reseptör işlevine sahiptirler. (Bandell M ve Ark., 2004; Caterina MJ ve Ark., 1997; Jordt SE ve Ark., 2004; McKemy DD ve Ark., 2002). Çevresel iritanlarla ilgili olarak TRPA1, bu grubun özellikle ilginç bir üyesi olarak dikkat çeker. Bunun nedeni, TRPA1'in, yapısal olarak farklı bileşiklere yanıt vermesinin yanında tiyol grupları ile kovalent bağ oluşturabilmeleri gösterilebilir. Örneğin, allil izotiyosiyanat veya allisin, kanalın aminoterminal sitoplazmik alanı içindeki sistein kalıntılarını kovalent olarak değiştirerek TRPA1'i aktive eder ve membran geçirgen elektrophil özelliğe sahiptirler (Hinman A ve Ark., 2006).

Kemo-nosisepsiyon için göze çarpan bir örnek olan akrolein (2-propenal), göz yaşartıcı gazda, araç egzozunda ya da bitki örtüsünden gelen dumanlarda bulunan yüksek oranda reaktif α , γ -doymamış aldehittir. Akrolein ve diğer uçucu iritanlar (hipoklorit, hidrojen peroksit, formalin ve izosiyanatlar gibi), gözleri ve solunum yollarını innerve eden, ağrı ve inflamasyon oluşturan duyu nöronlarını aktive eder (Bautista DM ve Ark., 2006; Bessac BF ve Jordt SE, 2008). Bu durum, özellikle astım, kronik öksürük veya diğer akciğer hastalıklarından muzdarip olanlar için kötü sonuçlara doğurabilir. TRPA1 eksik fareler, reaktif çevresel iritanların duyuusal bir detektörü olan bu kanalın kritik doğasını vurgulayarak bu ajanlara karşı büyük ölçüde azalmış duyarlılık göstermektedir (Caceres AI ve Ark., 2009).

Bu çevresel iritanlara ek olarak, TRPA1, bazı genel anestezipler (izofluoran gibi) veya kemoterapötik ajanların (siklofosfamid gibi) metabolik yan ürünleri tarafından hedeflenmektedir ki, bu da muhtemelen akut ağrı ve güçlü nöroinflamasyon dahil olmak üzere bu ilaçların olumsuz yan etkilerinin bir kısmına neden olmaktadır. (Bautista DM ve Ark., 2006; Matta JA ve Ark., 2008).

Genel olarak bakıldığında, kimyasal iritanlar ve diğer proaljezik maddeler de, doku hasarına, oksidatif strese ya da fizyolojik strese yanıt olarak endojen olarak üretilirler. Bu faktörler, tek başına veya birlikte, nosiseptörleri termal veya mekanik uyaranlara duyarlı hale getirir, böylece ağrı eşliğini düşürürler. Bu durum, yaralanma sonrası koruyucu refleksi artırır. Bu nedenle, kemo-nosisepsiyon, özellikle periferel doku hasarı ve inflamasyon bağlamında akut ve kronik ağrı arasında önemli bir ara yüz teşkil eder.

2.3.2.5. Ağrı Sinyalinin İletimi

Termal ve mekanik sinyaller birincil afferent terminal tarafından iletildiğinde, reseptör potansiyeli çeşitli voltaj kapılı iyon kanallarını aktive eder. Voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanalları, dorsal boynuzdan sinapslara nosiseptör sinyallerini taşıyan aksiyon potansiyellerinin oluşumu için kritik öneme sahiptir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, ağrı veya nörojenik inflamasyon oluşturmak için merkezi veya periferik nosiseptör terminallerinden nörotransmitter salınımında önemli bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada, kalıcı ağrı tedavisinde K^+ kanal aktivitesinin artırılmasının terapötik yararı da dahil olmak üzere voltaj duyarlı potasyum kanalı KQT altfamilya üyesi potasyum kanallarının önemli katkısı hakkında veriler paylaşılmıştır (Brown DA ve Passmore GM, 2009).

2.3.2.5.1. Voltaj Duyarlı Sodyum Kanalları

Somatosensoryel nöronlarda çeşitli sodyum kanalları eksprese edilir, bunlar arasında tetrodotoksin (TTX) duyarlı kanallar Nav1.1, 1.6 ve 1.7 ve TTX-duyarsız kanallar, Nav1.8 ve 1.9 bulunur. Son yıllarda, Nav1.7'nin değiştirilmiş aktivitesi, çeşitli ağrı bozukluklarına yol açtığı için, büyük ilgi odağı olmuştur (Cox JJ ve Ark., 2006; Dib-Hacı SD ve Ark., 2008). Bu gen içindeki işlev kaybına neden olabilecek mutasyonları olan hastalar zararlı uyaranları tespit edememekte ve sonuç olarak koruyucu reflekslerin bulunmaması nedeniyle yaralanmalar meydana gelmektedir. Tersine, Nav1.7'deki mutasyon, kanalın hipereksitabilitesine yol açar ve her ikisi de yoğun yanma hissine neden olan, eritromelalji ve paroksizmal aşırı ağrı bozukluğunda etyolojik olarak ilişkilendirilir. (Estacion M ve Ark., 2008). Hayvan çalışmaları, Nav1.7'nin çeşitli inflamatuvar ağrı modellerinde yüksek oranda rol oynadığını göstermiştir. C nosiseptörlerde Nav1.7 içermeyen farelerin analizinde, bu kanalın, enflamasyonu takiben mekanik ve termal hipersensitivitede ve zararlı mekanik uyaranlara verilen akut yanıtta önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur(Nassar MA ve Ark., 2004). Bunun yanında, sinir hasarının neden olduğu ağrı değişmez, bu da farklı sodyum kanalı alt tiplerinin veya başka bir Nav1.7 eksprese eden afferent grubun nöropatik ağrıya katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir (Nassar MA ve Ark., 2005).

Nav1.8 sodyum kanalı da çoğunlukla C nosiseptör tarafından yüksek oranda eksprese edilir. Nav1.7 eksik hayvanlarda olduğu gibi, Nav1.8 içermeyenler, zararsız

veya zararlı ısıya veya zararsız basınca karşı hassasiyette ılımlı azalma gösterirler, ayrıca, zararlı mekanik uyarılara zayıflatılmış yanıtlar verirler (Akopian AN ve Ark., 1999). Soğuk uyarıların iletimi için Nav1.8 de gereklidir, çünkü bu kanaldan yoksun fareler geniş bir sıcaklık aralığında soğuğa karşı duyarsız davranışlar sergiler (Zimmermann K Ark., 2007). Bunun nedeni, Nav1.8'in, düşük sıcaklıkta inaktive etmemesi ve soğuk koşullar altında baskın aksiyon potansiyeli oluşturmasıdır ve bu durum, Nav1.8'in voltaj duyarlı sodyum kanalları arasında özgün olmasını sağlar. İlginç bir şekilde, difteri toksini A tarafından silinmiş olan duyuşal nöronları ifade eden Nav1.8 eksik transgenik fareler, hem düşük hem de yüksek eşik mekanik uyarılara ve soğuğa karşı zayıflatılmış yanıt oluşturur (Abrahamsen B ve Ark, 2008). Ayrıca, inflamatuvar ağrı modellerinde mekanik ve termal hipersensitivite ciddi şekilde zayıflamaktadır. Nav1.8 kanallarından yoksun farelerin diferansiyel fenotipleri, Nav1.8 eksprese eden nöronların silinmesine rağmen, çoğul voltaj kapılı sodyum kanal alt tiplerinin ağrı mesajlarının iletilmesine katkıda bulunmaktadır.

Voltaj kapılı sodyum kanalları, lokal anestezi ilaçlarının hedefleri olup, subtipi özgü analjezik etki gelişim potansiyelini artırır. Nav1.7, kısmen, inflamatuvar ağrı sendromlarını tedavi etmek için özellikle ilginç bir hedefdir, çünkü insan genetik çalışmaları, Nav1.7 inhibitörlerinin, diğer gerekli fizyolojik süreçleri değiştirmeden ağrıyı azaltabileceği fikrini öne çıkarmaktadır. Sodyum kanal blokerlerinin bir başka potansiyel uygulaması, oksaliplatin gibi platinyum bazlı kemoterapötiklerin olumsuz yan etkisi olan soğuğa aşırı duyarlılığı tedavi etmek olabilir (Attal N ve Ark., 2009). Son olarak, nöropatik ağrının tedavisi için antidepresan serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin büyük faydası, aslında voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke etme yeteneklerinin bir sonucu olabilir (Dick IE ve Ark., 2007).

2.3.2.5.2. Voltaj Duyalı Kalsiyum Kanalları

Nosiseptörlerle ilgili çeşitli voltaj kapılı kalsiyum kanallarından söz edilir. Bunlar arasından N-, P / Q- ve T-tipi kalsiyum kanalları en çok dikkati çekenlerdir. P / Q tipi kanallar dorsal boynuzun II-IV laminalarındaki sinaptik terminallerde eksprese edilir. Nosisepsiyondaki rolleri tamamen açıklanamamıştır. Bununla birlikte, bu kanallardaki mutasyonlar ailevi hemiplejik migrenle ilişkilendirilmiştir (De Vries ve Ark., 2009). N- ve T-tipi kalsiyum kanalları da C-lifleri tarafından eksprese edilir ve diyabetik nöropatide ve sinir yaralanmaları gibi patofizyolojik durumlarda yukarı

yönde regülasyon gösterir. Cav2.2 veya 3.2 eksik olan hayvanlarla yapılan çalışmalar, inflamasyon veya sinir hasarından sonra mekanik veya termal uyarılara karşı duyarlılıkta azalma olduğunu göstermektedir (Cao YQ, 2006; Messinger RB ve Ark, 2009). Ayrıca inatçı kanser ağrısında kullanılan zikonotid N-tipi kanalları bloke eder.

Tüm kalsiyum kanalları $\alpha 1$ por formu oluşturan alt birimlerden ve $\alpha 2\delta$, $\alpha 2\beta$ veya $\alpha 2\gamma$ modülatör alt birimlerden oluşan heteromerik protein yapıdadır. $\alpha 2\delta$ alt birimi, sinirdeki akım yoğunluğunu, aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerini düzenler. C nosiseptörlerde, $\alpha 2\delta$ alt birimi sinir hasarını takiben dramatik olarak yukarı yönde regüle olur ve yaralanma ile uyarılmış hipersensitivite ve allodinide önemli bir rol oynar (Luo ZD ve Ark., 2001). Gerçekten de, bu alt ünite günümüzde nöropatik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılan gabapentinoid etken maddesinin etki mekanizmasıdır (Davies A ve Ark., 2007).

2.3.3 Kronik Ağrı Mekanizması

2.3.3.1. Periferik Mekanizma

Yaralanma veya hastalıklarla (diyabet, artrit veya tümör büyümesi gibi) ilişkili kalıcı ağrı, periferik sinirlerin değişikliklerinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu durum, sinir liflerine verilen hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve iletimde, nörotransmitter özelliklerinde artmış spontan ateşleme veya değişikliklere neden olur.

2.3.3.1.1. İnflamasyon

Periferik sensitizasyon daha yaygın olarak sinir lifinin kimyasal ortamında meydana gelen, inflamasyonla ilişkili değişikliklerden kaynaklanır (McMahon SB ve Ark., 2008). Bu nedenle, doku hasarına sıklıkla, aktive edilmiş nosiseptörlerden veya nöral olmayan hücrelerden salınan ve hasarlı bölgede (mast hücreleri, bazofiller, trombositler, makrofajlar, nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblast keratinositler dahil olmak üzere) endojen faktörlerin birikmesi eşlik eder. Toplu olarak inflamatuvar faktörler, nörotransmitterler, peptitler (P maddesi, KGİP, bradikinin), eikozinoidler ve ilgili lipitler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, endokannabinoidler), nörotrofinler, sitokinler kemokinlerin yanı sıra hücre dışı proteazlar ve protonlar da dahil olmak üzere çok çeşitli sinyal moleküllerinden oluşur. Dikkat çekici bir şekilde, nosiseptörler, bu proenflamatuvar veya proaljezik ajanların her birini tanıyabilen ve bunlara cevap verebilen bir veya daha fazla hücre yüzey reseptörüne sahiptir. Bu

reseptör etkileşimleri sinir lifinin uyarılabilirliğini artırır, böylece sıcaklığa veya dokunmaya olan duyarlılık artırılmış olur.

İnflamatuar ağrıyı azaltmak için en yaygın yaklaşım, enflamatuar faktör bileşenlerinin sentezini veya birikmesini inhibe etmektir. Bu duruma en iyi örnek, prostaglandin sentezinde rol oynayan siklooksijenazları (Cox-1 ve Cox-2) inhibe ederek enflamatuar ağrıyı ve hiperaljeziyi azaltan non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlardır. Ağrıyı azaltmada başka bir yaklaşım, nosiseptördeki enflamatuar ajanların etkilerini bloke etmek olabilir.

