T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA AĞRI HASSASİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Gül KARAMAN

TRABZON- 2022

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA AĞRI HASSASİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Gül KARAMAN

Tez Danışmanı Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU

TRABZON- 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, yardımcı ve destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi boyunca desteğini ve ilgisini biz asistanlarından esirgemeyen, her türlü sorun karşısında her zaman güvenebileceğimiz bir danışman olan, eğitim süresince bilgisi ve deneyimleri bizimle paylaşan sevgili hocam Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU'na

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Cavit BOZ, Prof. Dr. Sibel GAZİOĞLU, Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a ve birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum, deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU'na verdikleri emek ve destekleri için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birçok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız nöroloji servis, yoğun bakım ve poliklinik hemşirelerine, sağlık personelimize ve tüm klinik çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bilgisini ve desteğini benimle paylaşan dostum Tuğçe DİNÇ'e

Her zaman yanımda olan, beni destekleyen canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayşe Gül KARAMAN

ÖZET

Epilepsi Hastalarında Ağrı Hassasiyetinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi' ne başvuran 2017 ILAE tanı kriterlerine göre epilepsi tanısı almış olan hastalarda klinik ölçekler ve kantitatif duyu testleri aracılığıyla santral sensitizasyonun değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, kriterler göz önüne alınarak, Haziran 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvurmuş 35 epilepsi hastası ve hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip 35 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarına basınç ağrı eşiği (BAE – PPT: Pressure Pain Threshold), temporal sumasyon (TS) ve koşullu ağrı modülasyonundan (KAM – CPM: Contitioned Pain Modulation) oluşan kantitatif duyu testi (KDT – QST: Quantitative Sensory Testing) protokolü uygulandı. Klinik ölçek olarak santral sensitizasyon envanteri (SSE – CSI: Central Sensitization Invantary) ve ağrı duyarlılık anketi (ADA – PSQ: Pain Sensitivity Questionnare) yapıldı. Santral sensitizasyon ile ilişkili olduğu bilinen depresyon, uyku bozukluğu ve kronik yorgunluk semptomlarının değerlendirilmesi amacıyla Beck depresyon ölçeği (BDÖ – BDI: Beck Depression Invantary), yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ – FSS: Fatique Severe Scale) ve Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ – PSQI:Pittsburgh Sleep Quality Index) uygulandı. Koşullu ağrı modulasyonu sonuçlarına göre epilepsi hastaları santral sensitizasyonu olan (SaS+) ve olmayan (SaS-) olarak gruplandırıldı. Grupların KDT ve ölçek sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 35 epilepsi hastası ve 35 sağlıklı kontrol alındı. Epilepsi hastaları ve sağlıklı gruplar arasında yaş (p=0,865), cinsiyet (p=1,000), eğitim (p=0,332), sigara kullanımı (p=0,332) ve vücut kitle indeksleri (p=0,155) arasında anlamlı fark izlenmedi. Koşullu ağrı modülasyonu hastalarının 17'sinde (%48,6) <1 olacak şekilde sağlıklı kontrollere göre (N=3 (%8,6)) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterecek şekilde santral sensitizasyon varlığını gösterdi. Kantitatif duyusal

test sonuçları hasta ve kontrol grupları için karşılaştırıldığında hasta grubunda BAE değerleri düşük (p=0,036) saptanırken, TS değerleri arasında fark belirlenmedi. Klinik ölçek sonuçları SaS+ ve SaS- epilepsi hastaları ile kontrol grupları için karşılaştırıldığında SSE, ADA-moderate ve ADA-total değerleri (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,016, 0,039) arasında anlamlı farklılık izlendi. Gruplar arasında BDÖ dağılımları arasında anlamlı farklılık (p=0,001) izlendi ve SaS+ epilepsi hastalarının %35,3'ünde, SaS- epilepsi hastalarının %11,91'inde hafif depresyon saptanırken sağlıklı grupta depresyon izlenmedi.

Sonuç: Epilepsi ve ağrılı semptomlar en sık birliktelik gösteren komorbiditelerdir. Bu durum her iki hastalığın patofizyolojisinde santral sensitizasyon mekanizmalarının rol oynaması ile açıklanabilir. Bu tez çalışması ile epilepsi hastalarında kontrollere oranla ağrı duyarlılığının istatiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu hem ağrı eşiğindeki ve hem de santral sensitizasyondaki farklılıkla gösterilmiştir. Santral sensitizasyonun varlığı aynı zamanda epilepsi hastalarında semptom olmadığı halde, klinik ölçekle saptanan hafif depresyonla da ilişkilendirilmiştir. Bu bilgiler ışığında epilepsi hastalarının takip ve tedavi sürecinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, ağrı, santral sensitizasyon, kantitatif duyu testleri, santral sensitizasyon ölçekleri, algometre, ağrı eşiği, basınç ağrı eşiği, temporal summasyon, koşullu ağrı modülasyonu

SUMMARY

Evaluation of Pain Sensitivity in Epileptic Patients

Purpose: The aim of this study was to evaluate central sensitization by means of clinical scales and quantitative sensory tests for patients who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital and were diagnosed with epilepsy according to the 2017 ILAE diagnostic criteria.

Method: Considering the criteria, 35 epilepsy patients who applied to the Neurology Outpatient Clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between June 2019 and March 2021, and 35 healthy individuals with similar demographic characteristics to the patient group were included in this prospective study. A quantitative sensory test (QST) protocol consisting of pressure pain threshold (PPT), temporal summation (TS) and conditional pain modulation (CPM) were applied to the patients and control groups. Central sensitization inventory (CSI) and pain sensitivity questionnaire (PSQ) were performed as clinical scales. Beck depression scale (BDI), fatigue severity scale (FSS), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were used to evaluate depression, sleep disturbance and chronic fatigue symptoms that are known to be associated with central sensitization. According to CPM results, epilepsy patients were grouped as central sensitized (SaS+) and non-sensitized (SaS-). The QST and scale results of the groups were compared.

Results: Thirty-five epilepsy patients and 35 healthy controls were included in the study. There was no significant difference between epilepsy patients and healthy groups in terms of age (p=0.865), gender (p=1,000), education (p=0.332), smoking (p=0.332) and body mass index (p=0.155). Central sensitization was detected in 17 (48.6%) of the epilepsy patients and in 3 (8.6%) of the healthy group. When QST results were compared for the patient and control groups, PPT values were found to be low (p=0.036) in the patient group, but no difference was found between the TS values. When clinical scale results were compared for SaS+ and SaS- epilepsy patients and control groups, a significant difference was observed between

CSI, PSQmodatare and PSQtotal values (p values 0.001, 0.016, 0.039, respectively). There was a significant difference between the groups in BDI distributions (p=0.001), and mild depression was detected in 35.3% of SaS+ epilepsy patients and 11.91% of SaS- epilepsy patients, whereas depression was not observed in the healthy group.

Conclusion: Epilepsy and painful symptoms are the most common comorbidities. This can be explained by the central sensitization mechanisms playing a role in the pathophysiology of both diseases. In this thesis study, it was shown that pain sensitivity was statistically significantly increased in epilepsy patients compared to controls, with the difference in both pain threshold and central sensitization. In addition, it was thought that the detection of mild depression in clinical scales may be related to central sensitization, despite the absence of depressive complaints in epilepsy patients. In consideration of this information, this situation should be considered in the follow-up and treatment process of epilepsy patients.

Keywords: Epilepsy, pain, central sensitization, quantitative sensory tests, central sensitization scales

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
SUMMARY v
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ xvix
ŞEKİLLER DİZİNİ xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
1. Epilepsi 3
1.1 Epilepsi: Tarihçe ve Tanımlamalar 3
1.2 Epidemiyoloji 4
1.3 Etyoloji 6
1.4 Epileptik Nöbetlerin Patofizyolojisi 8
1.5 Epileptogenez 9
1.6 Epileptik nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması 15
2. Ağrı 23
2.1 Ağrı: Tarihçe ve Tanımlamalar 23
2.2 Epidemiyoloji 26
2.3 Ağrının Sınıflandırılması 27
2.3.1 Ağrının Süresine Göre 27
2.3.2 Ağrının Mekanizmasına Göre 29
2.4. Ağrı Teorileri 31
2.4.1. Spesifite (Özgüllük) Teorisi (1811) 32
2.4.2. Yoğunluk Teorisi (1894) 33
2.4.3. Patern Teorisi (1929) 33
2.4.4. Kapı Kontrol Teorisi (1965) 34
2.4.5. Biyopsikososyal Model (1977) 36

2.5. Ağrının Nörofizyolojisi ve Nöroanatomisi 37
2.5.1. Periferik Mekanizmalar 39
2.5.2. Santral Mekanizmalar 46
2.6. Santral Sensitizasyon 62
2.6.1 Tanım 62
2.6.2 Patofizyoloji 63
2.6.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı 66
3. GEREÇ VE YÖNTEM 90
3.1. Hasta Seçimi 90
3.2. Hastaların değerlendirmesi 91
3.2.1. Klinik Değerlendirme Ölçekleri 91
3.2.2. Test Protokolleri 94
3.3. İstatistiksel Yöntem 98
4. BULGULAR 99
5. TARTIŞMA 117
6. SONUÇLAR 131
7. KAYNAKLAR 133
8. EKLER 166

KISALTMALAR DİZİNİ

BAE :	Basınç Ağrı Eşiği
PPT:	Pressure Pain Threshold
TS :	Temporal Sumasyon
KAM :	Koşullu Ağrı Modülasyonu
CPM :	Contitioned Pain Modulation
KDT :	Kantitatif Duyu Testi
QST:	Quantitative Sensory Testing
SSE :	Santral Sensitizasyon Envanteri
CSI :	Central Sensitization Invantary
ADA :	Ağrı Duyarlılık Anketi
PSQ :	Pain Sensitivity Questionnare
BDÖ :	Beck Depresyon Ölçeği
BDI :	Beck Depression Invantary
YŞÖ :	Yorgunluk Şiddet Ölçeği
FSS :	Fatique Severe Scale
PUKİ :	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
PSQI :	Pittsburgh Sleep Quality Index
SaS:	Santral Sensitizasyon
SSS :	Santral Sinir Sistemi
EEG :	Elektroensefalografi
ILAE :	International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi)
SUDEP :	Sudden Unexpected Death in Epilepsy

GEFS+:	Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
VGLUT :	Veziküler Glutamat Taşıyıcı
AMPA :	alfa-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propiyonat
NMDA :	N-metil-d-aspartat
mGLuR :	Metabotropik Glutamat Reseptörleri
GLAST :	l-glutamat/l-aspartat Taşıyıcısı
GLT :	Glutamat Taşıyıcısı
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
LTP :	Long Term Potantiation
EAAT :	Eksitatör Amino Asit Taşıyıcılar
GS :	Glutamin Sentetaz
SNT :	N sistem taşıyıcıları
SAT :	A sistem taşıyıcıları
GABA :	Gamma-Aminobutirik Asit
GAD:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
VIAAT :	Veziküler İnhibitör Amino Asit Taşıyıcısı
GAT :	GABA Taşıyıcısı
ATP :	Adenosin 5′-trifosfat
BDNF :	Brain-Derived Neurotrophic Factor
GDNF :	Glia Türevli Nörotrofik Faktör
TNF-a :	Tümör Nekroz Faktörü-a
IL-1p :	İnterlökin
Kir :	içe doğru düzeltici potasyum kanalları
PDS :	Paroksismal Depolarizasyon Şifti
sICAM-1:	Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1

sVCAM-1:	Çözünebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
NCAM-1:	Nöral Hücre Adezyon Molekülü-1
CAMK4:	Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz IV
TRAF-6:	Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ile İlişkili Faktör 6
NÖİ :	Nöbet Önleyici İlaç
IASP :	Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (International Association for the Study of Pain)
IHS :	Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (The International Headache Society)
T hücreleri :	Transmisyon Hücreleri
HPA :	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenokortikal Aks
DKG :	Dorsal Kök Ganglionu
TG :	Trigeminal Ganglion
SP :	Substans P
CGRP :	Calcitonin Gene Related Protein
NGF :	Nerve Growth Factor
TrkA1T:	irozin kinaz reseptör tip I
GDNF:	Glial Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör
ASIC :	Acid-Sensitive İon Channel
TRPM8 :	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M (melastatin) Member 8
TRPV1 :	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V member 1 = kapsaisin reseptörü= vanilloid reseptörü
TRP :	Transient Receptor Potential Channel
PLA2:	Fosfolipaz A2
COX :	Siklooksijenaz

LOX :	Lipoksijenaz
PIP2:	Fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı
IP3 :	İnositol trifosfat
DAG :	Diaçilgliserol
PKC :	Protein kinaz-C
TrkB :	Tropomiyozin Reseptör Kinaz B
KCC :	Potasyum Klorür Ko-transporteri
ERK :	Ekstrasellüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz
NK1:	Nörokinin-1
NF-kB :	Nükleer Faktör-kB
PPAR :	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
WDR :	Wide Dynamic Range Neurons
STT :	Spinotalamik Traktus
VL :	Ventral Lateral Nukleus
VPL :	Ventral Posterior Lateral Nukleus
VPM :	Ventral Posterior Medial Nukleus
VPİ :	Ventral Posterior İnferior Nukleus
VMpo :	Ventromedial Posterior Nukleus
PAG :	Periaqueductal Gri Cevher
RF :	Retiküler Formasyon
CL :	Santrolateral Nukleus
PF :	Parafasikuler Nukleus
MDvc :	Medial Dorsal Nukleus Ventrokaudal Bölüm
MDpo :	Medial Dorsal Nukleus Posterior Bölüm
PBN :	Parabrakiyel Nukleus

NCF :	Kuneiform Nukleus
LC :	Lokus Sereleus
RVM :	Rostral Ventromedial Medulla
NGc :	Retikülaris Gigantoselularis
NRM :	Nukleus Rafhe Magnus
VLM:	Ventrolateral Medulla
DRt :	Dorsal Retiküler Nukleus
NTS:	Traktus solitari
VGCC :	Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları
RT :	Retiküler talamik çekirdek
ZI :	Zona incerta
PFC :	Prefrontal korteks
ACC :	Anterior Singulat Korteks
RAIC :	Rostral Agranuler İnsular Korteks
SI :	Primer somatosensoriyel korteks
SII :	Sekonder somatosensorial korteks
TLR4:	Toll-like Reseptörü 4
PSD :	Postsinaptik Dansite Bölgesi
PLC/PKC yolu :	Fosfolipaz C\Protein Kinaz C Yolu
PI3K yolu :	Fosfatidilinositol-3-Kinaz Yolu
ERK :	Ekstrasellüler Sinyal Regule Kinaz
CaM-KII :	Kalsiyum-Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
CREB :	cAMP Yanıt Element Bağlayıcı Protein
MAPK :	Mitojen Aktive Protein Kinaz
PKA:	Protein kinaz A