NBF, embriyogenez sırasında duyuşsal nöronların hayatta kalması ve gelişmesi için gerekli olan nörotrofik faktör olarak bilinir, fakat erişkinlerde, NBF aynı zamanda doku hasarı olduğunda üretilir ve enflamatuar sürecin önemli bir bileşenini oluşturur (Ritner HL ve Ark., 2009). Birçok hücreşel hedefleri arasında, NBF doğrudan yüksek afiniteli NBF reseptörü tirozin kinazı, TrkA'yı ve düşük afiniteli nörotrofin reseptörünü, p75'i eksprese eden peptiderjik C lif nosiseptörleri üzerinden uyarır (Chao MV, 2003). NBF farklı mekanizmalar ile ısı ve mekanik uyarılara karşı hipersensitivite sağlayabilir. Bunlardan biri, bir NBF-TrkA etkileşimi, Fosfolipaz C (FLC), Mitojen Aktif Protein Kinaz (MAPK) ve Fosfoinositit 3-Kinaz (FI3K) dahil olmak üzere aşağı akış sinyal yollarının aktive olmasıdır. Bu, periferel nosiseptör terminalindeki hedef proteinlerin fonksiyonel güçlendirilmesi ile, özellikle de TRPV1'in, hücreşel ve davranışsal ısı duyarlılığında hızlı bir değişim gerçekleşir (Chuang HH ve Ark., 2001). Bu hızlı etkilere ek olarak, NBF ayrıca, nosiseptörün çekirdeğine geriye doğru nakledilir, burada P maddesi, TRPV1 ve Nav1.8 voltaj kapılı sodyum kanal alt birimi dahil olmak üzere pronosiseptif proteinlerin ekspresyonunu artırır. (Chao MV., 2003). Bu gen ekspresyonundaki değişiklikler, nosiseptörün uyarılabilirliğini ve nörojenik inflammatuar yanıtı artırır.

Nörotrofinlere ek olarak, yaralanmalar sırasında interlökin 1 β (IL-1 β) ve IL-6 ve Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α) gibi birçok sitokin salgılanır (Ritner HL ve Ark., 2009). Her ne kadar bu sitokinlerin nosiseptörler üzerindeki doğrudan etkilerini destekleyen kanıtlar olsa da, ağrı hipersensitivitesine birincil katkıları, enflamatuar tepkinin güçlendirilmesi ve proaljezik ajanların (prostaglandinler, NBF, bradikinin ve hücre dışı protonlar gibi) artışına neden olmalarıdır. Pronosiseptif mekanizmalarından bağımsız olarak, nörotrofin veya sitokin sinyaline, müdahale etmek, enflamatuar

hastalığı ve sonuçta ortaya çıkan ağrıyı kontrol etmek için önemli bir strateji haline gelmiştir. Ana yaklaşım, nötralize edici bir antikor ile NBF veya TNF-a etkisini bloke etmeyi içerir. Bu, romatoid artrit de dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalığın tedavisinde, hem doku tahribatında hem de beraberinde hiperaljezide önemli ölçüde etkili olmuştur (Atzeni F ve Ark., 2005). NBF odaklı tedavilerin erişkin nosiseptör üzerindeki ana etkilerinin avantajı, inflamasyon ortamında ortaya çıktığında, normal ağrı algısını etkilemeden hiperaljeziyi azaltmasıdır. Bununla birlikte, anti-NBF antikorlarının, inflamatuvar ağrı sendromlarının tedavisinde kullanıldığı klinik çalışmalar da mevcuttur. (Hefti FF ve Ark. 2006).

2.3.3.1.2. İnflamatuvar Faktörlerin Hedefi TRPV1, TRPA1, ADIK

Isıya karşı güçlü aşırı duyarlılık, enflamasyonla veya enflamatuvar faktörlerin (Bradikinin ve NBF gibi) spesifik bileşenlerinin enjekte edilmesinden sonra gelişebilir. TRPV1 eksikliği olan farelerde bu tür etkinin olmaması, TRPV1'in, enflamasyonun termal hiperaljezi yapmasındaki mekanizmanın temel bir bileşeni olduğu fikri için genetik destek sağlar (Caterina MJ ve Ark, 2000; Davis JB ve Ark., 2000). Enflamatuvar ajanların (örneğin, hücre dışı protonlar ve lipidler) bazıları kanalın doğrudan pozitif allosterik modülatörleri olarak işlev görürken, diğerleri (bradikinin, ATP ve NBF) primer afferentler üzerinde kendi reseptörlerine bağlanır ve hücre içi alt sinyal yolları aracılığıyla hücre aktivasyonu yaparak TRPV1'i modüle eder. Her iki durumda da, bu etkileşimler, kanalın termal aktivasyon eşliğinde düşüşe ve eşik üstü sıcaklıklardaki tepkilerin büyüklüğünde bir artışa neden olarak allodini ve hiperaljezi oluşturabilirler.

Birçok memeli TRP kanalı, plazma membran Fosfatidil Inositol 4,5 Bifosfatın (FIF2) FLC-aracılı bölünmesi ile aktive edilir. Bu işlemin, FIF2 membranında bir azalma, diaçilgliserol ve metabolitlerinin düzeylerini, sitoplazmik kalsiyum ve ayrıca protein kinazların aktivasyonunu arttırmak gibi birçok başka sonuçları da vardır. Bu bilgilerle birlikte, TRPV1 modülasyonunun, özellikle inflamasyon durumunda hasar görmüş dokuda ağrı hipersensitivitesi ile ilişkili olması konusunda geniş bir fikir birliği vardır (Honore P ve Ark., 2009).

TRPA1, sistein kalıntıları ile kovalent bağ oluşturan bileşiklerle aktive edilir. Bu ajanlar arasında en önemli olanları arasında 4-hidroksi-2-nonenal ve 15-deoksi- Δ 12,14 prostaglandin J2'dir ve peroksidasyon veya lipid ikinci habercilerin spontan

dehidrasyonu yoluyla üretilen α , β doymamış aldehitler vardır (Andersson DA ve Ark., 2008; Cruz-Orengo L ve Ark., 2008). Diğer endojen TRPA1 agonistleri olarak nitrooleik asit, hidrojen peroksit ve hidrojen sülfür sayılabilir. Bu doğrudan etkili ajanların dışında, TRPA1 ayrıca, dolaylı olarak, FLC-bağlı reseptörler aracılığıyla hareket eden bradikinin gibi proaljezik maddeler tarafından da modüle edilir. TRPA1 eksikliği olan farelerde, bu ajanların tümüne hücresel ve davranışsal tepkilerin önemli ölçüde azaldığı görülmüş, ayrıca doku zedelenmesindeki termal ve mekanik hipersensitiviteye azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (Bautista DM ve Ark., 2006; Kwan KY ve Ark., 2006).

ADIK kanalları, asiditeyle aktive edilen DEG / ENaC ailesinin üyeleridir ve bu nedenle, doku zedelenmesi veya metabolik stresin bir sonucu olarak ortaya çıkan hücre dışı protonların etkisi için önemlidirler. ADIK alt tipleri, her biri farklı pH duyarlılığına ve ekspresyon profiline sahip olan, çeşitli homomerik veya heteromerik kanallar oluşturabilir. ADIK3 alt tipini içeren kanallar, nosiseptörler tarafından, özellikle iskelet ve kalp kasını innerve eden liflerde eksprese edilir. Bu dokularda, anaerobik metabolizma sonucu, kas-iskelet veya kalp ağrısı oluşturmak için nosiseptörleri harekete geçiren laktik asit ve protonların birikmesi olur (Immke DC ve McCleskey EW, 2001). ADIK3 içeren kanallar, kas iskemisi ile bağlantılı sinyalleri tespit eder ve entegre eder, bu fonksiyonundan dolayı, TRPV1 veya diğer ADIK kanalı alt tipleri gibi birincil afinitedeki diğer asit sensörlerinden işlevsel olarak farklıdır.

2.3.3.2. Santral Mekanizma

Merkezi duyarlılaşma, bir hipereksitabilite durumu olan süreci ifade eder. Bu süreç merkezi sinir sisteminde yerleşmiş, nosiseptif mesajların daha iyi işlenmesine olanak sağlar (Woolf CJ ve Ark., 1983). Merkezi duyarlılaşmada çok sayıda mekanizma yer alsa da, üç tanesi ön plana çıkmaktadır: glutamaterjik nörotransmisyon / N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör aracılı hipersensitivitede değişiklik, tonik inhibitör kontrollerin kaybı (disinhibisyon) ve glial nöronal etkileşimlerdir.

2.3.3.2.1. Glutamat Reseptörü Aracılı Duyarlılaşma

Akut ağrı da, nosiseptörlerin merkezi terminallerinden glutamat salınmasıyla, ikinci derece dorsal boynuz nöronlarında eksitator post-sinaptik akımlar (EPSA) üreterek sinyal verilir. Bu durum, öncelikle postsinaptik AMPA ve iyonotropik glutamat reseptörlerinin kainat substratlarının aktivasyonu ile gerçekleşir. Postsinaptik

nörondaki alt eşik EPSP'lerin toplamı, sonuçta aksiyon potansiyelinin oluşmasına ve ağrı mesajının daha yüksek dereceli nöronlara iletilmesine olanak sağlayacaktır. Bu koşullar altında, glutamat kanalının NMDA alt tipi sessizdir, ancak yaralanma durumunda, nosiseptörlerden gelen nörotransmitterlerin salımının artması, sessiz NMDA reseptörlerini aktive etmek için postsinaptik nöronları yeterince depolarize edecektir. Sonuç olarak, kalsiyum akışındaki artış, nosiseptörler ve dorsal boynuz ağrı iletimi nöronları arasındaki sinaptik bağlantıları güçlendirebilir ve bu da zararlı uyarılara yanıtı artırarak hiperaljezi oluşturabilir. Pek çok açıdan, bu süreçler, hipokampal Uzun Süreli Potansiyelizasyon (USP) ile ilişkili plastik değişikliklerle karşılaştırılabilir (Drdla R ve Sandkuhler J, 2008).

Hipokampal USP durumunda olduğu gibi, omurilik merkezi duyarlılığı da postsinaptik nöronda NMDA aracılı sitozolik Ca^{+2} yükselmesine bağlıdır. Postsinaptik nöron üzerindeki metabotropik glutamat ve P maddesi reseptörlerinin eşzamanlı aktivasyonu, sitoplasmik kalsiyumu arttırarak duyarlılığa katkı sağlayabilir. Bir dizi sinyalizasyon yolunun ve ikinci haberci sistemlerinin, özellikle de kinazların (MAPK, Protein Kinaz A (PKA), PKC, F13K, Src gibi) aşağı yönde aktivasyonu, bu nöronların uyarılabilirliğini, kısmen NMDA reseptör fonksiyonunu modüle ederek, arttırır (Latremoliere A ve Woolf CJ, 2009).

Src'nin dokuz amino asitli bir peptit fragmanının spinal enjeksiyonunun sadece NMDA reseptör-Src etkileşimini bozmakla kalmayıp aynı zamanda akut ağrıyı değiştirmeden periferik yaralanmanın ürettiği aşırı duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir. Src olmayan mutant fareler sinir hasarından sonra azaltılmış mekanik allodini gösterirler (Liu XJ ve Ark., 2008). Yaralanma alanından gelen girdileri arttırmaya yani hiperaljeziye ek olarak, merkezi duyarlılaşma, yaralanma bölgesini çevreleyen alanların zararsız uyarılmasının ağrıya yol açabileceği durum, yani alodiniye de neden olabilir.

2.3.3.2.2. GABA'erjik veya Glisinerjik Kontrol Kaybı

GABAerjik veya glisinerjik inhibitör aranöronlar, yüzeysel dorsal boynuzda yoğun olarak dağılmışlardır ve bu engelleyici aranöronların işlev kaybının (disinhibisyon), artmış ağrıya yol açacağı kapı kontrol teorisinde yer almaktadır. Kemirgenlerde, GABA (bicuculline) veya glisin (striknin) reseptör antagonistlerinin uygulanması, omurilik periferik hasar sonrası gözlenen davranışsal hipersensitiviteye

neden olur (Malan TP ve Ark., 2002; Sivilotti L ve Woolf CJ, 1994). Bu gözlemlerle tutarlı olacak şekilde, periferik yaralanma, yüzeysel dorsal boynuz nöronlarında inhibitör postsinaptik akımlarda bir azalmaya neden olur. Etyolojiden bağımsız olarak, ortaya çıkan azalmış tonik inhibisyon, projeksiyon nöronlarının uyarılmasını artırır. NMDA aracılı santral sensitizasyonda olduğu gibi, disinhibisyon, ağrılı ve ağrısız stimülasyona cevaben omurilik çıktısını arttırmakta, mekanik allodiniye olanak sağlamaktadır. (Keller AF ve Ark., 2007).

Farede PKC γ 'yi kodlayan genin silinmesinin, sinir hasarı-uyarılmış mekanik hipersensitivitede belirgin bir azalmaya yol açtığı bildirilmiş ve sonraki çalışmalar, bu nöronların, disinhibitör süreçte etkili olduğunu göstermektedir. Striknin ile glisinerjik inhibisyon bloke edildikten sonra, arka pençenin zararsız fırçalanması lamina II'de PKC γ -pozitif aranöronları ve lamina I'deki projeksiyon nöronlarını aktive eder ve bu nöronların sinir hasarına bağlı kronik ağrının ekspresyonu için gerekli olduğu ve disinhibitör mekanizmaların hiperaktivasyonuna yol açtığı düşünülür (Miraucourt LS ve Ark., 2007).

Yine projeksiyon nöronundaki değişimin de, disinhibitör sürece katkıda bulunduğu görülmektedir. Örneğin, periferik sinir hasarı, plazma membranı boyunca normal K⁺ ve Cl⁻ gradyanlarını korumak için gerekli olan K⁺ ve Cl⁻ Ko-transportör'ü (KCK2) down regüle eder (Coull JA ve Ark., 2003). Bu durum GABA-A reseptörlerinin aktivasyonunu depolarize edecek şekilde Cl gradyanında bir kayma ile sonuçlanır ve uyarılabilirlik, ağrı iletimi artar.

Disinhibisyon, glisinerjik sinyalin modülasyonu aracılığıyla da meydana gelebilir. Bu durumda mekanizma, prostaglandinlerin spinal kord aktivitesini içerir (Harvey RJ ve Ark., 2004). Spesifik olarak, doku zedelenmesi, yüzeysel dorsal boynuzda eksitator aranöronlar ve projeksiyon nöronları tarafından eksprese edilen prostoglandin E2 reseptörleri üzerinde etkili olan prostaglandin E2'nin spinal salınımını indükler. Sonuç olarak cAMP-PKA yolunun stimülasyonu glisin reseptör a3 altbirimini içeren, GlyRa3, glisin reseptörü alt birimlerini fosforile eder ve nöronların, glisinin inhibitör etkisine yanıtı azaltır. Buna göre, GlyRa3 genini taşımayan farelerde, doku yaralanması modellerinde, ısı ve mekanik uyarılara karşı aşırı duyarlılık azalmıştır.

2.3.3.2.3. Glial Nöronal Etkileşimler

Glial hücreler, özellikle mikroglia ve astrositler, yaralanma ortamında meydana gelen merkezi duyarlılaşma sürecine katkıda bulunurlar. Normal koşullar altında, mikroglia merkezi sinir sisteminin yerleşik makrofajları olarak görev yaparlar. Spinal kordun gri maddesi içinde homojen olarak dağılırlar ve hasar veya enfeksiyonun savunmacısı olarak işlev gördükleri varsayılır. Bununla birlikte, periferik sinir yaralanmasında saatler içinde mikroglia, yaralanmış periferik sinir liflerinin sonlandırma bölgesinin olduğu, yüzeysel dorsal boynuzda birikmeye başlar. Mikroglia ayrıca periferik aksonları, hasar gören ventral boynuz motor nöronlarının hücre gövdelerini çevreler. Aktive edilmiş mikroglia, nöronal merkezi duyarlılığı artırır ve sinir hasarı kaynaklı inatçı ağrıyı arttıran sitokinlerin (TNF-a, interlekin-1 β ve 6 gibi) salınımını artırır (DeLeo JA ve Ark., 2007). Ayrıca, beyin omurilik sıvısına omurilik seviyesinden aktif beyin mikrogliasının enjeksiyonu, sinir hasarından sonra gözlenen davranışsal değişiklikleri yeniden şekillendirebilir. Bu nedenle, mikroglial aktivasyonun, kalıcı ağrı durumunu tetiklemek için yeterli olduğu görülmektedir (Tsuda M ve Ark., 2003).

Coull ve arkadaşları, mikroglia'nın ATP / P2X4 aracılı aktivasyonunun bir disinhibisyon mekanizmasını tetiklediği bir model ortaya koymuşlardır (Coull JA ve Ark., 2005). Spesifik olarak, P2X4 reseptörlerinin ATP ile uyarılmış aktivasyonunun mikroglialardan, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) salınımını indüklediğini göstermişlerdir. BKNF, GABA'nın etkisini hiperpolarizasyondan depolarizasyona kaydırmak üzere, Cl⁻ gradyanında bir değişiklik yapmak üzere, lamina I projeksiyon nöronları üzerindeki TrkB reseptörleri üzerinden etki gösterir. Sonuç olarak, mikroglia aktivasyonu, lamina I nöronlarını duyarlılaşmaya neden olur, böylece nosiseptörlerden gelen monosinaptik girdilere yanıtlar veya A β afferentlerinden gelen dolaylı girdiler geliştirilmiş olur.

BKNF'ye ek olarak, periferik makrofajlar gibi aktive edilmiş mikroglialar, çok sayıda kemokin ve sitokin salgılar ve bunlara yanıt verir ve bunlar da merkezi duyarlılığa katkıda bulunur. Örneğin, yaralanmamış hayvanda, kemokin fraktalkin (CXCL1) hem primer aferentler hem de omurilik nöronları tarafından eksprese edilir. Aksine, fraktalkin reseptörü (CX3CR1) mikroglial hücreler üzerinde eksprese edilir ve daha önemlisi, periferik sinir hasarı sonrası artar. (Zhuang ZY ve Ark., 2007). Fraktalkinin spinal dağılımı mikroglia'yı aktif hale getirebilir ve fraktalkinin

yaralanmaya bağlı salınımı, mikroglia'nın merkezi duyarlılaşma sürecine dahil edilebileceğimiz başka bir yol sağlar. Bu yüzden fraktalkin reseptörünün nötralize edici bir antikor ile bloke edilmesi, yaralanmaya bağlı kalıcı ağrının gelişmesini önler (Milligan ve Ark., 2004; Zhuang ZY ve Ark., 2007). Bu yol, yaralanmış sinir liflerinin ve mikroglial hücrelerin ağrı sinyallerini yükseltmek için karşılıklı ve tekrarlayan bir tarzda etkileştiği pozitif bir geri besleme döngüsünün parçası olabilir. Bu noktada, fraktalkinin sinyal oluşturmada önce nöronal yüzeyden enzim yardımıyla ayrılması gerektiğinden, mikroglial türevli proteaz, katepsin S inhibitörleri, ayrılmayı engelleyeceğinden, sinir hasarına bağlı allodini ve hiperaljeziyi azaltabilir (Clark AK ve Ark., 2007). Önemli olarak, katepsin S'nin spinal olarak uygulanması kontrol grubunda ağrıya yanıtı artırmış, fakat fraktalkin reseptörü eksik farelerde yapmamıştır. Çünkü fraktalkin reseptörü, katepsin S'yi fraktalkin sinyaline bağlar (Clark AK ve Ark., 2007).

Bunlardan başka, Toll-like reseptör (TLR) ailesinin birkaç üyesi de sinir hasarını takiben mikroglial aktivasyonunda rol oynar. TLR'ler periferik immün hücrelerde ve gliada ekspresyon edilen transmembran sinyal proteinleridir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak, geniş ölçüde patojenlere ait molekülleri tanırlar. Farelerde TLR2, TLR3 ve TLR4 fonksiyonunun genetik veya farmakolojik inhibisyonu azalmış mikroglial aktivasyonun yanısıra, aynı zamanda periferik sinir hasarının tetiklediği aşırı duyarlılığı da azaltır (Kim D ve Ark., 2007; Obata K ve Ark., 2008; Tanga FY ve Ark., 2005). Sinir hasarı sonrası TLR2-4'ü aktive eden endojen ligandlar bilinmemektedir. Ayrıca, periferik hasar, sadece omurilikteki gliaları harekete geçirmediği, aynı zamanda beyin sapında bulunan ve omurilikteki ağrı mesajlarının işleyişi üzerinde supraspinal kolaylaştırıcı etkilere katkıda bulunan gliaları da harekete geçirdiği düşünülür (Ren K ve Dubner R, 2008).

2.3.3.2.4. Ağrı İletimindeki Özgüllük

Uyarıcıların, uygun davranışları ortaya çıkarmak için sinir sistemi tarafından nasıl kodlandığını anlamak, tüm duyuşal sistemlerin çalışılmasında temel bir öneme sahiptir. En basit haliyle, bir duyuşal sistem, uyarılara transdüksiyon yapmak ve sıkı ayrılan devreler yoluyla davranışları ortaya çıkarmak için etiketli çizgiler kullanır. Ağrı yolunda, etiketli çizgilerin varlığını destekleyen kanıtlar vardır. Isı ve soğuk, birincil afferent liflerin büyük ölçüde farklı alt kümeleri tarafından tespit edilir. Ayrıca,

nosiseptörlerin alt kümelerinin ortadan kaldırılması, belirli bir zararlı uyarının davranışsal cevabında selektif eksiklikler meydana getirebilir. Örneğin, TRPV1 eksprese eden nosiseptörlerin yok edilmesi, ağırlı mekanik veya soğuk uyarılara duyarlılıkta hiçbir değişiklik olmaksızın derin bir ısı kaybı meydana getirir. Tersine, nociceptörlerin MrgprD alt kümesinin silinmesi, ısı duyarlılığında herhangi bir değişiklik olmaksızın, mekanik uyarana tepkide oldukça seçici bir azalma ile sonuçlanır (Cavanaugh DJ ve Ark., 2009). Ayrıca, spesifik olarak, peptiderjik popülasyonda Mü Opioid Reseptörü (MOR) baskındır, oysa Delta Opioid Reseptörü (DOR) peptid-olmayan nosiseptörlerde eksprese edilir. MOR-seçici agonistleri ısı ağrısını bloke ederken, DOR seçici agonistleri yine mekanik olarak ağrıyı engellemesi de bu duruma örnek gösterilebilir.

2.4. Vortioksetin

Bir serotonin transportör (SERT) inhibitörü ve 5-Hidroksitriptamin Reseptörü (5-HT1A) parsiyel agonisti olan Vortioksetin, bu hedef kombinasyonla piyasaya sürülen ilk antidepresandır ve 2013 yılında majör depresif bozukluk tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (Tritschler L ve Ark., 2014). 5-HT1A reseptör stimülasyonu ve SERT inhibisyonunun kombinasyonu, somatodendritik 5-HT1A otoreseptörlerinin hızlı duyarsızlaşmasına ve postsinaptik 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla geliştirilmiş bir antidepresan etkiye yol açtığı varsayılmıştır (Blier P ve Ward NM, 2003). Dünya Sağlık Örgütü'nün Anatomik Terapötik Sınıflandırma sistemine göre, Vortioksetin, Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI), trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin yerleşik sınıflarına uymayan antidepresanlar içeren "N06AX Diğer Antidepresanlar" sınıfına aittir. Avrupa Nöropsikofarmakoloji Koleji tarafından önerilen psikotrop ilaçlara yönelik yeni sınıflandırma sistemine göre, Vortioksetin, 5-HT reseptör aktivite modülasyonunu ve SERT inhibisyonunu birleştiren multimodal etki mekanizmasına sahip bir antidepresan olarak serotonin kısmi agonist geri alım inhibitörü olarak sınıflandırılmıştır (Zohar J ve Ark., 2014). Vortioksetin, insan ve sıçan hedeflerini eksprese eden rekombinant hücre hatları kullanılarak çeşitli in vitro bağlama ve fonksiyonel analizlerle çalışılmıştır. Bu analizlerde, vortioksetin, bir 5-HT3, 5-HT7 ve 5-HT1D reseptör antagonisti, bir 5-HT1B reseptörü parsiyel agonisti ve bir 5-HT1A reseptörü agonisti ve SERT inhibitörü olduğu düşünülmüştür (Westrich ve Ark.,

2012). Vortioksetinin bağlanma afiniteleri ve fonksiyonel aktiviteleri genellikle insanlardakine benzer olmakla birlikte, sıçan 5-HT₇ ve 5-HT_{1A} reseptörleri için afiniteleri 10-15 kat daha zayıftır. Nöronal feedback sistemlerinin reseptör aracılı modülasyonu, nörotransmitter salınımını artırabilir. Sıçanların ventral hipokampus mikrodializ çalışmalarında, vortioksetin akut doz ile elde edilen ekstrasellüler serotonin düzeyi iki defa doz uygulamasından yüksektir (Pehrson A ve Ark., 2013). Vortioksetin ile 5-HT₃ reseptör antagonizması, terminal alanda ekstrasellüler 5-HT düzeylerini artırabilir. Bir SSGI ve bir 5-HT₃ reseptörü antagonistinin birlikte uygulanması Medial Prefrontal Kortekste (mPFC) ve ventral hipokampusta hücre dışı 5-HT düzeylerini tek başına SSGI'dan daha yüksek seviyelere çıkarır (Mork A ve Ark., 2012). Ayrıca 5-HT_{1B} otoreseptörleri de artmış hücre dışı 5-HT seviyelerine katkıda bulunabilir. CA3 hipokampal piramidal nöronların elektrofizyolojik kayıtları, 5-HT_{1B} otoreseptörlerinde vortioksetinin fonksiyonel bir antagonist olduğunu göstermiştir (Lecours M ve Ark., 2012). Bununla birlikte vortioksetinin 5-HT_{1D} presinaptik otoreseptörlerine antagonist etkisi düşünüldüğünde, bu reseptörler aynı zamanda 5-HT salınımının inhibisyonuna da aracılık ettiği için, katkıda bulunabilir. Buna paralel olarak 5-HT_{1D} reseptör antagonizması, hücre dışı 5-HT'nin SSGI ile indüklenen artışlarını kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (Pullar IA ve Ark., 2004). Benzer şekilde, Vortioksetin 5-HT₇ reseptör antagonizması, 5-HT₇ reseptör antagonisti ve bir SSGI'nin birlikte kullanımı, tek başına SSGI'den daha fazla hücre dışı 5-HT seviyelerini arttırdığı gibi ekstrasellüler 5-HT seviyeleri üzerindeki net etkiye de katkıda bulunabilir (Bonaventure P ve Ark., 2012). Bir 5-HT_{1A} reseptörü agonisti, dorsal raphe çekirdeğinde 5-HT nöron ateşlemesini akut bir şekilde baskılar ve böylece 5-HT terminal bölgelerinde 5-HT salınımını azalır. Reseptör agonisti tekrarlayan dozlarda ise, somatodendritik fakat postsinaptik olmayan 5-HT_{1A} reseptörlerinin duyarsızlaşmasına yol açar (Haddjeri N Ark., 1999). Sonuç olarak, Vortioksetin, SERT'nin kombine bir inhibisyonu ve birkaç 5-HT reseptör alt tipini içeren inhibitör feedback sistemlerinin modülasyonu yoluyla 5-HT'nin hücre dışı seviyelerini arttırdığı görülmektedir. Bununla birlikte, bireysel reseptörlerin vortioksetin net etkisine katkısı tam olarak anlaşılamamıştır.