NO :	Nitrik oksit
EMG :	Elektromiyelografi
DFNS :	Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain)
TSA :	Termal Sensorial Analizatör
MSA :	Moduler Sensorial Analizatör
CHEPS :	Contact Heat Evoked Potential Stimulation
ATS :	Advanced Thermosensory Stimulator
CRPS :	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
TMH :	Temporamandıbular Eklem Hastalıkları
VAE :	Vibrasyon algı eşiği
SRD :	Subnükleus Reticularis Dorsalis
NRS :	Sayısal derecelendirme ölçeği
SPECT :	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
H-MRS:	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi
fMRI :	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET :	Pozitron Emisyon Tomografisi
ASL:	Arteriyel Spin Etiketleme
SEP :	SomatosensorieL Uyarılmış Potansiyeller
LEP :	Lazer ile Uyarılmış Potansiyeller
PEP :	Pinprick Uyarılmış Potansiyeller
SDY :	Sempatik Deri Yanıtları
NFR :	Nosiseptif Fleksiyon Refleksi
KSP :	Kutanöz Sessiz Period
GKR :	Göz Kırpma Refleksi

TMS :	Transkranial Manyetik Stimulasyon
BAT :	Basınç Ağrı Toleransı
VAS :	Vizuel analog skala
CADASIL :	Subkortikal Enfarktüslü Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ve Lökoensefalopati
JME :	Juvenil Myoklonik Epilepsi
JTK :	Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
TLE :	Temporal Lop Epilepsisi
KYD :	Kortikal Yayılan Depresyon

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981) 18
Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989) 19
Tablo 3. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)..... 20
Tablo 4. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017)..... 22
Tablo 5. Sinir liflerinin sınıflandırılması 40
Tablo 6. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri..... 99
Tablo 7. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri..... 100
Tablo 8. Epilepsi Hastalarının Hastalık İlişkili Özellikleri..... 101
Tablo 9. Epilepsi hastaları ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre kategorik karşılaştırılması..... 102
Tablo 10. Epilepsi hastaları ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması 103
Tablo 11. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları..... 105
Tablo 12. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları..... 105
Tablo 13. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler göre kategorik karşılaştırılması 106
Tablo 14. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması..... 107
Tablo 15. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları..... 109
Tablo 16. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları..... 109
Tablo 17. Epilepsi Hastalarının Gruplara Göre Hastalık İlişkili Özellikleri 110
Tablo 18. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması 112

Tablo 19. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması 113
Tablo 20. Santral Sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların epilepsi sendromu ve EEG sonuçlarına göre karşılaştırma sonuçları 114
Tablo 21. EEG sonuçlarına göre karşılaştırma sonuçları 115
Tablo 22. Epilepsi sendromlarına göre karşılaştırma sonuçları..... 116

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. (A) Florentius Schuyl ve (B) Louis La Forge tarafından Descartes'ın Treatise of Man'daki tanımına dayanan ağrı sisteminin çizimi (referans 148'den aynen alınmıştır.) 32

Şekil 2. Nöromatriks bileşenleri (referans 155'den aynen alınmıştır.) 35

Şekil 3. Ağrı teorilerinin şematik diyagramı A: Spesifite teorisi B:Yoğunluk teorisi C: Patern teorisi D: Kapı kontrol teorisi (referans 122'den aynen alınmıştır.) 36

Şekil 4. Engel ve Loeser'in biyopsikososyal modelleri (referans 158'den aynen alınmıştır.) 37

Şekil 5. Nosisepsiyon aşamaları (referans 162'den aynen alınmıştır.) 38

Şekil 6 A: Trigeminal ve dorsal kök ganglionları B: C lifleri C: Aδ ve Aβ lifleri (referans 163'ten aynen alınmıştır.) 39

Şekil 7. Nosiseptif lifler ve Rexed laminaları (referans 198'den aynen alınmıştır.) 48

Şekil 8. Rexed laminaları; Lamina I, Lamina II ve Lamina III Stalked ve Islet Hücreleri (referans 199'dan aynen alınmıştır.) 48

Şekil 9. Nöroanatomik ağrı yolları 53

Şekil 10. Ağrı ilişkili beyin sapı yapıları (referans 204'ten aynen 54

Şekil 11. Desenden ağrı yolağında monoaminler (referans 205'ten aynen alınmıştır.) 56

Şekil 12. Talamik afferentler ve çekirdekleri, kortikal bağlantıları (referans 211'den aynen alınmıştır.) 56

Şekil 13. Santral sensitizasyon mekanizmaları 64

Şekil 14. a Modüler Duyusal Analizör (MSA) b Termal Duyusal Analizör (TSA II) c,d ve elektrotları (referans 250'den aynen alınmıştır.) 72

Şekil 15. a,b farklı yoğunlukta ve Q uçlu iğne stimülatörleri (pinprik), pamuklu çubuk ve fırça c von Frey filamentleri d Filamentler, uçları yuvarlatılmış fiber optik kablolar e Titreşim algılama eşiğini kontrol etmek için 8/8 ölçekli (Rydel–Seiffer) nörolojik 64 Hz diyapazon f Basınç ağrı eşiğini belirlemek için dijital basınç algometresi (referans 250'den aynen alınmıştır.) 72
Şekil 16. Saglıklılar ve santral sensıtızasyon gelişen hastalarda temporal sumasyon (referans 307'den aynen alınmıştır.) 79
Şekil 17. Saglıklılar ve santral sensıtızasyon gelişen hastalarda spasyal sumasyon (referans 307'den aynen alınmıştır.) 80
Şekil 18. Koşullu Agrı Modulasyonu (referans 335'den aynen alınmıştır.) 83
Şekil 19. Bilgisayarlı algometre 95
Şekil 20. Basınç Ağrı Eşiği Ölçümü 96
Şekil 21. Koşullu Agrı Modulasyonu 988

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet santral sinir sistemindeki (SSS) bir nöron kümesinin anormal, aşırı, hipersenkronize deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan geçici paroksismal bir disfonksiyondur (1). Nöbetin klinik bulguları deşarjların başlangıç ve dağılım alanına bağlı olarak bilinç değişikliğinin eşlik edebildiği motor, sensoriyal, otonomik, davranışsal fonksiyon bozukluğu ve psişik bulgular şeklinde olabilir (2). Epilepsi ise beynin tekrarlayan epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluktur (3-5). Epilepside ani gelişen anormal aşırı elektriksel deşarjları oluşturan süreç konusunda patofizyolojik mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılmamıştır ve epileptogeneze yönelik çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir.

Ağrı ise bir uyaran sonrası, mevcut veya olası doku hasarına karşılık bir dizi karmaşık nörokimyasal aktivitenin ilgili merkezlerce değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkan duyusal, emosyonel, bilişsel ve davranışsal paternleri olan, hoşa gitmeyen deneyim olarak tanımlanmaktadır (6). Ağrı oluşumunda gerek santral gerek periferik birçok süreç rol almaktadır ve ağrıya aracılık eden mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Epilepsi ile migren, fibromyalji ve benzeri kronik ağrılı sendromların birlikteliği sık görülmektedir (7-8). Tedavi yaklaşımında ise her iki durumda da nöronal hipereksitabiliteyi azaltacak ajanların kullanılması bu durumun uygunsuz spontan nöronal aktivite sonucu veya fizyolojik uyaranlara karşı aşırı nöronal yanıtla karakterize olduklarını düşündürmektedir (9-11). Bu durumda ağrının algılanmasında sağlıklı kontrollere göre epilepsi hastalarında bir farklılık saptanması, olası fizyopatolojik ve anatomik ortak süreçlerin tanımlanmasına, ağrı davranışlarının değerlendirilmesine ve elde edilen verilerle teröpatik yaklaşımın etkinliğinin arttırılmasına katkıda bulunabilir.

Literatür incelendiğinde bu konuda gönüllü insan çalışması olmadığı dikkati çekmektedir. Bu çalışmanın amacı santral sensitizasyonun algometre kullanılarak

değerlendirilmesi ve ILAE kriterlerine göre tanı almış epilepsi hastalarının değişmiş ağrı duyarlılığı açısından analiz edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

1. Epilepsi

1.1. Epilepsi: Tarihçe ve Tanımlamalar

Epilepsi 3000 yılı aşkın bir süredir bilinmekte olup o dönemlerde doğaüstü güçlerin insana saldırması sonucu meydana geldiği düşünülmekteymiş (12-13). Bununla birlikte nöbet nedenleri, nöbet tipleri, auralar hatta uzun sürmesi halinde ölüm ile sonuçlanabileceği belirtilerek status epileptikus betimlenmiş, bu farklılıklar her nöbete farklı bir doğaüstü gücün sebep olması ile ilişkilendirilmiş (14-15). En eski tıbbi metinlerden biri olan "Sakikku", "antasubba" ve "miqtu" terimiyle; Hamurabbi yasaları ise "bennu" terimiyle epilepsiden bahsetmiştir (16-18). Eski Hint yazılı belgelerinde, epilepsi bilinç kaybı ''*apasmara*'' olarak adlandırılmış; auralar tanımlanmıştır (19). "Sar'a" sözcüğü Arapça kökenli olup "yere serme" anlamında olup, "seizure" kelimesi ise İngilizce kökenli tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki "to seize" fiilinden türemiştir (20). Epilepsi sözcüğü eski Yunanca kökenli olup, "yakalamak", "kavramak" anlamlarındaki "epilambanein" fiilinden gelmektedir (21). Epilepsinin günahkârlar için bir ceza olduğuna inanan antik Yunanlıların aksine milattan önce 450 yılında Hipokrat epilepsiyi ilk defa hastalık olarak tanımlamıştır (18). Orta çağda ise İbn-i Sina "El-Kânûn Fi't-Tıbb" adlı kitabında epilepsiyi beyin disfonksiyonu olarak değerlendirmiştir ve tedavi önerilerinde bulunmuştur (22). On dokuzunu yüzyılda, özellikle Fransız, Hollandalı, Alman ve İngiliz bilim adamları araştırmalarıyla öne çıkmıştır. Bu yüzyılda, epilepsiyi patofizyolojisi ve yapısal özellikleriyle tanımlamaya çalışan Hughlings Jackson, modern epileptolojiyi kurmuştur (23). Hans Berger modern elektroensefalografinin (EEG) temelini atmış, interiktal ve post iktal EEG değişikliklerini göstermiştir (24). William G. Lennox ve Henri Gastaut nöbet tipleri ve EEG ilişkisini tanımlamaya çalışmıştır (25). Bu veriler ışığında anti-epileptik ilaçlar, cerrahi yöntemler ve diğer tedavi seçenekleri keşfedilirken 1971 yılında bilgisayarlı tomografinin, 1977 yılında manyetik rezonans görüntülemenin bulunmasıyla ilerlemeler hızlanmıştır.

1909'da kurulmuş olan, epilepsi ile ilgili en önemli kuruluş olan ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği/ International League Against Epilepsy) tarafından, tüm dünyada aynı bilimsel dilin konuşulması amacı ile 1969, 1981 ve 1989 tarihinde epilepsi sınıflaması yapılmıştır. Sınıflama 2010'da genişletilmiş, 2017 yılında güncel verilerle son şeklini almıştır (26).

2005 yılında ILAE tarafından epilepsi nöbeti, "beyindeki eş zamanlı ve aşırı nöronal aktiviteye bağlı geçici semptom ve bulgular" olarak tanımlanırken, epilepsi ise "epileptik nöbetlere kalıcı yatkınlık oluşturan ve nöbetlere bağlı gelişen nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları tanımlayan bir beyin bozukluğu" olarak ifade edilmiştir (27).

2014 yılında ILAE tarafından epilepsi tanımında düzenleme yapılmıştır. Buna göre epilepsi, açıklanan koşullardan en az birini içeren bir beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (28). Bu koşullar:

1.En az 24 saatten fazla aralıkla meydana gelen 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması,

2.Bir tetiklenmemiş veya refleks nöbet ve önümüzdeki 10 yıl içinde oluşabilecek, iki tetiklenmemiş nöbetten sonra genel nöbet rekürrensine benzer (en az %60) gelişebilecek nöbetlerin ihtimali,

3.Bir epilepsi sendromu tanısının olması

Nöbetin tekrarlama riski epilepsi tipine, yaşa, sendroma, etyolojiye, tedaviye ve pek çok farklı faktöre bağlı olabilmektedir. Bununla birlikte yaşa özgü epilepsi sendromlarının görülebileceği yaş geçtikten sonra en az 5 yıl antiepileptik ilaç kullanmaksızın 10 yıl nöbetsiz olma durumunda hastalığın çözülmüş (resolved) olduğu kabul edilir (29).

1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, 2010 yılında yaptığı çalışmada epilepsinin özürlülük ile ilişkili olarak dünya çapında yükümlülük yaratan en büyük 2. nörolojik hastalık olduğunu ortaya koymuştur ve verilerine göre epilepsi tanılı yaklaşık 50 milyon

insan bulunmaktadır (30-32). Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda toplumun yaklaşık %10'u yaşamının bir döneminde nöbet geçireceği ve yaşam boyu epilepsi gelişim insidansı %3, prevalansı %0,5 dolayında olduğu bildirilmektedir (33-34).

Epilepsi prevelansı ve insidansı; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. İnsidans çalışmalarının sistematik bir meta-analizinde (32), epilepsinin insidans oranı 61,4/100.000 olarak saptanmıştır. İnsidans, düşük/orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksek izlenmiştir (139,0 ve 48,9). Yaşam boyu epilepsi prevelansı ise yüksek gelirli ülkelerde 5,8/1000, düşük gelirli ülkelerde kentsel alanlarda 10,3/1000 ve kırsal alanlarda 15,4/1000 olarak saptanmıştır. Bu farklar risk altındaki popülasyonların farklı yapısı, perinatal risk faktörlerine daha fazla maruz kalma, daha yüksek SSS enfeksiyonları ve travmatik beyin hasarı ile açıklanabilir (32,35). Epilepsi insidansı, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş üzerinde daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada insidansın yaşamın ilk yılında yılda 86,6/100,000, 60 yaşa kadar azalarak yılda 23-31/100,000, ilerleyen yaşlarda artarak 85 yaş üstünde yılda 180/100,000 şeklinde yükseldiği belirtilmiştir (32). Epilepsi insidansı ve prevalansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir. Bu durum epilepsi için risk faktörlerinin erkeklerde daha fazla görülmesinin sonucu olabileceği gibi bazı bölgelerde sosyokültürel nedenlerle kadınlarda durumun gizlenmesi ile açıklanabilir (32,35).