Vortioksetinin, sıçanların, akut dozlama sonrasında ve 3 gün sonra stabil durum koşullarında belirgin olarak hücre dışı norepinefrin (NE) düzeylerini artırdığı

görülmüştür (Mork A ve Ark., 2012). Vortioksetin NE geri alımını önemli ölçüde engellemediğinden (Bang-Andersen B ve Ark., 2011), her iki sistem arasındaki güçlü karşılıklı etkileşimler göz önüne alındığında, NE-nörotransmisyonu üzerindeki etkisinin, 5-HT reseptörlerindeki aktivitesi aracılığıyla olması muhtemeldir. Ayrıca, Serotonin-Noradrenalin Geri alım Inhibitörlerinden farklı olarak, akut bir vortioksetin dozu, NE'yi nükleus akkumbensde artırmayıp, lokus serolousda artırmıştır (Pehrson, A ve Ark., 2013). Lokus serolousda artışta vortioksetinin doğrudan bir etkisinin olmaması 5-HT₃ reseptör antagonizmini içerebilir, çünkü 5-HT₃ reseptörlerinin uyarılmasının lokus serolousda NE salınımını arttırdığı ve böylece alfa₂ adrenerjik reseptörlerin uyarılması yoluyla lokus serolous nöronal ateşlemeyi azalttığı bulunmuştur (Fernandez- Pastor B ve Ark., 2013). Bu nedenle, vortioksetinin 5-HT₃ reseptör antagonizmasının, NE nörotransmisyonu üzerindeki iyileştirici etkilerine dahil olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, 5-HT₃ reseptör antagonizmasının ötesindeki diğer reseptör aktiviteleri de söz konusu olabilir. Çünkü, NE salgılanmasına neden olan minimal vortioksetin dozu (5 mg / kg, sc doz), 5-HT₃ reseptörlerini ve SERT'i tamamen kaplayan bir dozdan (0.016 ve 1.5 mg / kg) daha yüksektir. Mikrodiyaliz çalışmaları, 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin hücre dışı NE seviyelerini artırdığını göstermiştir (Suwabe A ve Ark., 2000). 5-HT_{1A} reseptör agonisti ve SERT inhibitörü vilazodonun, beyin bölgelerinde NE'yi artırmayıp, vortioksetinin artırması vortioksetinin 5-HT₃ reseptör blokajına atfedilebilir (Hughes ZA ve Ark., 2005). Sonuç olarak, Vortioksetin, birçok 5-HT reseptöründe aktiviteyle ön beyin bölgelerinde NE seviyelerini artırmaktadır.

Vortioksetin, akut dozdan sonra ventral hipokampusda hücre dışı dopamin (DA) seviyelerini artırmış ama, ozmotik mini pompalar yoluyla 3 günlük dozdan sonra etki sürdürülmemiştir ancak, mPFK'de ekstraselüler DA'yı hem akut olarak hem de 3 gün süren uygulamadan sonra artırmıştır (Pehrson A ve Ark., 2013). Aksine, akut bir vortioksetin dozu nükleus akkumbensde hücre dışı DA'yı artıramamıştır. Bu bölgesel farklılıklar DA'nın bu bölgelerde farklı orjinlerden gelmesine bağlanabilir. Nükleus akkumbens'deki DA sinir terminallerinden özel olarak ortaya çıkarken, mPFK'de DA, NE aksonları tarafından serbest bırakılabilir (Masana M ve Ark., 2012). Vortioksetin DA geri alımını engellemediğinden, vortioksetinin DA nörotransmisyonu üzerindeki etkisinin, diğer reseptör aktivitelerine aracılı olması muhtemeldir. DA

nörotransmisyonunun regülasyonunda 5-HT₃ reseptörlerinin rolü açık değildir (Betty C ve Ark., 2011). Post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılmasının prefrontal korteks'deki hücre dışı DA seviyelerini arttırdığı bilinmektedir (Diaz-Mataix L ve Ark., 2005). Vortiooksetinin hücre dışı DA seviyeleri üzerindeki etkileri, 5-HT reseptörünün tutulumunu düşündüren 5-HT_{1A} reseptörlerinin önemli bir doluluğunu meydana getiren dozlarda gözlemlenir.

Monoaminerjik aktivitenin artmasına ek olarak, vortiooksetin akut uygulaması mPFC'de ekstrasellüler asetilkolin (ACh) ve histamin seviyelerini arttırmaktadır, bu da vortiooksetinin bilişsel işlev üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunacaktır (Mork A ve Ark., 2013). 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₃ reseptörleri dahil olmak üzere, vortiooksetinle hedeflenen 5-HT reseptörlerinin birçoğu, ya doğrudan kolinerjik nöronlar üzerindeki varlıkları ya da GABA aranöronları aracılığıyla beyin bölgelerinde ACh salınımına neden olurlar (Fink KB ve Gothert M, 2007).

USP, sinaptik fonksiyonda uzun süren değişimleri incelemek için kullanılmıştır ve öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Malinow R ve Ark., 2000). Bu bağlamda hipokampal dilimlerdeki in vitro elektrofizyolojik kayıtlarda, vortiooksetinin sinaptik iletimi geliştirdiği görülmüştür. Vortiooksetin, GABAerjik aranöronlar tarafından piramidal nöronların inhibe edici kontrolünü zayıflatabilir ve böylece glutamaterjik nörotransmisyonu, USP ve nöroplastisiteyi artırabilir (Pehrson A ve Sanchez C, 2013). Bir çalışmada, vortiooksetin akut dozda, stres uygulanmamış sıçanlarda in vivo USP'yi azaltırken, vortiooksetin, yüksek bir platformda maruz bırakma tarafından indüklenen akut stres ile düşen USP'yi tersine çevirdiği tespit edilmiştir (Haddjeri N ve Ark., 2012). 5-HT₃ reseptörlerinin diğer monoamin reseptörlerine karşı eşsiz ve ayırt edici bir özelliği, iyonik doğasıdır ve endojen 5-HT tarafından fizyolojik uyarılmasından sonra GABAerjik aranöronları güçlü bir şekilde uyarabilmektedir (Puig M ve Ark., 2004). Bu nedenle, vortiooksetin ile 5-HT₃ reseptör blokajı, piramidal nöron aktivitesini disinhibe edebilir (Riga M ve Ark., 2013). Erişkin beyninde hipokampal nöroenezizde ilaca bağlı bir artış, antidepresan etkilerle ilişkilendirilmiştir (Banar M ve Duman RS, 2007). Osmotik bir mini pompa yoluyla sabit durum koşullarında sıçanlara uygulanan vortiooksetin, sadece bir günlük tedaviden sonra dentat girusta hücre proliferasyonunda önemli bir artışa neden olmuştur. (Haddjeri N ve Ark., 2012).

Tek ve çoklu dozda vortiooksetinin farmakokinetiği, 64 sağlıklı erkek ve 18 ila 53 yaşlarında 33 sağlıklı kadında çalışılmıştır (Areberg J ve Ark., 2012). Vortiooksetin insanlarda %75'lik bir biyoyararlanıma sahiptir, 7 ila 8 saat arasında Tmax değerine sahiptir ve oral uygulama üzerine 57 saatte bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Kararlı duruma ulaşmak için yaklaşık 5 yarı ömre sahip olduğu varsayılırsa, bu yaklaşık 12 günü bulur. Vortiooksetin esas olarak oksidasyon ve müteakip glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize edilir (Hvenegaard MG ve Ark., 2012). Vortiooksetinin metabolizmasından sorumlu olan P450 enzimleri arasında CYP2D6 en önemlisi olmakla beraber, CYP3A4 / 5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 ve CYP2B6 bulunmaktadır (Hvenegaard MG ve Ark., 2012).

2.5. Hot-Plate Test

Hot-plate test sıcağa nosiseptif yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir (Woolfe G ve MacDonald AL, 1944). Sıcaklık genellikle 52 veya 55 C'de, daha nadiren 48 C'de ayarlanır. 52 veya 55 C'lik bir kurulum, plakanın malzemesine bağlı olarak pençe yalamaya yönelik olarak 5 ila 10 s arasında temel gecikmelerin gözlemlenmesini sağlar. Bu sıcaklıklar, nosiseptif uyarının saptanmasına kadar cilt sıcaklığının artması için gereken süreyi ve geri çekilme tepkisini ortaya çıkarmak için gecikmeyi yansıtan ısı nosiseptrlerinin yanıt eşiğinden 10-15 C daha yüksektir. (Yeomans DC ve Proudfit HK, 1996). Yanma riski nedeniyle daha yüksek sıcaklıklar daha az tercih edilir. Hot-plate testindeki cevaplar supraspinaldir. Ölçülen parametre genellikle pençe yalama ya da tekrarlanan gözlemlere izin veren ilk yanıt için gecikme sresidir. Bazı alışmalar, özellikle farelerde sıçrama gecikmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu parametre dikkatle kullanılmalıdır, çünkü daha uzun gecikmelerle sonuçlanır, bu da bazen etik sorunları gündeme getirir ve aynı hayvan üzerindeki önlemleri tekrarlama olasılığını sınırlandıran bir öğrenme sürecine de yol açabilir. Plaka sıcaklığındaki küçük farklar, yanıt gecikmesindeki önemli farklılıklara neden olabilir. Davranış testleri için özel olarak tasarlanmış, sıcaklık değişikliklerinin hızlı ayarlanması ve sıcaklık kontrolünde 0,1 C hassasiyetle güvenilir plakaların kullanılması önemlidir. Testin yapılması kolay olsa da, otomatik değildir ve zamanlayıcı, deneyci tarafından başlatılır ve durdurulur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel tez çalışması için Kafkas Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 25.10.2017 tarih ve 2017/95 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onayını takiben çalışma, Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yürütülmüştür.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilmiş toplam 40 adet, ağırlıkları 25-30 gram arasında değişen swiss albino cinsi erkek fare kullanıldı. Fareler hayvan laboratuvarında uygun kafeslerde, 23 +/-1 santigrat derece sıcaklıkta ve ışıkların saat 08:00'de yakılıp, saat 20:00 de söndürülmesiyle 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritminin sağlandığı uygun ortamda barındırıldı. Fareler standart fare yemi ile beslendi. Herhangi bir diyet uygulaması, kısıtlaması ve su kısıtlaması yapılmadı. Kontrol ve deney grubu randomize bir şekilde toplam 4 gruba ayrılarak uygun kafeslerde tutuldu.

3.2. Gereçler

Deneyde kullanılan malzeme ve ilaçlar;

1. Hot-plate dijital
2. Distile su
3. Distile suda çözdürülmüş vortiooksetin
4. Kronometre
5. İnsülin enjektörü
6. %20 etanol,
7. Gazlı bez

3.3. İlaç Hazırlama ve Deney Düzeni

Hayvanlar kontrol grubu da dahil olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Vortiooksetin Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti'den temin edilip distile su içinde çözüldü (Leiser, S.C ve Ark., 2015). Kontrol grubuna 0,1 ml/10 g distile su intraperitoneal verildi. Üç ml distile su içinde birinci gruba 5 mg/kg doz, ikinci gruba 10 mg/kg doz, üçüncü gruba 20 mg/kg doz intraperitoneal olarak uygulandı. Denekler sıcaklığı 55 °C olan hot-plate yüzeyine bırakıldıktan sonra arka pençelerini yaladıkları veya sıçradıkları zamana kadar geçen sürenin ölçümü yapıldı. Ölçümler enjeksiyondan 30 dakika ve 90 dakika

sonra yapıldı. Doku zedelenmesini önlemek için cut-off değeri olarak 30 sn belirlenerek, bu süre içinde teste yanıt vermeyen hayvanların cihazdan alınması planlandı. Hot-plate yüzey temizliği %20 etanol ile yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Deneye sokulan hayvanlar istatistik yapılabilecek sayıda kullanıldılar (her grup için n=10). Elde edilen veriler bilgisayara aktarılarak, ilacın farelerin ağrı eşiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için ilişkili örneklem t-testi yapıp, dozun ağrı eşiği üzerine etkinliğinin belirlenmesi için varyans analizi (ANOVA) ve takiben Dunnett t testi ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo 4.1. Vortioksetin doz zaman tablosu

Grup	Doz	n	30. dakika		90. dakika		Fark		t	p
			Ortalama (Sn)	ss	Ortalama (Sn)	ss	Ortalama (Sn)	ss		
1	0	10	24,85	1,14	24,13	1,18	0,72	1,18	1,179	0,68
2	5	10	19,49	1,82	17,47	1,55	2,02	1,55	3,559	0,006
3	10	10	16,92	1,58	14,32	1,78	2,60	1,78	4,14	0,003
4	20	10	12,25	1,33	9,65	1,52	2,60	1,51	3,685	0,003
Toplam		40	18,38	4,85	16,40	5,53	1,98	5,54	6,08	0,000

Uygulamanın farelerin ağrı eşiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için ilişkili örneklem t-testi yürütülmüştür. 30. dakikadan (ortalama=18,38, ss=4,86) 90. dakikaya (ortalama=16,40 ss=5,53) ağrı eşik sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşmiştir; $t(39)=6,08$, $p<0,001$ (two-tailed). Ağrı eşiği değerlerinde ortalama düşüş 1,98 olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu olan grup 1'in ağrı eşiğinin 30. dakika ve 90. dakika ilişkili örneklem t testi değerlendirmesinde 30. dakikadan (ortalama=24,85 ss=1,14) 90. dakikaya (ortalama=24,13 ss=1,18) ağrı eşik sürelerinde düşüş 0,72 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşmemiştir; $t(9)=1,179$, $p=0,68$ (two-tailed).

5 mg vortioksetin verilen grup 2'nin ağrı eşiğinin 30. dakika ve 90. dakika ilişkili örneklem t testi değerlendirmesinde 30. dakikadan (ortalama=19,49 ss=1,82) 90. dakikaya (ortalama=17,47 ss=1,55) ağrı eşik sürelerinde düşüş 2,02 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşmiştir; $t(9)=3,559$, $p<0,006$ (two-tailed).