Epilepsi hastaları genel popülasyona göre daha yüksek ölüm riski altındadır. Epilepside ölümler sıklıkla SUDEP (epilepside ani beklenmedik ölüm/ Sudden Unexpected Death in Epilepsy, epilepsideki ölümlerin %2-18'i insidansı 1,1-1,3/1000), status epileptikus (%12,5), intiharlar (%0–2), boğulma, yanma, yaralanma gibi dolaylı sebepler ve sağlık hizmeti almakta güçlük ile ilişkilidir (35,36). Yüksek gelirli ülkelerde standartlaştırılmış ölüm oranı 1,6 ila 3,0 arasında değişirken, düşük gelirli ülkelerde 19,8 olarak saptanmıştır (35).

1.3. Etyoloji

Epilepsi hastalığı eski sınıflandırmada etyolojik olarak idyopatik, kriptojenik ve semptomatik epilepsiler olarak 3 ana grupta toplanmaktaydı (37). İdyopatik epilepsiler, mevcut araştırma yöntemleri ile altta yatan nedenin gösterilemediği ancak olası genetik bozukluklar ile ilgili olduğu düşünülen çoğu belli bir yaş aralığında spontan düzelen, tedaviye yanıtlı dolayısıyla sekel ihtimalinin düşük olduğu nöbetleri; kriptojenik epilepsiler, mevcut araştırma yöntemleri ile altta yatan nedenin gösterilemediği ancak idyopatik epilepsilerin kriterlerini de karşılamadıkları için semptomatik olduğu düşünülen nöbetleri; semptomatik epilepsi ise tekrarlayan nöbetlere yol açan yapısal veya biyokimyasal nedenin gösterilebildiği genellikle kötü prognozlu nöbetleri tanımlamaktaydı. Son yıllarda, modern nörogörüntüleme ve genetik testlerdeki gelişmelerin altta yatan nedenleri daha kesin olarak tanımlanmasına olanak sağlamasıyla birlikte bu terminoloji terkedilmiş ve 2017 ILAE tarafından sınıflandırmada etyolojik nedenler 6 gruba ayrılmıştır (38).

1. Yapısal etyoloji: Elektrofizyolojik bulguları destekler nitelikte nörogörüntülemede tespit edilen ve hastanın nöbetlerini açıklayabilecek anormallikleri içerir. Bazı yapısal lezyonların ilişkili oldukları nöbet tipleri iyi tanımlanmış olup medikal tedavilerin yeterli gelmediği noktada epilepsi cerrahisinin de bir şeçenek olduğunun bilinmesi açısından tanınmaları önemlidir. Hipokampal skleroza bağlı gelişen mezial temporal lob epilepsisi, hipotalamik hamartoma bağlı gelişen jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji epilepsisi en çok bilinen örneklerdir. Altta yatan neden inme, hipoksik iskemik ensefalopati, travma ve enfeksiyon gibi edinsel, kortikal gelişim malformasyonları gibi genetik veya her ikisi de olabilir. GPR56 mıutasyonuna veya intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonuna sekonder gelişebilen polimikrogiri buna örnek gösterilebilir. Hamartin ve tüberini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlara bağlı oluşan tuberoskleroz kompleksi gibi yapısal anomalinin iyi tanımlanmış bir genetik temele dayandığı durumlarda hem yapısal hem de genetik terimleri kullanılabilir.

2. Genetik etyoloji: Genetik mutasyonlara bağlı ortaya çıkan nöbetlerin esas bulgu olduğu hastalıkları oluşturur. Genetik mutasyon, kromozomal veya moleküler

düzeyde ortaya çıkabilir. De novo mutasyonlar nadir olmadığı için genetik ve kalıtsal aynı anlama gelmemektedir.

a. Bazı bozuklukların tanımlanması aile öyküsünde otozomal dominant bir hastalığın varlığına dayanabilir. Örneğin benign ailevi neonatal epilepsi sendromunda potasyum kanallarını kodlayan KCNQ2 veya KCNQ3 genlerinde mutasyon çoğu ailede tespit edilebilirken, otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsi sendromunda ise bireylerin çok az bir kısmında mutasyonlar gösterilebilmiştir.

b. Çocukluk çağının absans epilepsisi ve juvenil myoklonik epilepsi gibi aynı sendroma sahip popülasyonlarda yapılan klinik araştırmalar genetik bir etiyoloji düşündürebilir.

c. Bazılarında ise tek bir gen veya majör etkiye sahip kopya sayısı varyantını içeren moleküler bir temel tanımlanmıştır. En iyi bilinen örnek, hastaların %80 ‘inden fazlasında sodyum kanallarını kodlayan SCN1A geninin patojenik varyantının olduğu Dravet sendromudur. Dravet sendromu ve febril nöbet artı jeneralize epilepsi (GEFS+) ile ilişkili SCNA1 mutasyonlarında olduğu gibi monogenik etyoloji hafif veya şiddetli spektruma neden olabilir.

3. Enfeksiyöz etyoloji: Özellikle gelişmekte olan ülkeleri etkileyen dünya çapındaki en yaygın sebeptir. Merkezi sinir sistemindeki enfeksiyonlar hem akut semptomatik nöbetlere hem de viral ensefalit gibi postenfeksiyöz epilepsiye neden olabilir. Enfeksiyöz etiyolojiler arasında tüberküloz, HIV, serebral sıtma, nörosistiserkozis, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz ve zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar bulunur.

4. Metabolik etyoloji: Temelinde çoğunlukla genetik daha az sıklıkla edinsel bir orjinin yer aldığı bir dizi metabolik bozukluk ile ilişkili, nöbetlerin temel bulgu olduğu hastalıkları oluşturur. Porfiri, üremi, aminoasidopatiler ve piridoksin bağımlı nöbetler ve edinsel kaynaklı serebral folat yetmezliği örnek gösterilebilir. Tanınması spesifik tedavilerin uygulanarak nöbetlerin ve kognitif yıkımın önlenmesi nedeniyle önemlidir.

5. İmmun etyoloji: Otoimmunite aracılıklı santral sinir sistemi inflamasyonu ile ilişkili, nöbetlerin temel bulgu olduğu hastalıkları oluşturur. Otoantikor testlerinin daha çok uygulanabilmesi ile son zamanlarda birçok otoimmun epilepsi tanımlanmıştır. Anti□NMDA reseptör ensefaliti ve anti□LGI1 ensefaliti örnek verilebilir. Tanınması tedavide immunoterapinin kullanılması nedeniyle önemlidir.

6. Etyolojisi bilinmeyen: Bu grup epilepsinin sebebi bilinmemektedir.

1.4. Epileptik Nöbetlerin Patofizyolojisi

Normal beyinde eksitatör ve inhibitör mekanizmalar arasında denge vardır. Yapılan araştırmalar, nöbet oluşumu için bir nöron grubunda hipereksitabilite ve hipersenkronizasyon olaylarının eş zamanlı olarak gerçekleşmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Nöbet semiyolojisi, sendromları ve sebepleri düşünüldüğünde patofizyolojiyi tek bir mekanizma ile açıklamak güçtür. Epileptik bir beyinde hipersenkron nöronal hipereksitabiliteyi kolaylaştıran morfolojik ve\veya fonksiyonel anormallikler olabilir (39). Ligand ve voltaj kapılı iyon kanal defektleri sonucu iyon homeostazının bozulması, sinaptik veya nonsinaptik disfonksiyon, astrositlerin ve mikrogliaların anormal işlevi, oksidatif stres, enerji metabolizmasının bozulması, karbonik anhidraz inhibisyonu, morfolojik değişiklikler, immünolojik süreçler, reseptörler ve nörotransmitterler, nöronal migrasyon defektleri ve tüm bunların neticesinde nöronal ağın patolojik olarak organize olması gibi birçok mekanizma ileri sürülmektedir (40-52). Epileptogenez sırasında nörodejenerasyon, nörogenez, aksonal filizlenme, aksonal hasar, gliogenez, anjiyogenez, dendritik plastisite, kan beyin bariyerinde hasarlanma, ekstrasellüler matriks yeniden düzenlenmesi, oksidatif stres, karbonik anhidraz inhibisyonu ve hücresel membranlardaki değişiklikler dahil olmak üzere çok sayıda nörobiyolojik değişiklik oluşur (53-54). Temporal lobdaki hipokampus, parahipokampus, subikulum, entorinal korteks ve amigdala gibi limbik yapılar hipereksitabiliteye daha yatkındır (54).

Çoğu zaman bu aktiviteler sınırlı sayıda nöronda gerçekleşmekte olup zamanla daha fazla nöronun hipersenkron aktiviteye katılmasıyla nöbet oluşabilir. Eğer nöbet başlangıcı serebral korteksin bir bölgesinde sınırlanmış ise fokal, beyinin

tüm bölgelerini eş zamanlı tutar ise jeneralize olarak sınıflandırılmaktadır. Nöbetin klinik bulguları deşarjların başlangıç ve dağılım alanına bağlı olarak semiyolojik ve elektroensefalografik değişiklikler gösterebilir. Bazen bilinç değişikliğinin eşlik ettiği veya etmediği; motor, sensoriyal, otonomik, davranışal fonksiyon bozukluğu veya psişik bulgular şeklinde nöbetler olurken bazen klinik olarak nöbetler fark edilemeyebilir. Benzer şekilde bazı nöbetler klinik belirtisi olmaksızın elektroensefalogramda (EEG) gözlenebilirken bazı nöbetler klinik olarak gözlenmesine rağmen EEG'de nöbet aktivitesi oluşturmayabilir (55).

1.5. Epileptogenez

Epileptogenez; genetik, konjenital veya edinsel patofizyolojik olaylar sonucunda, spontan nöbetler üretebilen beyin dokusunun gelişimini ve ilerlemesini tanımlar. Her ne kadar hasarın başlangıcından kliniğin ortaya çıkmasına kadar latent dönem olsa da yapılan çalışmalar epileptogenezin nöbet oluştuktan sonra da devam eden ve ilerleyen bir patofizyolojik olay olduğunu düşündürmektedir (56). Epileptik nöbetlerin biyokimyasal zemininde uyarılmada bir artış ve / veya inhibisyonda bir azalma sonucu olduğu düşünülmektedir.

Temel eksitatör nörotransmitter hücre içi glikozdan (de novo) veya glutaminaz tarafından glutaminden sentezlenen glutamattır. Glutamat veziküler glutamat taşıyıcı (VGLUT) proteinleri tarafından presinaptik veziküllerde paketlenir. Presinaptik terminalin depolarize olmasıyla voltaj kapılı kalsiyum (Ca) kanalları açılarak Ca hücre içine girer ve glutamat vezikülleri SNARE proteinleri yoluyla sinaptik aralığa salınır (60). Glutamatın hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörleri vardır. Ligand kapılı iyon kanallarında alfa-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propiyonat (AMPA), N-metil-d-aspartat (NMDA) ve kâinat reseptörleri bulunur. NMDA reseptör ailesinin 7 alt birimi bulunmaktadır. Bunlar NR1, NR2A-D ve NR3A ve B reseptörleridir. AMPA reseptörleri ise GluR1-4 olmak üzere 4 alt birimden oluşmaktadır. Kâinat reseptör ailesi ise GluR5-7 ve KA1 ve 2 şeklinde farklı alt birimlerden oluşmaktadır. AMPA aktivasyonu, hızlı sinaptik iletim ile postsinaptik hücrenin hızlı ve geçici depolarizasyonuna neden olur (57). Bu durum üzerindeki magnezyum (Mg) iyonları ile inaktif bulunan NMDA reseptörlerinden Mg iyonları salınarak sodyum (Na), potasyum (K) ve Ca iyonlarının hücre içine

girmesine izin verir ve depolarizasyona neden olur. Ayrıca NMDA reseptörlerinin hücre içine Ca girişi ile sinaptik plastisite ve transkripsiyonel regülasyonda önemli rol oynayan ikincil haberci sistemleri de başlar (58). Kainik asit reseptörleri eksitatör nörotransmiyonun pre-postsinaptik modülasyonunu sağlayan glutamat reseptörüdür ve hipokampüste yaygın olarak bulunur (59). Metabotropik glutamat reseptörleri (mGLuR) üç gruba ayrılır (60). Grup I reseptörleri presinaptik mGluR1 ve postsinaptik mGluR5'i içerir. Presinaptik mGluR1, glutamatın veziküler salınımını artırabilirken, postsinaptik mGluR5, iyonotropik reseptörlerin postsinaptik etkilerini ve Na, K ve Ca iyon kanallarının geçirgenliğini modüle ederek hem inhibitör hem eksitatör etkiler gösterebilir. Grup II, presinaptik terminalde glutamat salınımını engelleyebilen mGluR2,3'ü içerir. Ayrıca astrositlerde exprese edilen mGluR3 glutamat geri alımının>%90'ından sorumlu olan glutamat taşıyıcıları l-glutamat/l-aspartat taşıyıcısı (GLAST) ve glutamat taşıyıcısı (GLT)-1'i düzenler. Grup III metabotropik glutamat reseptörleri, inhibitör presinaptik reseptörler olarak işlev görür ve mGluR4, 6, 7 ve 8'i içerir. Bunların uyarılması adenilat siklazı inhibe ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonlarını düşürür ve glutamatın presinaptik salımını sınırlar. Neokorteks, hipokampus ve striatumdaki sinapslarda AMPA aracılı nörotransmisyon, özellikle sık tekrarlanan stimülasyon sonrası mGLuR'ye bağlı uzun dönemli potansiyalizasyon-long term potantiation da (LTP) indükleyebilir (62). Öte yandan sinaptik aralıkta glutamatın aşırı artışı nekrotik sürece ve hücre ölümüne yol açabilir (60). Glutamatın presinaptik terminalde yenilenmesi glutamat-GABA/glutamin döngüsü yoluyla geri alınması ile gerçekleşir (61). Glutamat, eksitatör amino asit taşıyıcılar 1,2 (EAAT) ile hem pre-post sınaptık hücrelere hem glial hücrelere alınır. Glia içinde, glutamin sentetaz (GS) hücre içi glutamatı, daha sonra hücre içi boşluğa salınan glutamine dönüştürür. Dönüşümden sonra, glutamin, astrositik membran üzerindeki N sistem taşıyıcıları (SN) 1 ve 2 tarafından salınması ve ardından sistem A taşıyıcıları (SAT) 1 ve 2 yoluyla nöronal alım yoluyla nöronlara geri gönderilir ve burada glutaminaz tarafından glutamata geri dönüştürülür ve veziküler glutamat taşıyıcıları ile veziküllere taşınır (60-61,70). Glutamin sentetaz eksikliğinde, glutamin üretiminin azalmasına bağlı GABA eksiliğinin yanı sıra amonyak tüketiminin azalması ile

yüksek lokal amonyak konsantrasyonlarının nörotoksisiteye ve Cl taşınmasını etkileyerek eksitotoksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir (70).