10 mg vortioksetin verilen grup 3'ün ağrı eşiğinin 30. dakika ve 90. dakika ilişkili örneklem t testi değerlendirmesinde 30. dakikadan (ortalama=16,92 ss=1,58) 90. dakikaya (ortalama=14,32 ss=1,78) ağrı eşik sürelerinde düşüş 2,60 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşmiştir; $t(9)=4,14$, $p<0,003$ (two-tailed).

20 mg vortioksetin verilen grup 4'ün ağrı eşiğinin 30. dakika ve 90. dakika ilişkili örneklem t testi değerlendirmesinde 30. dakikadan (ortalama=12,25 ss=1,33) 90. dakikaya (ortalama=9,65 ss=1,52) ağrı eşik sürelerinde düşüş 2,60 olarak

bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşmiştir; $t(9)=3,685$, $p<0,003$ (two-tailed).

Tablo 4.2. Tek faktörlü gruplar arası varyans analizi

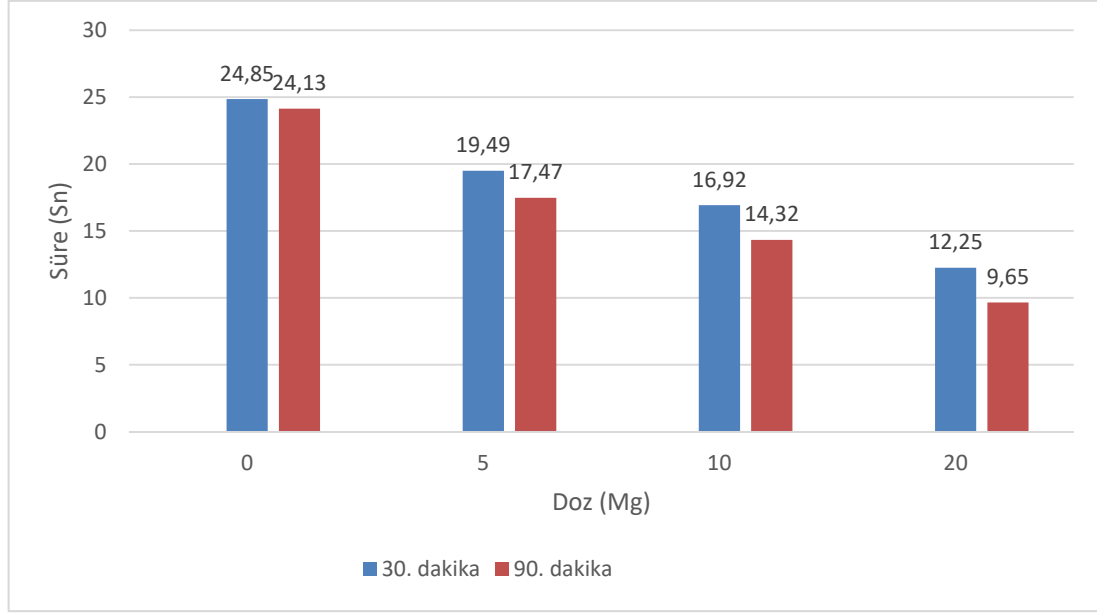
		Kareler Toplamı	df	Ortalama kare	F	p
30. dakika	Gruplar arası	828,66	3	276,22	124,53	,000
	Grup içi	79,85	36	2,22		
	Toplam	908,52	39			
90. dakika	Gruplar arası	1107,45	3	369,15	159,77	,000
	Grup içi	83,18	36	2,311		
	Toplam	1190,63	39			

Dozun ağrı eşiği üzerine etkisini incelemek için hem 30. dakika hem de 90. dakika ölçümleri için tek faktörlü gruplar arası varyans analizi yürütülmüştür. 30. dakika $F(3, 36) = 109,93$, $p<0,001$ hem de 90. dakika ölçümlerinde dozlar arası fark bulunmuştur.

Tablo 4.3. Çoklu karşılaştırma

Bağımlı değişken	(I) doz	(J) doz	Ortalama farklılık (I-J)	Standar t Hata	p	%95 Güven Aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
30. dakika	5	0	-5,36*	,67	,000	-6,99	-3,73
	10	0	-7,93*	,67	,000	-9,57	-6,30
	20	0	-12,61*	,67	,000	-14,24	-10,97
90. dakika	5	0	-6,66*	,68	,000	-8,33	-4,99
	10	0	-9,81*	,68	,000	-11,47	-8,14
	20	0	-14,48*	,68	,000	-16,14	-12,81

30 dakika değerleri için Dunnett testi uygulanarak yapılan post-hoc kıyaslamalar hem grup 2 ($19,4920 \pm 1,82316$), hem grup 3 ($16,9210 \pm 1,57698$) hem de grup 4 ($12,25 \pm 1,33$) değerlerinin kontrol grubu olan birinci gruptan ($24,85 \pm 1,138$) az olduğu görülmektedir $p<0,001$. 90 dakika değerleri için Dunnett testi uygulanarak yapılan post-hoc kıyaslamalarda da hem grup 2 ($17,47 \pm 1,55$), hem grup 3 ($14,33 \pm 1,78$) hem de grup 4 ($9,65 \pm 1,51$) değerlerinin kontrol grubu olan birinci gruptan ($24,13 \pm 1,182$) az olduğu görülmektedir $p<0,001$.



Grafik 4.1. 30. Dakika ve 60. Dakika ağrı eşik süreleri

Yukarıdaki grafikte de 30. ve 90. Dakikadaki ağrı eşik süresi ve doz ilişkisi gösterilmiş ve doz artışıyla birlikte ağrı eşik süresinde azalma görülmektedir. Yine her dozda, ağrı eşik süresinin 90. dakikada 30. dakikaya göre düşük olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Ağrıya duyarlılık birçok farklı mekanizmanın katkıda bulunabileceği karmaşık bir süreçtir. Bu mekanizmalar, hem enflamatuar medyatörler hem de nöronal membrandaki reseptörler ve akabinde aktive olan hücre içi sinyal yollarından oluşur.

Ağrıya duyarlılıkta daha çok stresli veya hasarlı dokudan hücre dışı proinflamatuar mediatörlerin salınması önemlidir. Bu mediatörler arasında bradikinin, ATP, prostaglandin E2 ve şaşırtıcı bir şekilde sinir büyüme faktörü (NBF) vardır. Doğal olarak, NBF, gelişmekte olan organizmadaki sinir hücrelerini hedef alan güçlü bir büyüme faktörüdür, fakat aynı zamanda yetişkin organizmada, proinflamatuar bir aracı olarak da rol oynar gibi görünmektedir (Lewin GR ve Ark., 1993). Hiperalejinin moleküler temelini anlamamızdaki bir gelişme; ısıyla aktive TRPV1 (The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) 'in NBF tarafından hassaslaştırıldığı mekanizmadır. TRPV1, >43°C'lik sıcaklıktaki artışlarla kuvvetli bir şekilde aktive edilir (Stein, AT ve Ark., 2006). Ayrıca, TRPV1'in önemli bir özelliği, sıcaklık eşliğinin, ısı hiperaleji adı verilen bir işlemde, bradikinin gibi proinflamatuar mediatörler tarafından azaltılması da ağrı duyarlılığında önemli olabileceğinin kanıtı olabilir (Cesare P ve Ark., 1996).

PKC ϵ (protein kinaz C) tarafından fosforilasyon; Bradykinin, ATP ve diğer birçok inflamatuvar mediatörler PKC'yi aktive eder, bu da nöronlarda ısıyla harekete geçen akımı hassaslaştırır ve bu akımında TRPV1 tarafından taşındığı kabul edilir (Cesare P ve Ark., 1996).

FIF2 ile inhibisyonun giderilmesi; FIF2'nin metabolizmasına yol açan FLC'yi (fosfolipaz C), aktive eden bradikinin, NBF ve diğer araçlar için ağrı duyarlılığında alternatif bir yol olabilir. Buradaki düşünce, FIF2'nin doğrudan iyon kanalına bağlanarak TRPV1'i inhibe etmesi ve FIF2'nin FLC ile duyarlılığa yol açmasıdır (Chuang, HH ve Ark., 2001).

PKA tarafından fosforilasyon; Prostaglandinler ve diğer enflamatuar mediyatörler, PKA'yi aktive eder ve bu da TRPV1'i fosforile eder. Ana etki, serin 116'da olmakta ve sensitizasyondan ziyade duyarsızlaşmada bir azalma yaparak ağrıyı artırmaktadır (Bhave G ve Ark., 2002).

Src tarafından fosforilasyon; Çalışmalar, NBF'nin hücre zarındaki iyon kanallarının sayısını hızla artırarak TRPV1'i duyarlı hale getirdiği yeni bir yol

tanımlamıştır. Yeni kanalların dahil edilmesi FI3K aktivasyonuna bağlıdır, bu da nonreseptör tirozin kinaz Src'yi aktive eder. TRPV1'deki, tirozin 199'da tek bir kritik kalıntının Src tarafından fosforilasyonu, TRPV1 kanallarının yüzey zarına hızlı hareketini tetikler ve bu durum ağrı duyarlılığına neden olabilir (Zhang X ve Ark., 2005).

Yukarıda anlatılan enflamasyon odaklı ağrı duyarlılık mekanizmaları çoğunlukla stres ve hasar sonucu oluşan durumlarda gösterilmiş olsa da bu mekanizmalardan herhangi birinin vortiooksetin tarafından uyarılması ağrı duyarlılığına neden olmuş olabilir.

Enflamatuar mekanizmalarla birlikte ağrı duyarlılığında adrenerjik sistem üzerinde de durulmaktadır. Adrenerjik uyarılmanın insanlarda ağrıyı tetikleyebildiğini ya da arttırdığını düşündüren veriler evrensel olarak kabul edilmemiştir (Verdugo RJ ve Ochoa JL, 1994). Bununla birlikte, adrenerjik reseptör aktivasyonunun, çeşitli koşullar altında ağrının arttırılmasında, klinik olarak önemli bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. İnsan kronik ağrı durumlarında adrenerjik reseptörleri içeren kanıtlar, iki kanıttan gelir: adrenerjik agonistler tarafından ağrının doğrudan artması ve adrenerjik blokajla devam eden ağrının giderilmesi. İyontoforetik uygulama veya norepinefrin kutanöz enjeksiyonu, salin plaseboya kıyasla, cildin semptomatik bölgelerindeki spontan ağrıyı arttırabildiği gösterilmiştir (Torebjork E ve Ark., 1995). Yine bir çalışmada Ali ve arkadaşları sempatik blokla rahatlama olduğu bilinen 12 hastaya sempatik bloklar uyguladı. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ağrı skorlarında %70 azalma olduğu görüldü. Hastalara daha sonra hem etkilenen hem de karşı tarafa ya serum ya da norepinefrin enjekte edildi. Etkilenen tarafta değil de, kontralateral tarafta , norepinefrin doz bağımlı bir şekilde saline plaseboya göre daha fazla ağrıya neden olmuştur (Ali Z ve Ark., 2000). Bir çalışmada ise Price ve arkadaşları sempatik blokaj öncesi ve sonrası sempatik bakımdan ağrılı hastaların yaşadığı duyuşal değişiklikleri karakterize etmiştir. Sempatik bloğun, sempatik blokajlı hastalarda, pre-blok ile karşılaştırıldığında, özellikle mekanik ağrı eşiklerini azalttığı gözlemlenmiştir (Price DD ve Ark., 1989). Vortiooksetinin norepinefrin nörotransmisyonu üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak, yaptığımız deneyde ağrı duyarlılığının artmış olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Serotonin reseptörleri arasında, 5HT-3 alt tipi eksitatör fonksiyona sahip tek ligand-kapılı katyon kanalıdır. Hem spinal dorsal boynuz hem de primer afferent nöronlarda eksprese edilir ve serotoninerjik nöronları azaltarak ağrı hipersensitivitesinin modülasyonunda önemli bir etken olarak yer alır (Lopez-Garcia JA 2006) . Ek olarak, Guo ve arkadaşları, nöronal 5-HT3 reseptörünün seçici aktivasyonunun, mikroglia ve astrositlerin hiperreaktivitesine yol açtığını, bunun da spinal sensitizasyon ve ağrı hipersensitivitesi ile sonuçlandığını göstermiştir (Guo W ve Ark., 2014). Ancak bazı çalışmalarda 5-HT3 reseptör aktivasyonu ile ağrının azaldığı da gösterilmiştir (Viguier F ve Ark., 2013). Vortiksetinin 5HT-3 reseptör antagonist etkinliği ağrı duyarlılığını artırmış olabilir.

Dorsal boynuz spinal kord seviyesinde klor (Cl) homeostazında bozulmanın, inflamatuvar ve nöropatik ağrı dahil olmak üzere farklı persistan ağrı sendromlarında hiperaljezinin gelişmesinde kritik olduğu gösterilmiştir (Zeilhofer HU ve Ark., 2012). Potasyum klorür eksportırı KCK2'nin ekspresyonundaki trans-sinaptik azalma, nöropatik ağrıda hiperaljezinin gelişmesiyle ilişkili nöronal anyon gradyanında kaymaya yol açan anahtar bir mekanizma olarak düşünülür (Coull JA ve Ark., 2005). KCK2 ekspresyonunun modülasyonu, aktive edilmiş mikroglia ve lamina 1 nöronlarında Tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörü aktivasyonu ile BKNF'nin salınmasından kaynaklanır (Coull JA ve Ark., 2005). Bu mekanizma opiatlar tarafından tetiklenen hiperaljezinin nedeni olarak düşünülmektedir (Ferrini F ve Ark., 2013) ve vortiksetininde benzer mekanizma ile ağrı yapabileceği düşünülebilir.

Spinal dorsal boynuz, düşük eşikli afferent lifler ile aktive edildiğinde dokunma hissini acıya çeviren projeksiyon nöronları arasında sessiz bir devre içerir. Bu devrenin işleyişinde, PKC- γ izoformunu eksprese eden, lamina II'nin en iç kısmında bulunan eksitatör aranöronlar büyük öneme sahiptir. Bu aranöronlar, A β lif ve C mekanoreseptörleri gibi düşük eşikli primer afferentler ve bu lifler aracılığıyla zararsız uyaranlarla aktive olan PKC- γ aranöronlarına innervasyonlar verirler (Neumann S ve Ark., 2008). Bu yolda iletilen bilgi, daha yüzeysel dorsal boynuzdaki projeksiyon nöronlarına geçmez çünkü PKC- γ aranöronları glisinergik ve GABAerjik aranöronların inhibisyonu altındadır (Miraucourt LS ve Ark., 2009). Ayrıca, hayvan deneylerinde intratekal striknin kullanılarak deney koşullarında glisin reseptörleri

bloke edildiğinde, zararsız uyaranların projeksiyon nöronlarında erken aktivasyonu indüklediği ve daha da önemlisi, mekanik hipersensitivite oluştuğu görülmüştür (Miraucourt LS ve Ark., 2007). Dolayısıyla, PKC- γ interneuronları içeren normalde sessiz bir dorsal boynuz devresinin aktivasyonu veya sensitizasyonu yoluyla dokunma, ağrıya dönüşebilir. Elektrofizyolojik kanıtlar, vortiooksetin, 5-HT₃ reseptörlerinde potent antagonist etkileri ile inhibe edici GABAerjik nörotransmisyonu baskıladığını göstermektedir (Dale ve Ark., 2014). Bu GABA baskılanması ile bu mekanizmanın olası etkinliği ağrı duyarlılığını artırmış olabilir.

Önceki deneyimler tarafından yönlendirilen yukarıdan aşağıya dikkat ve doğuştan gelen uyaranlara aşağıdan yukarıya dikkat (ağrıyı oluşturan uyaran gibi) arasında bir ayırım yapılır. Her iki durumda da, kolinerjik agonistler tarafından dikkatin artması ve dikkatin kolinerjik antagonistler tarafından bozulduğu belirtilmektedir (Klinkenberg I ve Ark., 2011). Ayrıca, korkutucu koşullandırma, özellikle limbik sistem yapılarının kolinerjik inervasyonuna bağlı bir öğrenme türüdür (Santini E ve Ark., 2012) ve kolinerjik antagonistlerin uygulanmasıyla bozulur (Zelikowsky M ve Ark., 2013). Yine bu durumla bağlantılı olarak, anksiyete ve ağrının korkusu, abartılı ağrı ve ağrı duyarlılığının yordayıcısı olarak görülmektedir (Zale EL ve Ark., 2013). Bu anlatılanlara paralel olarak, kolinerjik antagonizm, elektroensefalografik aktiviteyi yüksek voltajlı, yavaş ritimlere doğru kaydırması (Ebert U, Kirch W, 1998) ve uyuşukluk yarattığı bilinmektedir. Açıkça, kolinerjik agonistlerin ve antagonistlerin serebral eylemleri, öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri sınırlı değildir, aynı zamanda, bu ajanların omurilik hareketlerinden ayrı olarak ağrı duyarlılığını etkileyebilen dikkat, uyarılma ve duygusallık üzerindeki etkileri de içerir. Bozulmuş dikkat, azalan kaygı, korku, depresyon ve zayıflatılmış stres cevabı ağrı hassasiyetini azaltabilir. Vortiooksetin akut uygulaması mPFC'de ekstrasellüler asetilkolin seviyesini arttırmaktadır (Mork A ve Ark., 2013). Ayrıca, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₃ reseptörleri dahil olmak üzere, Vortiooksetinle hedeflenen 5-HT reseptörlerinin birçoğu, ya doğrudan kolinerjik nöronlar üzerindeki varlıkları ya da GABA aranonları aracılığıyla beyin bölgelerinde ACh salınımına neden olurlar (Fink KB ve Gothert M, 2007). Vortiooksetinin, asetilkolini artırması, kognitif etkinliğinin yüksek olması, antidepresan etkinliği deneyimizde elde ettiğimiz bulguları açıklayabilir.

Opioid kullanımına bağlı hiperaljezi değerlendirilirken, elektrofizyoloji deneyleri ile, opioid tedavisinin spinal dorsal boynuzda presinaptik NMDA reseptör aktivitesini arttırdığı ve postsinaptik NMDA reseptör aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Zhao YL ve Ark., 2012). Opioid uygulamasının, PK2'nin plazma membranına translokasyonunun, reseptörden magnezyum bloke edicisinin uzaklaştırılmasıyla presinaptik NMDA reseptörünün aktivasyonuna yol açmasına neden olabileceği ve yüksek bir glutamat salımı ile sonlanabileceği düşünölmektedir (Zhao YL ve Ark., 2012). Bu da sinaptik aralıkta glutamat seviyesinin artmasına, dolayısıyla aşırı uyarılmaya neden olacaktır ve hiperaljeziye yol açabilecektir denmektedir (Mao J ve Ark., 2002). Vortiksetin ile hedeflenen serotonin reseptörlerinin (örn., 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT3 ve 5-HT7) birçoğunun, glutamat reseptörleri ile veya başka araçlarla (GABA aranon) etkileşerek glutamat iletimini modöle ettiği de bilinmektedir (Pehrson AL, Sanchez C, 2014). Vortiksetinin bu etkisi de ağrı duyarlılığına neden olmuş olabilir.

Genel popölyasyonda, kronik ağrı durumu olan kişilerde ruhsal bozuklukların yaygınlık tahminleri, afektif bozukluklar için% 6.0 ile % 28.6 arasında (Walker EA ve Ark., 1992; McWilliams LA ve Ark., 2003; Bair MJ ve Ark., 2003; Scott KM ve Ark., 2006; Gureje O ve Ark., 2007; Tsang A ve Ark., 2008), anksiyete bozuklukları için % 2.3-35.1 arasında (Walker EA ve Ark., 1992; McWilliams LA ve Ark., 2003; Scott KM ve Ark., 2006; Gureje O ve Ark., 2007), madde kullanım bozuklukları için % 2,5 ile % 5.8 arasında değişmektedir (Scott KM ve Ark., 2006; Gureje O ve Ark., 2007). Vortiksetinin ağrı duyarlılaştırıcı etkisi sonraki deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi halinde, ağrı belirtisi olan psikiyatrik hastılığı olan kişiler dikkate alınarak reğete edilmesi faydalı olabilir.

6.SONUÇ

Yapılan hot-plate testte, vortioksetinin 5 mg, 10 mg ve 20 mg'lık dozlarında ağrı eşiğini düşürdüğü ve ağrıya duyarlılığı artırdığı sonucunu düşündürten bulgular saptanmıştır. Bu ağrı duyarlılığı tartışmada değinilen, hiperaljezi mekanizmalarına ya da vortioksetinin kognitif etkilerine bağlı olabilir ancak net değildir. Konuyla ilgili daha sonraki çalışmalar ve klinik gözlemlerle bu etkinin ortaya konması halinde bedensel belirtisi olan hastalarda, tedavi seçiminde yaptığımız çalışma önemli olabilir. Konuyla ilgili sonraki çalışmalarda bu etkinin netleştirilmesi ve mekanizmanın aydınlatılması hedeflenmelidir.

ÖZET

Vortioksetin'in nosiseptif sistem üzerine etkisi: Hayvan deneyi çalışması

Amaç: Ağrı önemli bir belirti olup kişinin yaşam kalitesini azaltabilir. Tedavisinde kullanılan birçok ajan vardır. Antidepresanlar ağrı tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Ağrı yakınması olan kişilerde psikiyatrik hastalık birlikteliği sık görülmektedir. Birçok antidepresanın analjezik etkinliği olduğu gösterilmiştir. Vortioksetin çeşitli psikiyatrik bozukluklarda kullanılan antidepresandır ancak nosiseptif sistem üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada vortioksetinin nosiseptif sistem üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 40 tane fare ile her birinde 10 olmak üzere dört grup oluşturuldu. İlk gruba distile su, ikinci gruba 5 mg/kg, üçüncü gruba 10 mg/kg, dördüncü gruba 20 mg/kg dozlarında distile su içinde çözülmüş vortioksetin, intraperitoneal olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra her bir fare 30. ve 90. dakikalarda hot-plate'e konularak değerlendirildi. Farelerin arka ayaklarını yalama ya da sıçramaları için geçen süre ağrı eşiği olarak belirlendi. Farelerin zarar görmesini engellemek için 30 saniye içinde ağrı tepkisi göstermeyen fareler için deney sonlandırıldı ve ağrı eşiği 30 saniye olarak kabul edildi. Dunnett t testi ile her bir doz üzerinde sürenin etkisini, one way anova ile 30. ve 90. dakikalarda dozun etkisi değerlendirildi.

Bulgular: 30 dakika ve 90 dakika değerleri için Dunnett testi uygulanarak yapılan post-hoc kıyaslamalar 30 dakika değerlerinde hem grup 2 (19,4920±1,82316), hem grup 3 (16,9210± 1,57698) hem de grup 4 (12,25 ±1,33) değerlerinin kontrol grubu olan birinci gruptan (24,85±1,138) p<0,001, 90 dakika değerlerinde hem grup 2 (17,47±1,55), hem grup 3 (14,33±1,78) hem de grup 4 (9,65±1,51) değerlerinin kontrol grubu olan birinci gruptan (24,13±1,182) az olduğu görülmektedir p<0,001. Gruplar arası varyans analizinde 30. dakika F (3, 36) = 109,93, p<0,001 hem de 90. dakika ölçümlerinde dozlar arası fark bulunmuştur.

Sonuç: Vortioksetinin 5 mg, 10 mg ve 20 mg'lık dozlarında ağrı eşiğini düşürebileceği ve ağrıya duyarlılığı artırabileceği görülmüştür. Bu ağrı duyarlılığı, hiperaljezi mekanizmalarına ya da vortioksetinin kognitif etkilerine bağlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, Antidepresan, Fare, Nosisepsiyon, Vortioksetin

SUMMARY

The effect of vortioxetine on the nociceptive system: an animal experimental study

Objective: Pain is a significant symptom that can cause a decrease in people's quality of life. There are many agents used in its treatment and antidepressants are one of the important ones. It is also common for people with pain to have psychiatric disorders. Many antidepressants have been shown to have analgesic activity. Vortioxetine is an antidepressant used in various psychiatric disorders, but its effect on the nociceptive system is unknown. The aim of this study was to investigate the effect of vortioxetine on nociceptive system.

Method: A total of 40 mice were included in the study, and they were divided into four groups, each consisting of 10 mice. Group 1 was given distilled water whereas vortioxetine dissolved in distilled water was administered intraperitoneally to groups 2, 3 and 4 at a volume of 5 mg/kg, 10 mg/kg, and 20 mg/kg, respectively. Following the injection, mice were placed on the hot plate at 30 min and 90 min. The time taken to observe a hind paw licking or jumping was determined as the pain threshold. For mice that did not show hind paw licking or jumping response within 30 seconds, the experiment was terminated to prevent damage to the mice and the pain threshold was considered 30 seconds. Dunnett's test was used to evaluate the effect of time on the dose and one-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine the effect of dose in 30 min and 90 min.

Results: Post-hoc comparisons made by using the Dunnett's test showed that values at 30 minutes time interval were found to be higher in group 1 (24.85 ± 1.138) than other groups (group 2: 19.4920 ± 1.82316 ; group 3: 16.9210 ± 1.57698 ; and group 4: 12.25 ± 1.33) ($p < 0.001$). Similarly, values at 90 minutes time interval were found to be higher in group 1 (24.13 ± 1.182) than other groups (group 2: 17.47 ± 1.55 ; group 3: 14.33 ± 1.78 ; and group 4: 9.65 ± 1.51) ($p < 0.001$). Analysis of variance made between groups revealed that there was a significant difference between the doses at the 30th- and 90th-minute measurements ($F[3, 36] = 109.93$) ($p < 0.001$).

Conclusion: The findings obtained in this study have showed that vortioxetine given at doses of 5 mg, 10 mg, and 20 mg may decrease pain threshold and increase

the sensitivity to pain. This sensitivity to pain may be due to the mechanisms of hyperalgesia or the cognitive effects of vortioxetine.

Key words: Pain, Antidepressant, Mouse, Nociception, Vortioxetine



KAYNAKLAR

- Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, Martinez-Barbera JP, Nassar MA, Dickenson AH, Wood JN (2008). The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321:702–705.
- Akopian AN, Souslova V, England S, Okuse K, Ogata N, Ure J, Smith A, Kerr BJ, McMahon SB, Boyce S, et al. (1999). The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2:541–548.
- Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling D, Levine JD. (2006). A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators. *J Neurosci* 26:3864–3874.
- Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, et al. (2000). Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 88:161-168.
- Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. (2008). Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci* 28:2485–2494.
- Areberg, J., Sogaard, B., & Hojer, A.M. (2012). The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 111:198–205.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. (2005). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119: 5-15.
- Attal N, Bouhassira D, Gautron M, Vaillant JN, Mitry E, Lepere C, Rougier P, Guirimand F. (2009). Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain* 144:245–252.
- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13: 1153-69.
- Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. (2005). Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci* 1051:559–569.
- Austin PD, Henderson SE. (2011). Biopsychosocial assessment criteria for functional chronic visceral pain: a pilot review of concept and practice. *Pain Med.* 12(4):552-64.