Temel inhibitör nörotransmitter olan Gamma-Aminobutirik Asit (GABA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından presinaptik terminallerde glutamattan sentezlenir ve veziküler inhibitör amino asit taşıyıcısı (VIAAT) olarak anılan veziküler GABA taşıyıcısı yoluyla sinaptik veziküllere dahil edilir (63). Glutamik asit dekarboksilazın hücre sitoplazmasında üretilen GAD65 ve sinir terminali yakınında bulunan GAD67 isimli iki formu vardır. GAD65, sinaptik bölgelerde GABA sentezinin lokal kontrolünde rol oynarken, GAD67, hem nörotransmitter hem de metabolit olarak GABA'nın bazal seviyesinin korunmasından sorumludur (65-66). Presinaptik terminalin depolarize olmasıyla voltaj kapılı Ca kanalları açılarak Ca hücre içine girer ve GABA vezikülleri sinaptik aralığa salınır. GABA reseptörleri, iyonotropik GABA-A ve GABA-C reseptörü ile metabotropik GABA-B reseptörü olmak üzere üç grupta incelenmektedir. GABA'nın postsinaptik membranda GABA-A reseptörlerine bağlanması, Cl iyonlarının (NKCC1-KCC2 klor kanalları) postsinaptik hücreye girişini kolaylaştırarak hiperpolarizasyona neden olur. Aynı zamanda, GABAA reseptör aktivasyonu tonik inhibisyonda aracı olarak çalışır. Metabotropik GABA-B reseptörlerine bağlanması ise adenilat siklazın G-proteini aracılı aktivasyonunu kolaylaştırarak cAMP aracılı potasyum kanal iletkenliğini artırarak K iyonlarının salınmasına (presinaptik GABA-B), Ca iyon girişinin azalmasına (postsinaptik GABA-B) ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe ederek hiperpolarizasyon meydana getirir (63,67,69). GABA-A reseptörleri, Cl- akımı ile hızlı inhibitör postsinaptik potansiyellere (İPSP) neden olurken, metabotropik GABA-B reseptörleri artmış K+ ve Ca+2 iletimi ile presinaptik otoreseptör olarak fonksiyon görüp, yavaş İPSP'lere aracılık etmektedir (64). Gamma-Aminobutirik-Asit, perisinaptik glia ve presinaptik nöron üzerinde bulunan GABA taşıyıcıları (GAT'lar) ve EATT 3,4,5 tarafından ekstrasellüler boşluktan uzaklaştırılır (63,67). GAT'lerin tersine çevrilmesi de GABA reseptör aktivasyonunun nonsinaptik bir mekanizması olarak belirtilmiştir (68).

Astrositler beyin inflamasyonu, enerji metabolizması, oksidatif stres, iyon homeostazı ve hücre dışı boşluk hacmi, nörotransmiter (örn., glutamat, GABA ve

glisin) metabolizması, gliotransmiterler [örn., glutamat, D-serin, adenosin 5′-trifosfat (ATP)], nörotrofik faktörler [örn., beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve glia türevli nörotrofik faktör (GDNF)] ve sitokinler [örn., tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve interlökin-1p (IL-1p)] dahil olmak üzere çeşitli nöroaktif moleküllerin salgılanması, sinaptik fonksiyon ve plastisitenin desteklenmesi, kan-beyin bariyeri sürdürülmesi ve kan akışının düzenlenmesi gibi bir çok süreçte rol oynar (70-71). Astrositlerin bu işlevleri arasında, potasyum iyonları (K+) için spasyal tamponlama sistemi ile nöronal uyarılabilirliğin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu mekanizmasına öncelikle Kir4.1 alt birimleri içeren astrositik içe doğru düzeltici potasyum (Kir) kanalları aracılık eder (71). Uyarılmış nöronlardan salgılanan aşırı hücre dışı K+'yı, konneksin 43 ve 30 tarafından kodlanan gap junctionlar yoluyla sitoplazmik bağlantıları olan astrositler Kir4.1 kanalları ile kendi içlerine alıp kan kapiler endotel hücrelerine temasta olan uzantılarının yardımıyla beyin kan damar endotel hücrelerine aktarmak suretiyle K+ iyonlarını ortamdan temizler (72). Kir4.1 kanalları Glu'nun elektrojenik alımını yönlendiren negatif dinlenme potansiyeli oluşturduğundan, glial EAAT'lerin ve Kir4.1'in işlevleri ve dolayısıyla Glu ve K+'nın glial regülasyonu birbirine bağlıdır (72). Bunun yanı sıra astrositlerin santral sinir sisteminde eksprese ettiği aquaporin-4'ün sinaptik plastisite rol oynadığı gösterilmiştir (73). Ayrıca glutamik asitten GABA yapımı için gerekli koenzim vitamin B6 (piridoksin) metabolizması da epileptogeneze katkıda bulunabilir (74).

Bu bilgiler ışığında GABAerjik, glutamerjik nöral hücrelerde, glia ve astrositlerde iyon kanallarının genetik veya kazanılmış anormallikleri nöronal hipereksitabiliteye zemin hazırlayarak epileptogenezin ana nedenini oluşturur. Çoğu genetik epilepsinin temelinde SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2-3, KCNT1, HCN1, ATP1A2, CACNA1A, CHRNA4, CHRNA8, CHRNB2, GABRA1, GABRG2, GABRD gibi kanalların ilgili genlerinin mutasyonu sonucu gelişen kanalopatiler yatmaktadır (75).

GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon anormallikleri veya genetik epilepsilerdeki gibi talamokortıkal döngülerin disfonksiyonu ile nöronların uzun süreli depolarizasyonu, paroksismal depolarizasyon şiftine (PDS) sebep olur. Eğer

PDS burst aktivitesini takip eden GABA aracılı hipepolarizasyon yetersiz kalırsa nöbet oluşur (76).

Epileptogenezde glutamat ve GABA nöral iletiminin yanı sıra katekolamin nörotransmiterler özellikle de dopamin suçlanmıştır. Temporal lob epilepsisinde, juvenil miyoklonik epilepside ve otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisinde dopaminerjik nöral iletim anormallikleri gösterilmiştir. Nigrostriatal dopamin yolu, jeneralize epilepsilerde rol oynayan talamokortikal döngülerin modüle edilmesinde rol oynamaktadır. Ventral tegmental alandan frontal kortekse mezokortikolimbik dopamin projeksiyonu, epilepsi ile ilişkili motor ve davranışsal semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Antiepileptik ilaç kullanımı ile nöradrenalin artışının olması lokus seruleustan kalkan yolların antiepileptik etkilere sahip olduğunu desteklemiştir (77).

Enflamasyonun epileptogenezle ilişkisi son yıllarda en çok incelenen konulardan biridir. Epileptogenezde yer alan inflamatuar mediatörler, artan inflamatuar molekülleri, aktive mikroglia ve astrositleri, hasarlı kan beyin bariyerini ve ardından sızan periferik immün katılımcıları içerir. Aktive edildiğinde, nöronlar ve bağışıklık hücreleri, HMGB1, HSP, ATP (DAMP'lar), reaktif oksijen türleri, HMGB1/TLR4 ve IL-1β/IL-1R1 sinyalinin nöroinflamasyonu başlatabileceği proinflamatuar sitokinleri serbest bırakır (78). Status epileptikus, febril konvulsiyon, santral ve sistemik enfeksiyonlar, stroke, otoimmun hastalıklar ve travma gibi süreçlerin nöroinflamasyon ve immün mediyatör artışı (TNF-alha, IFN-gama, IL-1beta, TGF-beta, IL-2, IL-4, IL-6, CCL2) ile sonuçlandığı ve bu sitokinlerin de epileptogeneze neden olduğu gösterilmiştir (79-94). IL-1β'nın, astrositlerden glutamat gerialımını inhibe ederek ve NMDA Reseptör aktivitesini artırarak nöronal eksitabilitede artışa neden olduğu saptanmıştır. TLR4, lipopolisakkarit algılayıcısı olarak görev yapmaktadır ve endojen olarak HMGB1 proteini ile uyarılmaktadır. HMGB1, beyin dokusunda hasar durumunda mikroglia ve astrositler tarafından salınmakta ve tehlike sinyali olarak görev yapmaktadır. IL6 reseptör aracılı etkilerle NFκB uyarımı gerçekleşmekte ve COX2 indüklenerek prokonvulsan etkili PGE2 artışı meydana gelmektedir. IL6 reseptör aracılı etkilerle NFκB uyarımı gerçekleşmekte ve COX2 indüklenerek prokonvulsan etkili PGE2 artışı meydana

gelmektedir. Kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olan olaylar (VEGF ekspresyonu gibi) albümin salınımı ile hem astrositlerde TGFβ/ALK5 yolağının aktive olarak yanlış sinaptogeneze hem Kir4.1, aquaporin 4 ve EAAT-2 downregülasyonuna yol açmaktadır. Elde edilen veriler sonucunda sitokin düzeyilerinin hem nöbetlerle olan zaman ilişkisi hem de nöbet şiddetiyle korelasyonu tanımlanmıştır (79-95). Yapılan çalışmalarda epilepsilerde serum çözünebilir intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), serum ve BOS çözünebilir vasküler hücre adezyon molekülü-1 (sVCAM-1) daha yüksek bulunurken, ilaca dirençli epilepsilerde yapılan bir çalışmada ise BOS nöral hücre adezyon molekülü-1 (NCAM-1) daha düşük bulunmuştur (96-97). Ayrıca nöroinflamasyonla ilişkili olarak proinflamatuvar (miR-155, miR-27b, miR-326) antiinflamatuvar (miR-124, miR-146a, miR-21, miR-223) ve karışık etkili (let-7 ailesi) kodlayıcı olmayan sadece protein ve gen ekspreyonunu düzenleyen mikroRNA lar belirlenmiştir (98,105). İlaca dirençli epilepside miR-34c-5p'nin azalmasının, HMGB1 ve IL1-beta düzeylerinin yükselerek hipokampal nöron kaybına sebep olan nöroinflamasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (99). Hayvan çalışmalarında, miR-146a benzeri kullanılarak IL1/TLR4 sinyal yolağının inhibe edilmesi ile, nöbet sıklığının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada kainik asit ile uyarılmadan önce miR-146 enjeksiyonunun kainik asitin neden olduğu nöbetlere duyarlılığı arttırırken tekrarlayan nöbetlerde miR-146'nın aşırı eksprese edilmesi ile nöbetler azalma ve nöroprotektif etki göstermiştir (100-101). Kronik temporal lob epilepsili çocuklarda ise miR-155 ve TNF-a seviyeleri yükseldiği gösterilmiş ve miR-155'in inflamatuar yanıtı arttırmak için TNF-a ekspresyonunu artırabiliceği söylenmiştir (102). miR-125a-5p'nin aşırı ekspresyonu, kalmodulin bağımlı protein kinaz IV'ü (CAMK4), miR-132'nin aşırı ekspresyonu, NF-κB ve MEK/ERK yollarındaki fosforile kinaz seviyelerini azalttı ve tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör 6'yı (TRAF6) hedefleyerek hedefleyerek nöroinflamasyonu azalttığı görülmüştür(103,104).

Bir serin/treonin protein kinaz olan mTOR yolu, hücrelerin metabolik aktivitesini besinler, enerji, büyüme faktörleri ve oksijen dahil olmak üzere çevresel sinyaller yoluyla koordine eder. Özellikle kortikal gelişim malformasyonu gibi nörogelişimsel hastalıklarda artmış mTOR aktivitesi izlenmiştir. İleri araştırmalar yapıldığında TSC1, TSC2, PTEN, DEPDC5, PI3K gibi genlerin mutasyonu ile

birliktelik gösteren epilepsi sendromlarında mTOR yolağında hiperaktivasyon saptanmıştır. Ayrıca hayvan çalışmalarında rapamisin gibi mTOR inhibitörlerinin nöbet aktivitesini azaltması mTOR hiperaktivasyonun epileptogenez ilişkili olabilceği düşündürmüştür (106).

Ayrıca epilepside BDNF aşırı ekspresyonu ile TrkB sinyal artışının GABAerjik transkripsiyonu değiştirerek inhibitör sinaptik disfonksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (107). Nöron ve glial hücrelerce meydana getirilen moleküllerden oluşan ekstrasellüler matriksin presinaptik, postsinaptik farklılaşmayı veya her ikisini destekleyen trombospondinler, nöronal pentraksinler ve serebellinler gibi salgılanan hücre dışı yapı iskele molekülleri tarafından sinaptogenez; reelin, tenasin ve integrin ligandlarının aracılık ettiği sinyalleşme yoluyla sinaptik plastisite, proteinazlar ile (metaloproteinazlar, plazminojen aktivatorleri, ADAMTS, nörotripsin) yeni sinaptik konfigürasyonların indüksiyonu ve konsolidasyonuyla remodelling üzerinden epileptogenez üzerine etkileri incelenmektedir (108,109).

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin patofizyolojisinden pek çok mekanizma sorumlu olup hala çalışmalar sürmektedir. Altta yatan mekanizmaların aydınlatılması epilepsinin önlenmesi, yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinin yanı sıra komorbid hastalıkların da daha iyi tanınmasına ve yönetilmesine katkıda bulunacaktır.