- Aydın ON. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 3:37-8.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163:2433-2445.
- Banasr, M., & Duman, R. S. (2007). Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6:311–320.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41:849–857.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, Zhong H, Nielsen SM, Hogg S, Mørk A, Stensbøl TB. (2011) Discovery of 1-[2(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl] piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem.* 54(9):3206–3221.
- Basbaum, AI.; Jessell, T. The Perception of Pain. In: Kandel, ER.; Schwartz, J.; Jessell, T., editors. (2000). *Principles of Neuroscience.*: Appleton and Lange; pp. 472-491. New York.
- Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. (2006). TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 124:1269–1282.
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448:204–208.
- Bautista DM, Sigal YM, Milstein AD, Garrison JL, Zorn JA, Tsuruda PR, Nicoll RA, Julius D. (2008). Pungent agents from Szechuan peppers excite sensory neurons by inhibiting two-pore potassium channels. *Nat Neurosci* 11:772–779.
- Bessac BF, Jordt SE. (2008). Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)* 23:360–370.
- Betry, C., Pehrson, A. L., Etievant, A., Ebert, B., Sanchez, C., & Haddjeri, N. (2013). The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 1115–1127
- Beutler L.E., Engle D., Oro-Beutler M.E., et al. (1986). Inability to express intense

affect: a common link between depression and pain? *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 54:752-759.

Bhattacharya MR, Bautista DM, Wu K, Haerberle H, Lumpkin EA, Julius D. (2008). Radial stretch reveals distinct populations of mechanosensitive mammalian somatosensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20015–20020.

Bhave, G., W. Zhu, H. Wang, D.J. Brasier, G.S. Oxford, and R.W. Gereau. (2002). cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation. *Neuron*. 35:721–731.

Bingel U., and Tracey I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology* 23:371-380.

Blier, P., & Ward, N. M. (2003). Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 53:193–203

Bonaventure, P., Dugovic, C., Kramer, M., De Boer, P., Singh, J., Wilson, S., Bertelsen, K., Di, J., Shelton, J., Aluisio, L., Dvorak, L., Fraser, I., Lord, B., Nepomuceno, D., Ahnaou, A., Drinkenburg, W., Chai, W., Dvorak, C., Sands, S., Carruthers, N., & Lovenberg, T. W. (2012). Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 342:429–440.

Brown DA, Passmore GM. (2009). Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol* 156:1185–1195.

Caceres AI, Brackmann M, Elia MD, Bessac BF, del Camino D, D'Amours M, Witek JS, Fanger CM, Chong JA, Hayward NJ, et al. (2009). A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9099–9104.

Cao YQ. (2006). Voltage-gated calcium channels and pain. *Pain* 126:5–9.

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288:306–313.

Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. (1999). A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398:436–441.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816–824.

Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, Anderson DJ. (2009). Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9075–9080.

Cesare, P., and P.A. McNaughton. (1996). A novel heat-activated current in nociceptive neurons, and its sensitization by bradykinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:15435–15439.

Chalfie M. (2009). Neurosensory mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44–52.

Chao MV. (2003). Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 4:299–309.

Chen X, Alessandri-Haber N, Levine JD. (2007). Marked attenuation of inflammatory mediator-induced C-fiber sensitization for mechanical and hypotonic stimuli in TRPV4^{-/-} mice. *Mol Pain* 3:31.

Chhabria A. (2015). Psychogenic pain disorder – differential diagnosis and treatment. *J. Assoc. Physicians India* 63(2):36–40.

Chuang, H.H., E.D. Prescott, H. Kong, S. Shields, S.E. Jordt, A.I. Basbaum, M.V. Chao, and D. Julius. (2001). Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂- mediated inhibition. *Nature.* 411:957–962.

Chung MK, Lee H, Caterina MJ. (2003). Warm temperatures activate TRPV4 in mouse 308 keratinocytes. *J Biol Chem* 278:32037–32046.

Clark AK, Yip PK, Grist J, Gentry C, Staniland AA, Marchand F, Dehvari M, Wotherspoon G, Winter J, Ullah J, et al. (2007). Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:10655–10660.

Colburn RW, Lubin ML, Stone DJ Jr, Wang Y, Lawrence D, D'Andrea MR, Brandt MR, Liu Y, Flores CM, Qin N. (2007). Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron* 54:379–386.

Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438:1017–1021.

Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438:1017–1021.

Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. (2003). Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424:938–942.

Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, et al. (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894–898.

Cruz-Orengo L, Dhaka A, Heuermann RJ, Young TJ, Montana MC, Cavanaugh EJ, Kim D, Story GM. (2008). Cutaneous nociception evoked by 15-delta PGJ2 via activation of ion channel TRPA1. *Mol Pain* 4:30.

Dale, E., Zhang, H., Leiser, S. C., Xiao, Y., Lu, D., Yang, C. R., et al. (2014). Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J. Psychopharmacol.* 28, 891–902. doi: 10.1177/0269881114543719

Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. (2007). Functional biology of the alpha (2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 28:220–228.

Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, et al. (2000). Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405:183–187.

De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. (2009). Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 126:115–132.

DeLeo, JA.; Sorkin, LS.; Watkins, LR., editors. (2007). *Immune and Glial Regulation of Pain*. IASP; Seattle.

Diaz-Mataix, L., Scorza, M. C., Bortolozzi, A., Toth, M., Celada, P., & Artigas, F. (2005). Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci* 25:10831–10843.

- Dib-Hajj SD, Yang Y, Waxman SG. (2008). Genetics and molecular pathophysiology of Na(v)1.7-related pain syndromes. *Adv Genet* 63:85–110.
- Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. (2007). Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 8:315–324.
- Dong X, Han S, Zylka MJ, Simon MI, Anderson DJ. (2001). A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell* 106:619–632.
- Drdla R, Sandkuhler J. (2008). Long-term potentiation at C-fibre synapses by low-level presynaptic activity in vivo. *Mol Pain* 4:18.
- Drew LJ, Rohrer DK, Price MP, Blaver KE, Cockayne DA, Cesare P, Wood JN. (2004). Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurones. *J Physiol* 556:691–710.
- Ebert U, Kirch W. (1998). Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *Eur J Clin Invest* 28:944–949.
- Eisenach J.C., De Kock M., and Klimscha W. (1996). α . *Anesthesiology* 85: 655-674.
- Estacion M, Dib-Hajj SD, Benke PJ, Te Morsche RH, Eastman EM, Macala LJ, Drenth JP, Waxman SG. (2008). NaV1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 28:11079–11088.
- Fernandez-Pastor, B., Ortega, J. E., & Meana, J. J. (2013). Involvement of serotonin 5-HT₃ receptors in the modulation of noradrenergic transmission by serotonin reuptake inhibitors: a microdialysis study in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 229:331–344.
- Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y (2013). Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis. *Nat Neurosci* 16:183–192.

- Fink, K. B., & Gothert, M. (2007). 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 59:360–417.
- Flor H. (2014). Psychological pain interventions and neurophysiology: implications for a mechanism-based approach. *Am Psychol* 69(2): 188–96.
- Gevaert T, Vriens J, Segal A, Everaerts W, Roskams T, Talavera K, Owsianik G, Liedtke W, Daelemans D, Dewachter I, et al. (2007). Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *J Clin Invest*
- Guler AD, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M, Caterina M. (2002). Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* 22:6408–6414.
- Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, Yang J, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F (2014). Spinal 5-HT₃ receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glia signaling cascade. *Mol Pain* 10:35.
- Gureje O, Akinpelu AO, Uwakwe R, Udofia O, Wakil A. (2007). Comorbidity and impact of chronic spinal pain in Nigeria. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:495-500.
- Haddjeri, N., Etievant, A., Pehrson, A., Sanchez, C., & Betry, C. (2012). Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition. *Eur Neuropsychopharmacol* 22(2):303.
- Haddjeri, N., Ortemann, C., de Montigny, C., & Blier, P. (1999). Effect of sustained administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxan on rat 5-HT neurotransmission. *Eur Neuropsychopharmacol* 9:427–440.
- Hefti FF, Rosenthal A, Walicke PA, Wyatt S, Vergara G, Shelton DL, Davies AM. (2006). Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends Pharmacol Sci* 27:85–91.
- Heinricher M.M., Tavares I., Leith J.L., et al. (2009). Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews* 60:214-225.
- Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. (2006). TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19564–19568.
- Honore P, Chandran P, Hernandez G, Gauvin DM, Mikusa JP, Zhong C, Joshi SK, Ghilardi JR, Sevcik MA, Fryer RM, et al. (2009). Repeated dosing of ABT-102, a

potent and selective TRPV1 antagonist, enhances TRPV1-mediated analgesic activity in rodents, but attenuates antagonist-induced hyperthermia. *Pain* 142:27–35.

Hu J, Lewin GR. (2006). Mechanosensitive currents in the neurites of cultured mouse sensory neurones. *J Physiol* 577:815–828.

Hughes, Z. A., Starr, K. R., Langmead, C. J., Hill, M., Bartoszyk, G. D., Hagan, J. J., Middlemiss, D. N., & Dawson, L. A. (2005). Neurochemical evaluation of the novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone. *Eur J Pharmacol* 510:49–57.

Hvenegaard, M. G., Bang-Andersen, B., Pedersen, H., Jorgensen, M., Puschl, A., & Dalgaard, L. (2012). Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos* 40:1357–1365.

IASP, (2017), IASP Terminology, <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>, 15 Aralık 2018’de erişildi.

Immke DC, McCleskey EW. (2001). Lactate enhances the acid-sensing Na⁺ channel on ischemia-sensing neurons. *Nat Neurosci* 4:869–870.

Interagency Pain Research Coordinating Committee, (2016). National Pain Strategy, https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/HHSNational_Pain_Strategy_508C.pdf, 15 Aralık 2018’de erişildi.

Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152:2204–5.

Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*. 21:267–278.

Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, Meng ID, Julius D. (2004). Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427:260–265.

Julius D, Basbaum AI. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413:203–210.

Karashima Y, Damann N, Prenen J, Talavera K, Segal A, Voets T, Nilius B.(2007). Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *J Neurosci* 27:9874–9884.

Karashima Y, Talavera K, Everaerts W, Janssens A, Kwan KY, Vennekens R, Nilius B, Voets T. (2009). TRPA1 acts as a cold sensor in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1273–1278.

Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. (2001). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci.* 15(21):3609–18.

Keller AF, Beggs S, Salter MW, De Koninck Y. (2007). Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain *Mol Pain* 3:27.

Kim D, Kim MA, Cho IH, Kim MS, Lee S, Jo EK, Choi SY, Park K, Kim JS, Akira S, et al. (2007). A critical role of toll-like receptor 2 in nerve injury-induced spinal cord glial cell activation and pain hypersensitivity. *J Biol Chem* 282:14975–14983.

Kindt KS, Viswanath V, Macpherson L, Quast K, Hu H, Patapoutian A, Schafer WR. (2007). *Caenorhabditis elegans* TRPA-1 functions in mechanosensation. *Nat Neurosci* 10:568–577.

Kirschstein T, Busselberg D, Treede RD. (1997). Coexpression of heat-evoked and capsaicin-evoked inward currents in acutely dissociated rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 231:33–36.

Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A (2011). Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* 221:430–442.

Kraychete DC, Guimaraes AC. (2003). Visceral hyperalgesia and chronic abdominal pain: diagnostic and therapeutic approach. *Rev Bras Anesthesiol.* 53(6):833-53.

Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, Christensen AP, Zhang DS, Woolf CJ, Corey DP. (2006). TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 50:277–289.

Kwan KY, Glazer JM, Corey DP, Rice FL, Stucky CL. (2009). TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons. *J Neurosci* 29:4808–4819.

Latremoliere A, Woolf CJ. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10:895–926.

Lawson JJ, McIlwrath SL, Woodbury CJ, Davis BM, Koerber HR. (2008). TRPV1 unlike TRPV2 is restricted to a subset of mechanically insensitive cutaneous nociceptors responding to heat. *J Pain* 9:298–308.

- Lecours, M., El Mansari, M., & Blier, P. (2012). Electrophysiological effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on serotonin transmission in the rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 22(2):249.
- Leffler A, Linte RM, Nau C, Reeh P, Babes A. (2007). A high-threshold heat-activated channel in cultured rat dorsal root ganglion neurons resembles TRPV2 and is blocked by gadolinium. *Eur J Neurosci* 26:12–22.
- Leiser, S.C., Iglesias-Bregna, D., Westrich, L., Pehrson, A.L., Sanchez, C. (2015). Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 2, pharmacological interactions in rodents suggest a role of serotonin-3 receptor antagonism. *J. Psychopharmacol.* 29:1092-1105.
- Lewin, G.R., A.M. Ritter, and L.M. Mendell. (1993). Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J. Neurosci.* 13:2136–2148.
- Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, Sali A, Hudspeth AJ, Friedman JM, Heller S. (2000). Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 103:525–535.
- Liedtke W, Friedman JM. (2003). Abnormal osmotic regulation in *trpv4*^{-/-} mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13698–13703.
- Lin YW, Cheng CM, Leduc PR, Chen CC. (2009). Understanding sensory nerve mechanotransduction through localized elastomeric matrix control. *PLoS One* 4:e4293
- Liu XJ, Gingrich JR, Vargas-Caballero M, Dong YN, Sengar A, Beggs S, Wang SH, Ding HK, Frankland PW, Salter MW. (2008). Treatment of inflammatory and neuropathic pain by uncoupling Src from the NMDA receptor complex. *Nat Med* 14:1325–1332.
- Lopez-Garcia JA (2006). Serotonergic modulation of spinal sensory circuits. *Curr Top Med Chem* 6:1987–1996.
- Lumpkin EA, Caterina MJ. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 445:858–865.
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. (2001). Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 21:1868–1875.

Madrid R, de la Pena E, Donovan-Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. (2009). Variable threshold of trigeminal cold-thermosensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. *J Neurosci* 29:3120–3131.

Malan TP, Mata HP, Porreca F. (2002). Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 96:1161–1167.

Malinow, R., Mainen, Z. F., & Hayashi, Y. (2000). LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol* 10:352–357.

Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. (1997). Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKCgamma. *Science* 278:279–283.

Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. (2002). Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci* 22:8312–8323.

Masana, M., Castane, A., Santana, N., Bortolozzi, A., & Artigas, F. (2012). Noradrenergic antidepressants increase cortical dopamine: potential use in augmentation strategies. *Neuropharmacology* 63:675–684.

Matta JA, Cornett PM, Miyares RL, Abe K, Sahibzada N, Ahern GP. (2008). General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:8784–8789.

Mayer D.J., and Price D.D. (1976). Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 2:379-404.

McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416:52–58.

McMahon, SB.; Bennett, DLH.; Bevan, S. (2008). Inflammatory mediators and modulators of pain. In: McMahon, SB.; Koltzenburg, M., editors. *Wall and Melzack's textbook of Pain*. Elsevier; p.49-72.

McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 106:127-133.

Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A. (2006). Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain*. 129(Pt 8):2202–10.

Merskey H, Bogduk N. (1994). *Classification of chronic pain*. 2nd ed. IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle,

- Merskey HM. (1986). Pain terms. *Pain suppl.* 3: 215-21.
- Messenger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, Orestes P, Latham JR, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. (2009). In vivo silencing of the Ca(V)_{3.2} T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. *Pain* 145:184–195.
- Miracourt LS, Dallel R, Voisin DL. (2007). Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS One* 2:1116.
- Miracourt, L.S., Moisset, X., Dallel, R., Voisin, D.L. (2009). Glycine inhibitory dysfunction induces a selectively dynamic, morphine-resistant, and neurokinin 1 receptor-independent mechanical allodynia. *J. Neurosci.* 29, 2519–2527.
- Mochizuki T, Sokabe T, Araki I, Fujishita K, Shibasaki K, Uchida K, Naruse K, Koizumi S, Takeda M, Tominaga M. (2009). The TRPV4 cation channel mediates stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in primary urothelial cell cultures. *J Biol Chem* 284:21257–21264.
- Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, et al. (2005). Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002919.
- Morgan GE, Mikhail MG. (1996). Pain Management. In: *Clinical Anesthesiology*, 2 ed. pp.274-316. Prentice-Hall International, New Jersey.
- Mork, A., Montezinho, L. P., Miller, S., Trippodi-Murphy, C., Plath, N., Li, Y., Gulinello, M., & Sanchez, C. (2013). Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 105:41–50.
- Mork, A., Pehrson, A., Brennum, L. T., Nielsen, S. M., Zhong, H., Lassen, A. B., Miller, S., Westrich, L., Boyle, N. J., Sanchez, C., Fischer, C. W., Liebenberg, N., Wegener, G., Bundgaard, C., Hogg, S., Bang-Andersen, B., & Stensbol, T. B. (2012). Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 340:666–675.
- Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, Ito T, Ohya S, Shigekawa M, Imaizumi Y. (2003). TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ Res* 93:829–838.

Nagy I, Rang H. (1999). Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a sub-population of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 88:995–997.

Nassar MA, Levato A, Stirling LC, Wood JN. (2005). Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Na(v)1.7 and Na(v)1.8. *Mol Pain* 1:24.

Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, Baker MD, Matthews EA, Dickenson AH, Wood JN. (2004). Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:12706–12711.

Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. (2008). Innocuous, not noxious, input activates PKC γ interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J Neurosci* 28:7936–7944.

Nishikawa N, Nomoto M. (2017). Management of neuropathic pain. *J Gen Fam Med*. 18:56–60.

Noel J, Zimmermann K, Busserolles J, Deval E, Alloui A, Diochot S, Guy N, Borsotto M, Reeh P, Eschalier A, et al. (2009). The mechano-activated K⁺ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. *EMBO J* 28:1308–1318.

Nuseir K., and Proudfit H.K. (2000). Bidirectional modulation of nociception by GABA neurons in the dorsolateral pontine tegmentum that tonically inhibit spinally projecting noradrenergic A7 neurons. *Neuroscience* 96:773–783.

Obata K, Katsura H, Miyoshi K, Kondo T, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Akira S, Noguchi K. (2008). Toll-like receptor 3 contributes to spinal glial activation and tactile allodynia after nerve injury. *J Neurochem*. 105:2249–2259

Olausson H, Cole J, Rylander K, McGlone F, Lamarre Y, Wallin BG, Kramer H, Wessberg J, Elam M, Bushnell MC, et al. (2008). Functional role of unmyelinated tactile afferents in human hairy skin: sympathetic response and perceptual localization. *Exp Brain Res* 184:135–140.

O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. (2000). Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 15: 659–66

Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. (2005). The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 45: 144–52

Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Martinez-Salgado C, Wemmie JA, Brennan TJ, Symonds E, Omari T, Lewin GR, Welsh MJ, et al. (2004). The ion channel ASIC1

contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenterology* 127:1739–1747.

Pehrson AL, Sanchez C. (2014). Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 19:121—33

Pehrson, A. L., & Sanchez, C. (2013). Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 19(2):1–13.

Pehrson, A. L., Cremers, T., Betry, C., van der Hart, M. G., Jorgensen, L., Madsen, M., Haddjeri, N., Ebert, B., & Sanchez, C. (2013). Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:133–145.

Perl ER. (2007). Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 8:71–80.

Pertovaara A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology* 80:53-83.

Petrus M, Peier AM, Bandell M, Hwang SW, Huynh T, Olney N, Jegla T, Patapoutian A. (2007). A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition. *Mol Pain* 3:40.

Porreca F., Ossipov M.H., and Gebhart G.F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends in Neurosciences* 25:319-325.

Price DD, Bennett GJ, Rafii A. (1989). Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain* 36:273-288.

Price MP, Lewin GR, McIlwrath SL, Cheng C, Xie J, Heppenstall PA, Stucky CL, Mannsfeldt AG, Brennan TJ, Drummond HA, et al. (2000). The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature* 407:1007–1011.

Price MP, McIlwrath SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr DE, Sluka KA, Brennan TJ, Lewin GR, Welsh MJ. (2001). The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 32:1071–1083.

Puig, M. V., Santana, N., Celada, P., Mengod, G., & Artigas, F. (2004). In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT₃ receptors. *Cereb Cortex* 14:1365–1375.

- Pullar, I. A., Boot, J. R., Broadmore, R. J., Eyre, T. A., Cooper, J., Sanger, G. J., Wedley, S., & Mitchell, S. N. (2004). The role of the 5-HT_{1D} receptor as a presynaptic autoreceptor in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 493:85–93.
- Rau KK, Jiang N, Johnson RD, Cooper BY. (2007). Heat sensitization in skin and muscle nociceptors expressing distinct combinations of TRPV1 and TRPV2 protein. *J Neurophysiol* 97:2651–2662.
- Reid G, Flonta ML. (2001). Physiology. Cold current in thermoreceptive neurons. *Nature* 413:480.
- Ren K, Dubner R. (2008). Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:570–579.
- Ren K., and Dubner R. (2002). Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 100:1-6.
- Riga, M. S., Celada, P., Sanchez, C., & Artigas, F. (2013). Role of 5-HT₃ receptors in the mechanism of action of the investigational antidepressant vortioxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(2):393–394.
- Ritner, HL.; Machelska, H.; Stein, C. (2009). Immune System Pain and Analgesia. In: Basbaum, AI.; Bushnell, M., editors. *Science of Pain*. pp.407-427 Academic Press: Oxford, England.
- Roza C, Puel JL, Kress M, Baron A, Diochot S, Lazdunski M, Waldmann R. (2004). Knockout of the ASIC2 channel in mice does not impair cutaneous mechanosensation, visceral mechanonociception and hearing. *J Physiol* 558:659–669.
- Salerno SM, Browning R, Jackson JL. (2002). The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 162: 19-24.
- Santini E, Sepulveda-Orengo M, Porter JT. (2012). Muscarinic receptors modulate the intrinsic excitability of infralimbic neurons and consolidation of fear extinction. *Neuropsychopharmacology* 37:2047–2056.
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, Handwerker H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15:333–341.
- Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. (2001). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:291–5.

- Scott KM, Oakley Browne MA, McGee MA, Wells JE. (2006). Mental-physical comorbidity in Te Rau Hinengaro: the New Zealand Mental Health Survey. *Aust N Z J Psychiatry* 40: 882-888.
- Sivilotti L, Woolf CJ. (1994). The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol* 72:169–179.
- Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. (2007). Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 23: 143–9.
- Snider WD, McMahon SB. (1998). Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 20:629–632.
- Stein, A.T., C.A. Ufret-Vincenty, L. Hua, L.F. Santana, and S.E. Gordon. (2006). Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the membrane. *J. Gen. Physiol.* 128:509–522.
- Sugai E, Morimitsu Y, Iwasaki Y, Morita A, Watanabe T, Kubota K. (2005). Pungent qualities of sanshool-related compounds evaluated by a sensory test and activation of rat TRPV1. *Biosci Biotechnol Biochem* 69:1951–1957.
- Suwabe, A., Kubota, M., Niwa, M., Kobayashi, K., & Kanba, S. (2000). Effect of a 5-HT(1A) receptor agonist, flesinoxan, on the extracellular noradrenaline level in the hippocampus and on the locomotor activity of rats. *Brain Res* 858:393–401.
- Tanga FY, Natile-McMenemy N, DeLeo JA. (2005). The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:5856–5861.
- Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. (2011). Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 111: 54-63.
- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21:531–543.
- Torebjork E, Wahren LK, Wallin G, et al. (1995). Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 63:11-20.
- Tracey WD. (2017). Nociception *Current Biology* 27:123-138.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, and Serra J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630–1635.

Tritschler L, Felice D, Colle R, et al. (2014). Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 7(6):731–745.

Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, Borges GL, Bromet EJ, Demyttenaere K, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Lepine JP, Haro JM, Levinson D, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Seedat S, Watanabe M. (2008). Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain* 9: 883-891.

Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. (2003). P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424:778–783.

Verdugo RJ, Ochoa JL. (1994). Sympathetically maintained pain. I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 44:1003-1010.

Viana F, de la Pena E, Belmonte C. (2002). Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nat Neurosci* 5:254–260.

Viguié, F., Michot, B., Hamon, M., and Bourgoin, S. (2013). Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms—implications of 5-HT₇ and other 5-HT receptor types. *Eur. J. Pharmacol.* 716:8–16.

Visser EJ, Davies S. (2009). What is pain? I: Terms, definitions, classification and basic concepts. *Austral Anaesthes.* 29-33.

Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP, Roy-Bryne PP. (1992). Comorbidity of gastrointestinal complaints, depression, and anxiety in the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Am J Med* 92:26S-30S.

Westrich, L., Pehrson, A., Zhong, H., Nielsen, S. M., Fredericksen, K., Stensbøl, T. B., Boyle, N., Hentzer, M., & Sanchez, C. (2012). In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 16(1):47.

Wetzel C, Hu J, Riethmacher D, Benckendorff A, Harder L, Eilers A, Moshourab R, Kozlenkov A, Labuz D, Caspani O, et al. (2007). A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse. *Nature* 445:206–209.

Woodbury CJ, Zwick M, Wang S, Lawson JJ, Caterina MJ, Koltzenburg M, Albers KM, Koerber HR, Davis BM. (2004). Nociceptors lacking TRPV1 and TRPV2 have normal heat responses. *J Neurosci* 24:6410–6415.

Woolf CJ. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306:686–688.

Woolfe G, MacDonald AL. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther* 80:300–307.

Wrigley PJ, Press SR, Gustin SM, Macefield VG, Gandevia SC, Cousins MJ, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. (2009). Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain*. 141:52–9.

Yeomans DC, Proudfit HK. (1996). Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: electrophysiological evidence. *Pain* 68:141–150.

Zale EL, Lange KL, Fields SA, Ditre JW. (2013). The relation between pain-related fear and disability: a meta-analysis. *J Pain* 14:1019–1030.

Zeilhofer HU, Benke D, Yevenes GE. (2012). Chronic pain states: pharmacological strategies to restore diminished inhibitory spinal pain control. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52:111–133.

Zelikowsky M, Hast TA, Bennett RZ, Merjanian M, Nocera NA, Ponnusamy R, Fanselow MS. (2013). Cholinergic blockade frees fear extinction from its contextual dependency. *Biol Psychiatry* 73:345–352.

Zhang, X., J. Huang, and P.A. McNaughton. (2005). NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J*. 24:4211–4223.

Zhao YL, Chen SR, Chen H, Pan HL. (2012). Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *J Biol Chem* 287:25073–25085

Zhong, H., Nielsen, S. M., Hogg, S., Mork, A., & Stensbol, T. B. (2011). Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 54, 3206–3221.

Zhuang ZY, Kawasaki Y, Tan PH, Wen YR, Huang J, Ji RR. Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine. *Brain Behav Immun* 2007;21:642–651.

Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, Nau C, Wood JN, Reeh PW. (2007). Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 2007;447:855–858.

Zohar, J., Nutt, D. J., Kupfer, D. J., Moller, H. J., Yamawaki, S., Spedding, M., & Stahl, S. M. (2014). A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:1005-1014.

Zyluk A. (1999). Are mental disorders the cause of reflex sympathetic dystrophy: A review. *Wiad Lek* 52:500–7.