1.6. Epileptik Nöbetlerin ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflaması

Hala süregelen epilepsi sınıflama çalışmaları ilk kez 1954 yılında Penfield ve Jasper tarafından yapılmış olup sistematik olarak ilk kez 1964 yılında yapılmıştır. ILAE Gestaut önderliğinde klinik ve elektrografik bulgular eşliğinde uluslararası sınıflamayı 1969 yılında yayınlamıştır. Daha sonra 1970, 1972 ve 1979 yıllarında yenilenmiştir. 1981 yılında ise nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılamayan olarak ayrılmıştır (Tablo 1). Parsiyel nöbetlerin belirli bir beyin bölgesine sınırlı nöronal deşarja bağlı dolayısıyla sıklıkla beynin yapısal bir anomalisi ile ilişkili olduğu; jeneralize nöbetlerinse tüm beyin bölgelerinin eş zamanlı nöronal deşarjına bağlı dolayısıyla daha yaygın bir dağılımdaki hücresel, kimyasal veya yapısal anormalliklerden kaynaklandığı kabul edilmekteydi. Parsiyel nöbetler; bilincin

korunduğu basit parsiyel, bilinç kaybının olduğu kompleks parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler olarak üçe ayrılmıştır. Jeneralize nöbetler ise absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik, atonik nöbetler şeklinde bölünmüşlerdir (110-111). Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması nöbet semiyolojisi, başlangıç yaşı, aile öyküsü, etyolojisi ve tetikleyen faktörler, prognoz, görüntüleme ve EEG bulgularına göre 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması oluşturulmuş ve uzun yıllar uluslararası alanda bu sınıflama kullanılmıştır (Tablo 2). Bu sınıflamanın öne çıkan özelliği idyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak etyolojik epilepsinin kategorize edilmesidir (111). İlerleyen bilimsel gelişmeler ışığında 2001 ve 2006 yılında ILAE tarafından sınıflandırmalara revizyonlar yapılmıştır. 2010 yılında sınıflamadan ziyade bir düzenleme yapılmış; etyolojik sınıflama, genetik, yapısal-metabolik ve bilinmeyen nedenler olarak isimlendirilmiş ve nöbet tipleri jeneralize, fokal, bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3) (112-113). Son olarak 2017 yılında 2010 yılında modifiye edilen 1981 sınıflaması temelinde günümüzde kullandığımız sınıflamayı yapmıştır (Tablo 4). Artık fokal nöbetlerin lokal bir ağdan dönen, bir bölgeye sınırlı kalabileceği gibi geniş bir alana yayılım da gösterebilecek kortıkal-subkortikal senkronize deşarjlardan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Jeneralize nöbetlerin ise önceki tanımlamanın aksine fokal anomal aktivitenin hızlı sekonder jeneralizasyonuna bağlı geniş bir ağdan dönen nöbetler olabileceği de düşünülmüştür. Bu nedenle jeneralize nobetler tesbit edilebilen bir fokal başlangıc olmayan, bilateral dağılmış yaygın bir ağın icindeki kortıkal-subkortıkal bir noktadan kaynaklanan ve hızlıca yayılan, bilateral klinik ve elektrofizyolojik olaylar olarak tanımlanması önerilmiştir. Jeneralize nöbetlerin asimetrik olabileceği, lateralizasyon ve lokalizasyon açısından tutarsızlıklar gösterebileceği belirtilmiştir. Bunlara göre daha önce jeneralize sınıfında olan epileptik spazmlar, tonik, klonik, atonik ve miyoklonik nöbetler fokal başlığı altına da alınmıştır. Ayrıca göz kapağı miyoklonili absans, miyoklonik absans, klonik-tonik-klonik, miyoklonik atonik ve epileptik spazmlar gibi yeni jeneralize nöbet tipleri eklenmiş olup epileptik spazmların fokal, jeneralize, bilinmeyen başlangıçlı olabileceği ifade edilmiştir. Parsiyel kelimesi yerine fokal, şuur kelimesi yerine farkındalık kelimesi kullanılmıştır. Fokal nöbetler, basit ve kompleks nöbetler yerine farkındalığın korunduğu veya korunmadığı

şeklinde alt başlıklara ayrılmıştır. Sekonder jeneralize fokal başlangıçlı bilateral tonık-klonık nöbet olarak ifade edilmesi önerilmiştir. Ayrıca bening kelimesi yerine kendi kendini sınırlayan ve uygun nöbet önleyici ilaç (NÖİ) tedavisi ile kontrol altına alınma olasılığı olan anlamına gelen farmako-responsif terimi tercih edilmiştir. Gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi yeni kavramlar ortaya konulmuştur. Etyoloji ise genetik, yapısal, metabolik, immün, enfeksiyöz ve bilinmeyen olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır (115-116).

Yukarıda belirtilen ILAE sınıflamalarının yanısıra 1998 yılında Lüders tarafından 'Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (SCC) 'olarak adlandırılan, sadece nöbet esnasındaki kliniğe dayanan, elektrografik ve nörogörüntüleme gibi ileri tetkiklerden bağımsız sınıflama yöntemi oluşturulmuştur (117). Loddenkemper 2005 yılında SSC ile ilişkili olarak, epileptojenik bölge, nöbet semiyolojisi, nöbet sıklığı, etiyoloji ve eşlik eden durumların birlikte değerlendirildiği beş boyutlu epilepsi sınıflandırmasını oluşturmuştur (118).

Epileptogenez ve iktogenezin birçok bilinmeyeninin gölgesinde sınıflamaların bireysel uygulanabilirliği ve tedaviye katkısı şüphelidir. Öte yandan epileptik nöbet ve sendrom sınıflaması, doğru tedavi planı, etiyolojik ve prognostik faktörlerin tayini açısından önemli bir yol gösterici olmaya devam etmektedir. Aktif olarak yapılan çalışmalar ışığında sınıflamada yeni düzenlenmeler yapılması kaçınılmazdır.

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981)

I. Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)	
1.Motor belirtilerle giden	
a. Fokal motor nöbetler b. Yayılan motor nöbetler (Jacksonien) c. Versif	d. Postürel e. Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2. Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden	
a. Somatosensoriyel c. İşitsel e. Tat	b. Görsel d. Koku f. Vertijinöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)	
4.Psişik belirtilerle giden	
a. Disfazik b. Dismnezik (deja vu, jema vu) c. Bilişsel	d. Afektif e. İllüzyonlar f. Yapılanmış halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı var)	
1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması	
a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı	b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması	
a. Sadece bilinç kaybının varlığı	b. Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi	
II. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Absans nöbetler	
1. Tipik absans nöbetler	2. Atipik absans nöbetler
B. Miyoklonik nöbetler C. Klonik nöbetler D. Tonik nöbetler E. Tonik-klonik nöbetler F. Atonik (astatik) nöbetler	
III. Sınıflandırılamayan Nöbetler	

Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi 2. Oksipital paroksizmli çocukluk çağı epilepsisi 3. Primer okuma epilepsisi
B. Semptomatik
1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu) 2. Temporal lob epilepsi 3. Frontal lob epilepsi 4. Parietal lob epilepsi 5. Oksipital lob epilepsi 6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
D. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Selim ailesel yenidoğan konvülzüyonları 2. İyi huylu yenidoğan konvülziyonları 3. Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi 4. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi) 5. Jüvenil absans epilepsi 6. Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) 7. Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi 8. Diğer jeneralize idiopatik epilepsiler . Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler **E. Kriptojenik veya semptomatik** 1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) 2. Lennox-Gastaut sendromu 3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi 4. Miyoklonik absanslı epilepsi **F. Semptomatik** 1. Nonspesifik etyoloji a. Erken miyoklonik ensefalopati b. Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile) c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 2. Spesifik sendromlar
III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler
G. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülzüyonlu epilepsiler 1. Yenidoğan konvülzüyonları 2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi 3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi 4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) 5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler **H. Net jeneralize veya fokal konvülzüyon özelliği olmayanlar**
IV. Özel sendromlar
1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle) 1. Febril konvülzüyonlar 2. İzole nöbet veya izole status epileptikus 3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi)

Tablo 3. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)

<table>
<tr><td colspan="4">Nöbetlerin Sınıflandırılması</td></tr>
<tr><td colspan="2">Jeneralize Nöbetler
(Bilateral dağılımlı ağlardan kaynaklanan ve hızlı yayılan)
-Tonik Klonik
-Absans
Tipik Absans
Atipik Absans
Spesifik Görünümlü Absans
Myoklonik Absans
Göz Kapağı Myoklonisi

-Klonik
-Tonik
-Atonik
-Myoklonik
Myoklonik
Myoklonik - atonik
Myoklonik – tonik</td><td>Fokal Nöbetler
(Bir hemisphere sınırlı olan ağlardan kaynaklanır)

-Aşağıdaki bir veya daha fazla görünümle karakterizedir:
Aura
Motor
Otonomik
Farkındalık/Cevaplılıkda değişme (Diskognitif) veya korunma

-Bilateral Konvülzif nöbete ilerleyebilir</td><td>Bilinmeyen
(Fokal, jeneralize veya her ikisi olarak nitelendirilecek kadar yetersiz kanıt olması)

-Epileptik Spazm
-Diğer</td></tr>
<tr><td colspan="4">Terminoloji ve Kavramlardaki Değişiklikler</td></tr>
<tr><td>Yeni Terim ve Kavram</td><td>Örnekler</td><td colspan="2">Eski Terim ve Kavram</td></tr>
<tr><td colspan="4">Etyoloji</td></tr>
<tr><td>Genetik: Genetik defekt direkt epilepsinin sebebidir ve nöbetler hastalığın başlıca belirtisidir</td><td>Kanalopatiler, Glut 1 Eksikliği vb</td><td colspan="2">İdyopatik:Olasılıkla genetik</td></tr>
<tr><td>Yapısal- Metabolik: Beyinde yapısal veya metabolik bir hasarlanma sonucundaki hastalıklar</td><td>Tuberoskleroz, Kortikal Malformasyonlar</td><td colspan="2">Semptomatik:Beyinin bilinen veya olası bir rahatsızlığına ikincil</td></tr>
<tr><td>Bilinmeyen: Neden bilinmemekte olup genetik, yapısal veya metabolik olabilir</td><td></td><td colspan="2">Kriptojenik: Olasılıkla semptomatik</td></tr>
<tr><td colspan="2">Terminoloji</td><td colspan="2">Bundan Sonrası İçin Önerilmeyen Terimler</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kendini-sınırlayan: Zamanla kendiliğinden kaybolma eğilimde olan
İlaca cevaplı (Pharmacoresponsive): Medikasyonla yüksek oranda kontrol edilebilmesi olası</td><td colspan="2">Benign
Katastrofik</td></tr>
<tr><td colspan="2">Fokal Nöbetler: Nöbet semiyolojisi subjektif (auralar), motor, otonomik ve diskognitif görünümlere göre tanımlanılan</td><td colspan="2">Kompleks parsiyel
Basit parsiyel</td></tr>
<tr><td colspan="2">Bir bilateral konvülzif nöbete ilerleyiş: Örneğin, tonik, klonik, tonik-klonik</td><td colspan="2">Sekonder Jeneralize</td></tr>
<tr><td colspan="4">Tanısal Özelliklerine Göre Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Gruplanması</td></tr>
<tr><td colspan="4">Elektroklinik Sendromlar</td></tr>
<tr><td colspan="4">Sendromların nasıl düzenlenebileceğinin bir örneği:
Tipik başlama yaşına göre düzenlenmiş*</td></tr>
<tr><td colspan="4">1.Başlangıç yaşına göre sıralanmış elekroklinik sendromlar</td></tr>
</table>

a. Yenidoğan dönemi İyi huylu yenidoğan nöbetleri İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi Ohtahara sendromu Erken miyoklonik ensefalopati
b. Süt çocuğu dönemi Febril nöbetler, febril artı nöbetler İyi huylu süt çocuğu epilepsisi İyi huylu ailesel süt çocuğu epilepsisi West Sendomu Dravet Sendromu Süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisi Nonprogresif hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi
c. Çocukluk Dönemi Febril nöbetler, febril artı nöbetler (FS+) Erken başlangıçlı çocukluk çağının oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu) Myoklonik atonik (önceden astatik) nöbetli epilepsi Çocukluğun absans epilepsisi (CAE), Çocukluk çağının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi (BECTS) Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE) Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastatut tipi) Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu (LGS) Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS) Landau-Kleffner sendromu (LKS)
d. Adölesan-Erişkin Juvenil absans epilepsi (JAE) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetle giden epilepsi Progresif miyoklonik epilepsiler İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi (ADEAF) Diğer ailevi temporal lob epilepsileri
e. Değişik yaş başlangıçlı Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler Progresif miyoklonik epilepsi (PME) Refleks epilepsiler
2. Özel Durumlar\Cerrahi Sendromlar
a.Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lop epilepsisi b.Rasmussen sendromu c.Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler d.Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi
3.Sendromik olmayan epilepsiler
a. Yapısal metabolik nedenlere bağlı epilepsiler Kortikal gelişim anormallikleri (Hemimegalensefali, heterotopiler vb) Nörokütanöz sendromlar (Tüberoskleroz kompleksi, Sturge- Weber vb) Tümör, enfeksiyon, travma, anjioma, antenatal\perinatal hasarlanma, inme, diğer b. Nedeni bilinmeyen epilepsiler

Tablo 4. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017)

Fokal başlangıçlı	**Jeneralize başlangıçlı**	**Başlangıcı bilinmeyen**
Motor başlangıç Otomatizmalar Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik **-Motor olmayan belirti ve bulgular** Duyusal Bilişsel Otonomik Duygusal Hareket durması	**-Motor başlangıç** Tonik- klonik Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Miyoklonik-atonik Miyoklonik- tonik-klonik Epileptik spazmlar **-Motor olmayan (Absans)** Tipik Atipik Gözkapağı miyoklonisi Miyoklonik	**-Motor başlangıç** Tonik-klonik Epileptik spazmlar **-Motor olmayan** Hareket durması
Farkındalık Farkında/bozulmuş farkındalık		
Bilateral tonik-klonik nöbete dönüşen fokal nöbet		**Sınıflandırılmamış**

2. AĞRI

2.1. Ağrı: Tarihçe ve Tanımlamalar

Ağrı, insanlık tarihi kadar eski kavramdır. İnsanlar prehistorik dönemde bunu tanrıların veya doğaüstü güçlerin bir gazabı veya günahlarının karşılığı olarak değerlendirmekteymiş. Öyle ki İngilizce de ağrı anlamına gelen "Pain" kelimesi latince ceza, işkence anlamına gelen "Poena" veya yunanca ödeme, tazminat, ceza anlamına gelen "Poine" sözcüğünden türemiştir (119). Ağrının geçmesi için ruhsal ve dinsel ritualler gibi uygulamaların yanı sıra soğuk suya sokma, sıcak bir taşla baskı uygulama gibi davranışlarda da bulunurlarmış. Zamanla bitkisel ve hayvansal maddeler, balık kılçıkları ve bambu kamışları ile başlayan akupunktur benzeri uygulamalar ve hatta transpanasyon uygulanır hale gelmiş. Eski Yunan uygarlığının önemli hekimlerinden biri olan Pisagorun öğrencisi Crotonalı Alcmaeoun hayvan disseksiyonlarına dayanarak beynin duyguların, bilincin ve uykunun merkezi olmasının yanında damarlar ve diğer kanallar aracığı ile bütün vücutla bağlantılı olduğunu öne sürmüştür. Democritus atom teorisini kullanarak ağrıyı vücuttaki keskin parçacıkların, normal parçacıklarla çarpışması sonucu oluştuğunu açıklamış, beyni bilincin, kalbi duyguların, karaciğeri de arzuların merkezi olarak kabul etmiştir. Modern tıbbın babası Hipokrat, ağrıyı vücuttaki bir dengesizlik olarak tanımlanmış ve algoloyi kelimesinin kökenini oluşturan algos kelimesini kullanmıştır. Aristotales tüm duyguların merkezinin kalp olduğunu savunup, ağrının da bir çeşit duygu olduğunu öne sürmüştür. Kadavralar üstünde çalışmalar yapan Herophilus ve Erasistratus beyin, beyin sapı ve onları bağlayan yollar üzerine çalışmış ve beynin sinir sisteminin bir parçası olduğunu, hareket ve duyu için olmak üzere iki çeşit sinir türü olduğunu kabul etmişlerdir. Galen ise yaptığı çalışmalarla ağrının dış uyaranlar veya hisler sonucu oluşan değişikliklere karşı uyarıcı bir sinyal olduğu kanısına varmıştır (120-121). İbn-i Sina" El-Kânûn Fi't-Tıbb "kitabında ağrıyı diğer duyulardan ayrı bir kavram olarak ele almış, ağrı kesicileri altta yatan etkenleri değiştirerek etki gösterenler, ağrıyı hafifleticiler ve anestezikler olarak ayırmış ve ağrıları; yanıcı, batıcı, kesici gibi terimlerle sınıflamıştır (119,122).

Rönesans döneminde Leonardo Da Vinci hayvan deneylerinde sinirin dağılımını göstermeye çalışmış ve ağrının dokunma duyusunun yoğunlaşmış bir uzantısı olduğunu ileri sürmüştür (119). Descartes ağrının beyne bağlanan ince lifler tarafından iletildiğini ileri sürmüş ve fantom ağrıyı tariflemiştir (121). 1794 yılında Erasmus Darwin ağrıyı tanımlarken duygular normalden kuvvetli olduğu zaman (aşırı ışık, baskı, sıcak ve soğuk gibi uyaranlar) ağrıya yol açtığını ifade ederek ağrı ile ilgili yoğunluk teorisinin temellerini atmıştır (120). Onsekizinci ve 19.yüzyıllarda ağrı kesiciler olarak morfin, afyon, eter, kloroform, asetilsalisilik asit, azot peroksit gibi ajanlar keşfedilmiş, bu maddeler ağrı kontrolü ve özellikle anestezide çığır açmıştır. Öte yandan özellikle anatomik olarak ağrı üstüne yoğun çalışmalar da yapılmıştır. Bin sekiz yüz on bir'de Bell ile başlayan Magendie, Müller, DuBois-Reymond ile devam eden çalışmalarda dorsal ve ventral spinal köklerinin işlevsel farklılıkları, motor yanıt ile ilişkileri, uyaranlara göre duysal sinir liflerinin özelleşmesi ve sinir iletiminin elektrokimyasal yapısı ortaya konmuştur (122). Schiff tarafından ise 1848 yılında bu bilgiler ışında, İbn-i Sina ve Descartes tarafından ileri sürülen ağrının dokunma ve diğer duyuların yanı sıra onlardan ayrı olarak iletildiğini varsayan Özgünlük (Spesifite) Teorisi şekillendirilmiştir. Bu bulguları doğrulayan Brown Squard, Blix ve Goldscheider 1884'te kutanöz duyunun homojen olarak dağılmadığını yaptıkları deneylerle göstermişler ve 1894'te Von Frey ağrı ve dokunma noktalarının haritasını çıkarmıştır (120-121). İlk kez Erasmus, Darwin tarafından ileri sürülen ve 1840 yılında Henle tarafından geliştirilen yoğunluk teorisi 1874 yılında Erb tarafından şekillendirilmiş, her duysal uyaranın yeterli bir şiddete erişince ağrı oluşturabileceği öne sürülmüştür (120). Edinger ve Bechterew spinal çıkan yolları tanımlamış; Dejerine ve Roussy 1906'ta, Head ve Holmes ise 1911'de talamusun ağrı ile ilişkisini gösterilmişlerdir (122). Leriche 1930 yılında yayınladığı "Ağrının Cerrahisi" adlı kitapta kozalji ve refleks sempatik distrofiyi tanımlamış ve kronik ağrıyı ilk kez bir hastalık olarak kabul etmiştir. İlk multidisipliner ağrı kliniğini 1946 yılında kuran Bonica 1954 yılında "Ağrının Tedavisi" kitabını yazmıştır. Ronald Melzack ve Patrick Wall, .1965 yılında bugünkü ağrı çalışmalarının temel aldığı devrim niteliğindeki kapı kontrol teorilerini öne sürmüşlerdir. Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (IASP) 1974 yılında kurularak

ağrı çalışmalarının ve daha iyi ağrı yönetiminin ortak bir dil ile yapılması sağlanmıştır (120).

Ağrının günümüzde de kullandığımız tanımı, ilk olarak 1979 yılında IASP tarafından yapılmış ve 1986, 1994, 2011 yıllarında ağrı ve çeşitlerinin tanımlarına yönelik yaptığı güncellemede de aynı şekilde yer almıştır. Buna göre ağrı "mevcut ya da olası doku hasarıyla ilişkili olan veya bu hasar ile tarif edilen, hoşa gitmeyen duyusal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlanmaktadır (123). Ancak bu tanımlama ilk olarak 1996 yılında Anand ve Craig tarafından "Şu anki haliyle, ağrının tanımı, bizim ağrıyı anlama biçimimizle uyuşmamaktadır; çünkü kendini ifade edemeyen/öz bildirimde bulunamayan canlı organizmalara uygulanamamaktadır. Bu, yenidoğanları ve daha büyük bebekleri, küçük çocukları, zihinsel engellileri, komada olanları veya konuşma engelli bireyleri ve tüm primatları ve primat olmayan hayvanları da içermektedir." ifadeleri ile eleştirilmiştir. Williams ve Craig 2016 yılında bu eleştiriye ek olarak ağrıyı sadece duyusal ve duygusal özellikleri ile tanımlamanın bilişsel ve toplumsal yönünü içermediğini belirtmişlerdir (124). Bu tartışmaları dikkate alan IASP 2018 yılında "Başkanlık Görev Gücü" (Presidential Task Force)'nu kurmuştur. Yaklaşık 2 yıl boyunca yapılan çalışmalar neticesinde 2020 temmuzda ağrı "Mevcut veya olası doku hasarıyla ilişkili veya ilişkili olana benzeyen hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyim" olarak tanımlandı. Bu yeni tanıma bazı güncellenmiş notlar eşlik etti (123). Bu notlar:

1.Ağrı her zaman biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden farklı derecelerde etkilenen kişisel bir deneyimdir.

2.Ağrı ve nosisepsiyon farklı fenomenlerdir. Ağrıdan yalnızca duyusal nöronlarındaki aktivite anlaşılamaz.

3.Bireyler yaşam deneyimleriyle ağrı kavramını öğrenirler.

4.Bir kişinin bir deneyimi ağrı olarak bildirmesine saygı duyulmalıdır.

5.Ağrı genellikle adaptif bir hizmet etse de işlevsel ve sosyal ve psikolojik sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

6.Sözlü anlatım, acıyı ifade eden birkaç davranıştan yalnızca biridir; İletişim kuramama, bir insanın veya insan olmayan bir hayvanın acı çekmesi olasılığını ortadan kaldırmaz.

2.2. Epidemiyoloji

İnsan hayatı boyunca, bir şekilde akut ağrı ile karşılaşır. Bunların bir kısmı 3 ay aşkın bir süre devam ederek kronikleşir. Küresel olarak, her 5 yetişkinden 1'inde ağrı olduğu ve her 10 yetişkinden 1'ine kronik ağrı teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir (125). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2016 yılında Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi yaptığı çalışmada ABD'li yetişkinlerin tahmini %20,4'ünde (50,0 milyon) kronik ağrı ve %8,0'ında (19,6 milyon) günlük yaşam aktivitelerini engelleyen yüksek etkili kronik ağrı görüldüğünü, kadınlar ve yaşlı yetişkinler arasında hem kronik ağrı hem de yüksek etkili kronik ağrının daha yüksek prevelansa sahip olduğunu bildirilmiştir (126). Genel popülasyonda kronık ağrı prevalansının ve etki eden faktörlerin araştırıldığı 17 ülkenin katıldığı bir çalışmada kronik ağrı prevalansının gelişmiş ülkelerde %37,3 ve gelişmekte olan ülkelerde %41,1 olarak saptanmıştır (127). Genel olarak dünyadaki kronik ağrı prevelansı %30-50 arasındadır (128). 2016 yılında Hırvatistan'da 1090 hastada yapılan bir çalışmada kas-iskelet ağrısı olan hastalar en yüksek yüzdeyi oluştururken (%29), bunu nöropatik ağrısı olanlar (%23.20) ve bel ağrısı olanlar (%20,60) izlemiştir (129). Başka bir çalışmada ise kronik ağrılı hastaların %70'inin kadın, ortalama yaşın 52.4 ve en sık ağrıyan bölgenin bel (%36) olduğunu saptamışlardır (130). İki bin on dokuz yılında yapılan sistematik bir derlemede kadın cinsiyet, ileri yaş, ailede ağrı öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, alkol-sigara kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite, obezite, depresyon, uyku problemleri ve başlangıçtaki ağrı niteliği risk faktörleri olarak bildirilmiştir (131).

Türkiye'de kronik ağrı prevelansı ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Erdine ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada ağrı prevelansı %63,7 olarak bulmuştur. En çok ağrı tanımlanan bölgeler sırasıyla baş, bel ve alt ekstremite olarak bildirilmiştir (132). Eskişehir'de 2003 yılında bel ağrısı sıklığı %50.7 (133), 2008 yılında Afyon yöresinde yaşayan kişilerde yaşam boyu bel ağrısı sıklığı %51 saptanmıştır (134). Samsun bölgesinde 2000-2010 yılları arasında algoloji

polkliniğine başvuran 6647 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamış ve en sık bel ağrısı (%30) izlenirken sırasıyla nöropatik ağrı (%16,7) ve miyofasial ağrı (%15,4) görülmüştür (135). Yine Samsun'da 2014-2019 yılları arasında algoloji polikliniğine başvuran 25288 hastada en sık kanser dışı ağrı nedenleri; bel ağrısı, miyofasial ağrı ve nöropatik ağrı olarak saptanırken, kanser ağrısı nedeni ile başvuran hasta sayısı 674 (%2,7) bulunmuştur (136).

Dünya sağlık örgütü depresyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve trafik kazalarının sıklığının zamanla artacağını öngörmekte olup kronik ağrı, tüm bunlarla ilişkili önemli bir komorbiditedir. Bireydeki sürekli ağrı durumu, psikolojik, mental, sosyal ve toplumsal bozukluklara yol açmaktadır. İş günü kaybı, sağlık birimlerindeki harcamalar ve ödenen tazminatlarla ekonomik yönden çarpıcı kayıplara yol açmaktadır. Bu sebeplerle ağrının iyi tanınması ve tedavi sürecinin efektif yönetilmesi önemlidir.

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

2.3.1. Ağrının Süresine Göre

Ağrı süreye göre sınıflandırıldığında akut ve kronik ağrı olarak ayrılır. Genel olarak akut ağrı 30 günden az süren ağrılar iken kronik ağrılar 3 aydan uzun süreli ağrılardır. Öte yandan bu sürelerin farklılık gösterme ihtimalleri de söz konusudur. Ayrıca her iki ağrı tipinde sebepler örtüşebilir ve klinikler benzerlik gösterebilir. Patofizyolojik faktörler de süreden bağımsız olabilir. Bu sebeplerle ağrı yönetimi ve tedavisine karar verirken bu ayrımın kullanılması yanıltıcı olabilir (137).

Akut Ağrı

Akut ağrı, akut bir travma, inflamasyon, kimyasal, termal veya mekanik uyaran sonrası ortaya çıkan, 30 günden az süren ağrı olarak tanımlanır. Bununla birlikte 6 aydan daha uzun sürebileceğini belirten yayınlar da mevcuttur. Akut ağrı ani başlar ve iyi lokalize edilir. Nosiseptif niteliktedir, asendan ağrı yolları ile modüle edilir. Sıklıkla doku hasarını önlemeye yardımcı olan veya yaralanmadan sonra hasarı sınırlayan bir uyarı sistemi görevi görür (138).

Kronik Ağrı

Kronik ağrı, sıklıkla 3 aydan veya beklenen iyileşme süresinden daha uzun süren, sürekli veya tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır. Hastalar tarafından iyi lokalize edilemez. Santral ve periferik sensitizasyon, ağrı algısının değişmiş modulasyonu gibi altta yatan birçok mekanizma vardır. Kronik ağrının anatomik farklılıklara sebep olduğunu gösterilmiştir. Akut ağrının olumsuz durumlara karşı uyarıcı işlevinin aksine hastanın yaşam kalitesi etkileyerek depresyon, anksiyete, iş gücü kaybı gibi sosyal ve ekonomik kayıplara yol açar. Aynı zamanda bu unsurlar ağrının kronikleşmesinde de rol oynar. Dolayısıyla kronik ağrı çok bileşenli kompleks bir kavramdır (139). IASP 2018 yılında daha sistematik incelemenin sağlanması için kronik ağrıyı 7 farklı kategoride sınıflandırmıştır (140).

1. Kronik primer ağrı: Bir ya da daha fazla anatomik bölgede, 3 aydan uzun bir süredir persiste eden veya tekrarlayan önemli bir emosyonel stres veya fonksiyonel yetersizlikle ilişkili olan başka bir tanıyla daha iyi açıklanamayan ağrılardır. Bu kategori içindeki teşhis varlıkları alt gruplara ayrılır.Kronik yaygın ağrı (fibromiyalji), karmaşık bölgesel ağrı sendromları, kronik primer baş ağrısı ve orofasiyal ağrı (kronik migren veya temporomandibular bozukluk), kronik primer viseral ağrı (irritabl bağırsak sendromu) ve kronik primer kas-iskelet ağrısı (spesifik olmayan bel ağrısı) şeklinde subgruplara ayrılır.

2. Kronik kanser ağrısı: Kanser veya kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi, kemoterapi veya cerrahi sonrası ile ilişkili ağrılardır.

3. Kronik post-operatif veya post-travmatik ağrı: Cerrahi bir işlem ya da yanık da dahil herhangi bir travma sonrası oluşan ve en az 3 aydır devam eden ağrıdır.

4. Kronik nöropatik ağrı: Somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığı sonucu ortaya çıkan, semptomların ilgili innervasyon bölgesi ile ilişkili olduğu ağrı olarak tanımlanır. Spontan ortaya çıkabildiği gibi duyusal uyaranlarla tetiklenebilir. Kronik periferik veya kronik merkezi nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır.

5. Kronik baş ağrısı ve orofasiyal ağrı: En az 3 ay boyunca günlerin en az %50'sinde günde 2 saatten fazla süren baş veya orofasiyal ağrılardır. Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun (IHS) baş ağrısı sınıflandırmasından temel alan bu sınıflamada kronik orofasial ağrı, kronik diş ağrıları ve temporomandibular bozuklukları da içermekte olup IHS sınıflamasına göre daha kapsamlıdır.

6. Kronik viseral ağrı: Genellikle ilgili iç organla aynı duyusal innervasyon sahip deri, deri alan ve kas somatik dokularca algılanan ağrılardır. Mekanik faktörler (traksiyon\obstuksiyon), vasküler mekanizmalara (iskemi\tromboz) veya persistan inflamasyon şeklinde altta yatan mekanizmalara göre alt gruplara ayrılır.

7. Kronik kas-iskelet sistemi ağrısı: Kemikler, kaslar, eklemler ve bunlarla ilişkili yumuşak dokudan kaynaklanan ağrı çeşididir. Spontan ortaya çıkabildiği gibi hareketle de tetiklenebilir. Enfeksiyöz, otoimmün veya metabolik etiyolojilerin (romatoid artrit) yol açtığı persistan enflamasyon, kemikleri, eklemleri, tendonları veya kasları etkileyen yapısal değişiklikler (semptomatik osteoartrit) veya motor sinir hastalıkları ilişkili (omurilik yaralanmasından sonra spastisite\Parkinson hastalığında rigidite) olmak üzere altta yatan mekanizmalara göre alt gruplara ayrılır.

2.3.2 Ağrının Mekanizmasına Göre

Nosiseptif ve nöropatik olmak üzere iki ana ağrı türü vardır. Tedavi yaklaşımlarında farklılıklar olduğundan klinik ayrımları önemlidir.

Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, doku hasarı ile ilgili zararlı uyaranlara duyarlı serbest sinir uçları olan nosiseptörlerin belli bir eşiği geçen uyaranı algılayıp santral sinir sistemine taşıması, ilgili merkezlerce değerlendirilmesi ve yanıt olarak sıklıkla yaralanmanın şiddeti ile doğru orantılı fizyopatolojik tepkilerin oluşmasını sağlayan karmaşık anatomik ve elektrokimyasal olaylar serisidir. Bu tip ağrı, aktive olmuş nosiseptörlerin konumuna bağlı olarak somatik ve viseral ağrı olarak alt gruplara ayrılabilir (141).

• Somatik ağrı, nosiseptörlerin yüzeyel (deri, ağız mukozası, burun, üretra, anüs gibi) veya derin (kemik, eklem, kas veya bağ dokusu gibi) dokularda aktivasyonundan kaynaklanır. Sızlayıcı, zonklayıcı, keskin, batıcı, yanıcı veya kramp şeklinde tanımlanan, iyi lokalize edilebilen ağrılardır. Örneğin, doku bozulmasına neden olan kesikler ve burkulmalar yüzeyel somatik ağrıya neden olurken, kemik metastazına bağlı kanser ağrıları derin somatik ağrıya neden olur. Somatik ağrı, koruyucu bir mekanizma olarak düşünülebilir; vücudun doku hasarını lokalize etmesine ve kendisini kaynaktan uzaklaştırmasını sağlar (142,143).

• Visseral ağrı, göğüs ve abdominal organlar gibi bir boşluk içinde bulunan vücudun solid iç organlarında, plevra, peritonda bulunan nosiseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanır. İyi lokalize edilemeyen, yavaş başlangıçlı, sızlayıcı ve künt karakterdedir. Visseral ağrının diffüz ve iyi lokalize edilememesinin sebebi duyusal innervasyonunun azlığı ve santral sinir sisteminde visseral inputların geniş diverjansıdır. Komşu visseral yapılardan kalkan ağrılı impulslar aynı ikinci sıra spinal nöronda sinaps yapabildiği gibi (vissero-visseral konverjans), somatik yapı kaynaklı ağrı impulsları visseral yapılardan gelen ağrı impulslarıyla benzer şekilde aynı ikinci sıra spinal nöronda (vissero-somatik konverjans) sonlanabilir. Bu nedenlerle, daha yaygın bir alanda hissedilir, yansıyan ağrılara neden olabilirmve otonomik bulgular eşlik edebilir. Enfeksiyon, sıvı veya gaz distansiyonu, esneme veya kompresyon nedeniyle oluşabilir. Visseral ağrı vücudun iç homeostazını sürdürmesine yardımcı olur (139,142,143).

Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığının neden olduğu, yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olan yaygın bir kronik ağrı durumudur. Periferik veya santral sinir sistemindeki yapısal hasar ve nöronal işlev bozukluğundan kaynaklanır. Sorunu başlatan bozukluk sonrasında sinir duyarlı hale gelir ve ektopik bir uyarı yayar. Uyarılmış ağrı komşu bölgelere yayılabilir ve altta yatan patofizyoloji, periferik ve santral sensitizasyonu içerir. Maladaptif yapısal değişiklikler ve bir dizi hücre-hücre etkileşimi ve moleküler sinyal, nosiseptif yolakların duyarlılaşmasının temelini oluşturur. Metabolik, travmatik, kompresif, enfeksiyöz, iskemik, toksik veya immün aracılı patolojik

durumlar sebep olabilir. Sürekli ya da aralıklı olarak hoşa gitmeyen uyuşukluk hissi, karıncalanma, yanma, elektrik çarpması ve keçelenme gibi hisler mevcuttur (144).

Nosiplastik Ağrı

Ağrının sınıflandırılmasında 2016 yılında üçüncü bir mekanizma önerisi getirilmiş olup her iki mekanizma ile açıklanmayan ağrılara gerçeklik kazandırılması, altta yatan nedenleri aydınlatılması ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Buna göre nosiseptif ve nöropatik ağrı oluşumuna neden olacak herhangi bir yapısal bozukluk veya hastalığa dair net bir kanıt olmaksızın ortaya çıkan ağrıların tanımlanması için yeni bir terminoloji gerekmektedir. Kronik ağrıya yönelik çalışmalar incelendiğinde serebral aktivasyon, bağlantı ve hatta spesifik serebral yapılarda gösterilen değişikliklerin aynı zamanda depresyon veya anksiyete mekanzimaları ile örtüşebileceğinin gösterilmesi de bu ihtiyacı desteklemiştir. Bu kapsamda aday sıfatlar şu şekilde önerilmiştir (145).

1. Nosiseptif yolların işlevindeki değişikliği belirtmek için "Nosiseptif plastisite" den "Nosiplastik",

2. Patolojik bir ağrı algısı / hissi anlamında "Algos" (Yunanca ağrı) ve "patolojik" den "Algopathic",

3. Patolojik bir nosisepsiyon durumunu belirtmek için "nosiseptif patoloji" den "Nosipatik".

IASP Konseyi, 2017 yılında önerileri dikkate alarak “nosiplastik ağrı” yı üçüncü bir mekanistik tanımlayıcı olarak kabul etmiş ve "periferal nosiseptörlerin aktivasyonuna neden olan gerçek veya tehdit altındaki doku hasarına veya ağrıya neden olan somatosensoriyel sistemin hastalığı veya lezyonu kanıtı olmamasına rağmen değişen nosisepsiyondan kaynaklanan ağrı" olarak tanımlamıştır (146).

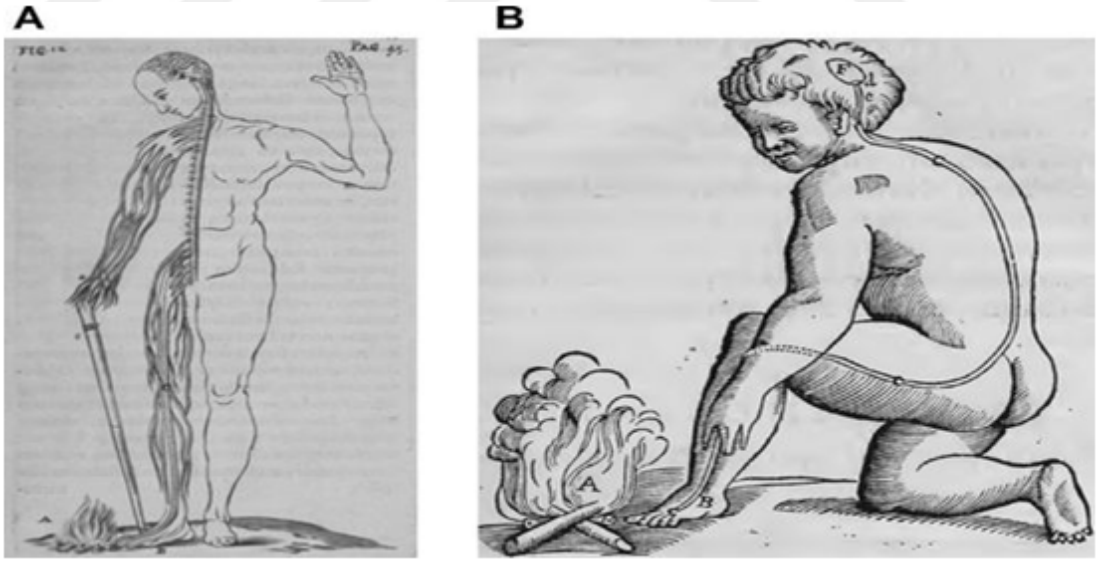
2.4. Ağrı Teorileri

Ağrı algısının altında yatan mekanizmaları açıklamak için birtakım teoriler öne sürülmüştür. Ağrı algısının en etkili beş teorisi, özgüllük, yoğunluk, patern, kapı kontrol teorilerini (Şekil 3) ve biyopsikososyal modeli (Şekil 4) içerir.

2.4.1. Spesifite (Özgüllük) Teorisi (1811)

Spesifite (Özgüllük) teorisine göre ağrı, uyarana özgü anatomik yollar aracılığı ile algılanır. Spesifite teorisi ilk modern teorilerden biri olsa da kökeni İbn-i Sina ve Descartes'e kadar dayanmaktadır. Kartezyen dualistik teori olarak da anılan Descartes'in teosirine göre hem motor ve hem duyusal uyaranlar içi boş tübüller olan sinirler tarafından algınıp spinal kord ve beyin ventrikülleri boyunca uzanan gözeneklerin yani çanların açılmasına sebep olur. Bunun neticesinde hayvan ruhları tübülden akarak motor tepkileri ortaya çıkarır (Şekil 1) (147-148).

Modern teori ise 1811'de Bell ve Shaw ile başlamış; Bernard, Magendie, Müller, DuBois-Reymond, Schıff, Woroschiroff, Brown Squard, Blix ve Goldscheider ile devam etmiş; von Frey, Sherrington, Burgess, Besson ve Perl, çalışmaları ile son halini almıştır. İnsanda kendine özel reseptörlere ve beyne giden yollara sahip beş duyunun (dokunma, sıcak, soğuk, zevk ve ağrı) yanı sıra farklı işlevlere sahip özel spinal sinir kökleri olduğunu ve bu duyuların algılanmasının reseptörlerin yerleşimi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (149).



Şekil 1. (A) Florentius Schuyl ve (B) Louis La Forge tarafından Descartes'ın Treatise of Man'daki tanımına dayanan ağrı sisteminin çizimi (referans 148'den aynen alınmıştır.)

2.4.2. Yoğunluk Teorisi (1894)

İlk olarak Plato'nun M.Ö. 4. yüzyılda dile getirdiği, Erasmus Darwin tarafından da kabul edilen, Alman nörolog Wilhelm Erb tarafından 1874'te şekillendirilen, Alfred Goldscheider tarafından 1894'te son hali düzenlenen yoğunluk teorisi ağrının uyarana spesifik yollarla oluşturulan bir duyusal deneyimden çok herhangi bir uyarana alışılmıştan çok daha güçlü şekilde maruz kalma sonucu ortaya çıkan bir his olduğunu iddia eder. Buna göre uyaranın daha yüksek frekansta tekrarlanması (temporal sumasyon) veya daha geniş bir vücut bölgesine uygulanması (spasyal summasyon) ile ağrı oluşur (147). Naunyn 1889'da, sifiliz hastalarında tekrarlanan zararsız uyarıların şiddetli ağrılara neden olduğunu göstermiş ve uyaranın dorsal kökte birikerek geniş bir alanı etkileyebilecek yani temporal ve spatial sumasyon ile ağrıya sebep olduğu sonucuna varmıştır (150). William Kenneth Livingston, 1943'te yüksek yoğunluklu sinyallerin ınternoronlarda kendi kendini uyaran bir aktivite başlatarak eşik değeri geçtiği ve ağrı yanıtının oluştuğunu öne sürmüştür (149).

2.4.3. Patern Teorisi (1929)

Amerikalı psikolog John Paul Nafe tarafından 1929'da tasarlanan, Lele ve arkadaşları tarafından desteklenen bu modelde her bir uyaran için ayrı bir reseptör ve anatomik yolak bulunmadığı, uyaranın frekans ve zamanlamasına göre belirli bir sinyal dizisini aktive ettiği ve beynin bu kalıbı çözümleyerek ağrı hissinin oluştuğu öne sürülmüştür (148). Zotterman 1930'larda bazı memeli C-liflerinin zararsız mekanik uyaranlara yanıt verdiğini, diğerlerinin ise aktivasyon için güçlü uyarıma ihtiyaç duyduğunu bildirdi. Seçici olarak nosiseptif afferent lifler hakkında yeterli bilginin olmayışı bu teorinin geniş çevrelerce kabul görmesine sebep oldu (151).

Frank ve Fuortes 1957 yılında kas afferent volelerinin, bu motonöronların membran potansiyelinde veya uyarılabilirliğinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, diğer kas afferentleri tarafından üretilen spinal motonöronların monosinaptik uyarıcı postsinaptik potansiyelinin boyutunu baskıladığı gözlemine dayanarak, ilk defa presinaptik inhibisyon kavramını önerdi (152). William Noordenbos, 1959'da herpes zoster hastalarında büyük çaplı liflerdeki kayıp nedeniyle küçük çaplı liflerin

aktivitelerinin değişerek postherpetik nevraljinin geliştiğini varsaydı. Büyük liflerin normalde küçük liflerin etkilerini engellediğini ve bu inhibisyonun hastalıklı sinirlerde azaldığını öne sürdü (153). Bu varsayımlar kapı kontrol teorisine de zemin hazırladı.

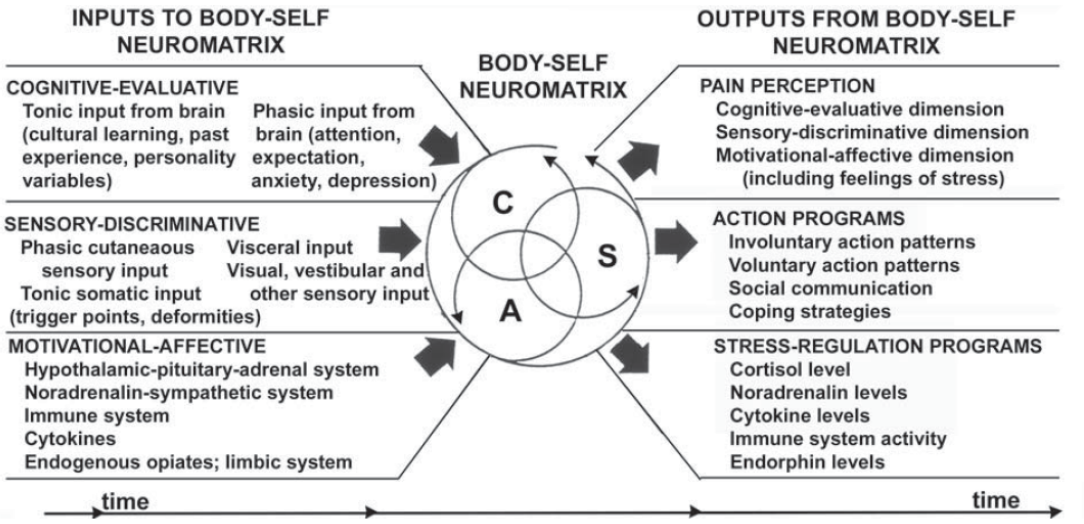
2.4.4. Kapı Kontrol Teorisi (1965)

Ronald Melzack ve Charles Patrick Wall' in 1965 yılında ortaya attığı bu teori ağrıyı hem fizyolojik hem psikolojik bileşenleri ile ele alan ilk teoridir. Bu teoriye göre ağrı duyusunu taşıyan A lifleri, C lifleri ve internöronlar, dorsal horn substantia jelatinosa, dorsal kolumna lifleri ve dorsal horn transmisyon bölgesinde sinapslar yaparlar (154). A-beta lifleri myelinli kalın lifler olup uyaranların hızlı iletilmesini sağlar. C lifleri ince myelinsiz lifler olup ileti hızları yavaştır. A-delta lifleri ise ince myelinli lifler olup işlevleri C lifleri ile benzerdir (155).

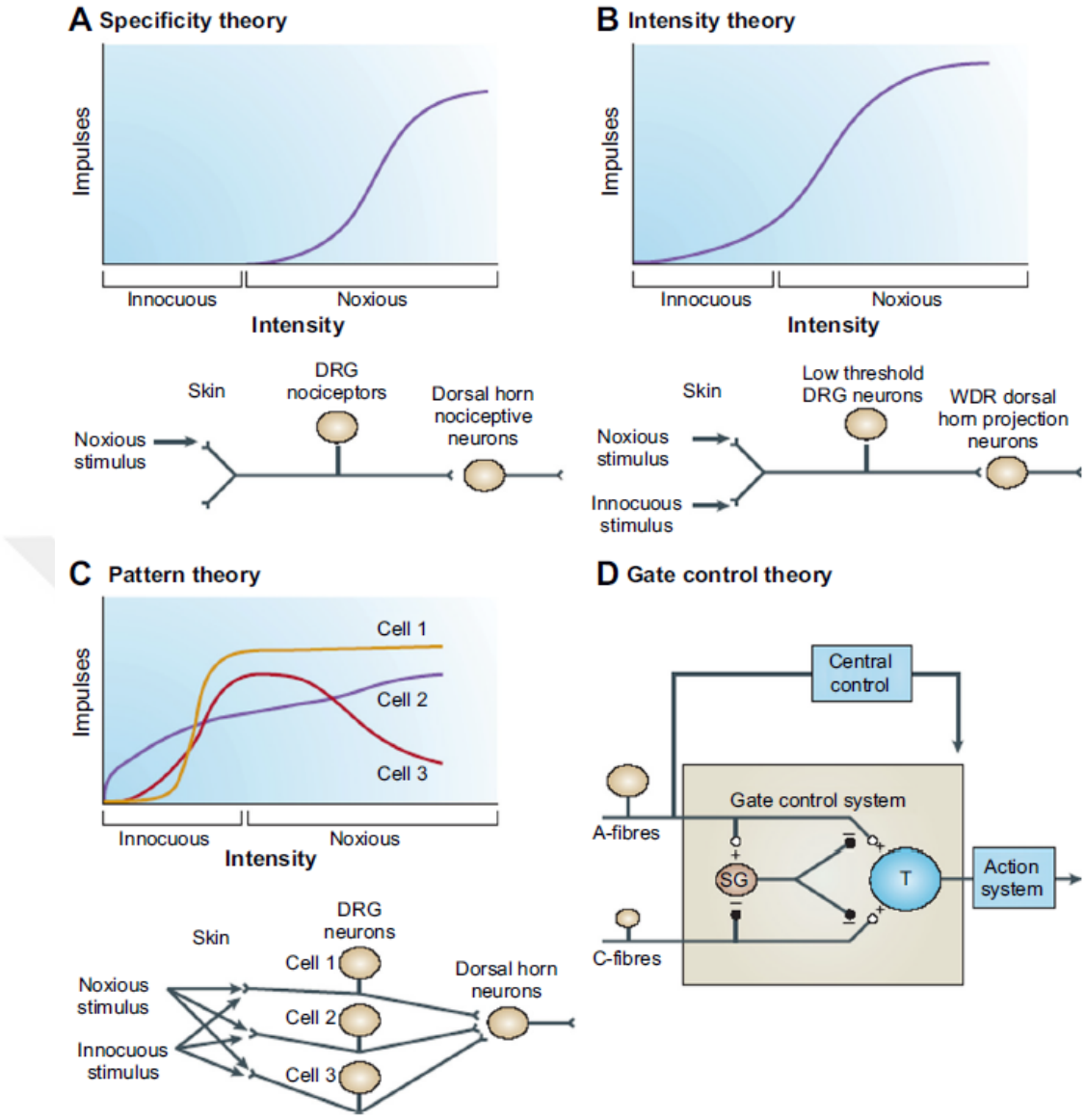
Ağrı liflerinin ilk nöronları dorsal hornda laminalar içinde ilerleyerek sonlanırlar. Lamina 2 ve 3 teki hücrelerden oluşan substantia jelatinosa impulsların lamina 5 teki transmisyon hücrelerine (T hücreleri) iletimini modüle ederek kapı görevi üstlenir. Substantia jelatinosa'nın internöronları, büyük A-beta liflerindeki aktivite ile uyarılırsa, internöronlar T hücrelerini inhibe ederek ağrı oluşumunu engeller. İnternöronlar küçük çaplı A-delta ve C liflerinin aktivitesi ile engellenir ve uyarılamazlar ise T hücrelerinin aktivitesi artarak ağrı oluşur. Bu şekilde kalın ve ince duyu nöronlarının aktivitesi arasındaki denge uyarının üst merkezlere iletilip iletilmeyeceğini belirler (155,122). Orijinal çalışmalarında, Melzack ve Wall, substantia gelatinosa tarafından sağlanan kontrole ek olarak, beynin kortikal bölgelerine yerleştirilmiş ek bir kontrol mekanizması olduğunu varsaydılar. Güncel çalışmalar ise bu kortikal kontrol merkezlerinin ağrı duyusu üzerindeki bilişsel ve duygusal faktörlerin etkilerinden sorumlu olduğunu ileri sürdü (154).

Melzack 2001 yılında 'nöromatrix model' olarak anılan, fantom ağrılardan yola çıkarak tasarladığı hipotezi tanımladı. Buna göre ağrı periferal mekanizmalardan çok santral mekanizmalar aracılığı ile oluşmaktadır. Body-self nöromatriks (Şekil 2), uyarıların siklik olarak işlenmesi ve sentezlenmesi, sentinel nöral merkez ve nöromatriksin aktivasyonu bileşenlerinden oluşan bu modelde spinal kord, beyin

sapı, talamus, limbik sistem, insular kortex, somatosensoriyel korteks, motor korteks ve prefrontal korteks, ilişkili santral alanlardır. Santral sinir sisteminin bu alanlarını uyaran sinyal nöroimza olarak isimlendirilmiş olup periferik sinyaller nöroimza oluşturamazlar. Buna rağmen periferik sinyaller nöroimzayı tetikleyebilir veya değiştirebilir. Ayrıca sinyal ve nöroimza değişiklikleri hafıza da oluşturabilir. Fiziksel olmayan faktörlerin ağrı üstündeki etkisi düşünüldüğünde önemli bir iddia olup kapı kontrol teorisindeki bilişsel ve duyusal faktörlerin etkilerini de desteklemektedir (154,156).



Şekil 2. Nöromatriks bileşenleri (referans 155'den aynen alınmıştır.)

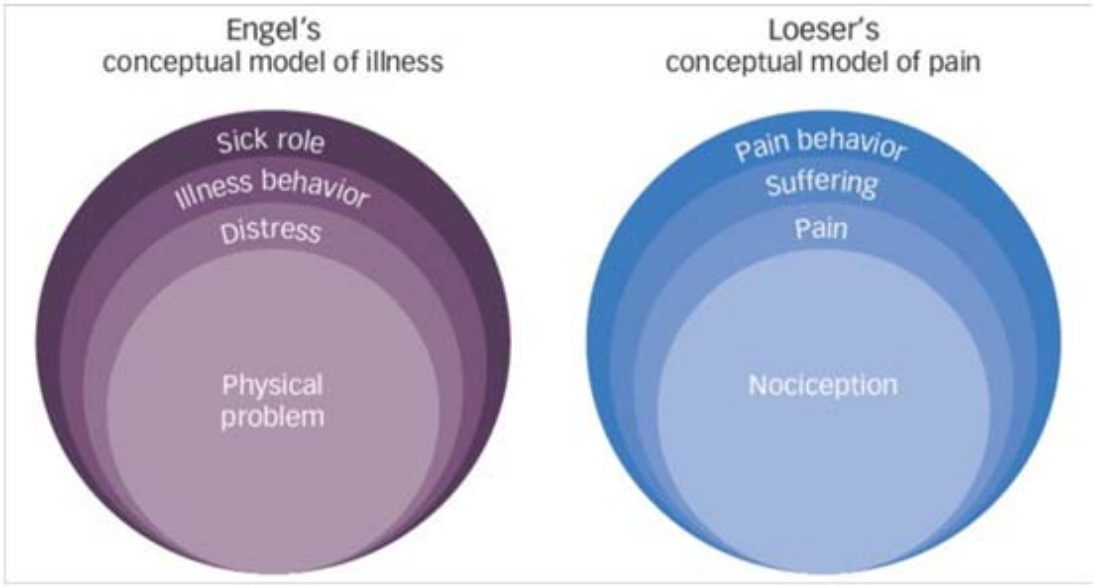


Şekil 3. Ağrı teorilerinin şematik diyagramı A: Spesifite teorisi B:Yoğunluk teorisi C: Patern teorisi D: Kapı kontrol teorisi (referans 122'den aynen alınmıştır.)

2.4.5. Biyopsikososyal Model (1977)

Biyopsikososyal model 1977 yılında Amerikalı psikiyatrist George Engel tarafından tanımlandı. Buna göre tıbbi hastalık, özelikle kronikleştikçe, psikolojik ve sosyal değişkenlerle kompleks bir hal almakta, dolayısıyla hastalığın değerlendirilmesi ve tedavisi daha zor hale gelmektedir. Bu çok yönlü nedensellik göz önünde bulundurularak hasta, biyolojik, psikolojik ve sosyal iyilik hali hedeflenerek değerlendirilmelidir (157).

Her ne kadar ağrılı bir hasta değerlendirilirken multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini 2. dünya savaşındaki deneyimlerine dayanarak John Joseph Bonica belirtmiş olsa da (120), bilimsel olarak kabul görmesi John D. Loeser tarafından sağlanmıştır (154). Engel'in modelini ağrıya uyarlayan Loeser dört unsur üzerinde durmuştur: nosisepsiyon, ağrı, acı çekme, ağrı davranışı (Şekil 4) (158). Acı çekme ve ağrı davranışı kişinin önceki deneyimlerinden, kişilik özelliklerinden, sosyal koşullarından oluşan zeminde nosisepsiyon ve ağrıya karşı gösterilen tepkilerdir. Sıklıkla iyileştirilemeyen ancak yönetilebilen kronik ağrıda, dizabiliteyi arttıran depresyon ve anksiyetenin daha sık görüldüğü saptanmıştır (159). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar strese bağlı kortizol salınımının bozulması sonucu gelişen hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) disfonksiyonun ağrıyı şiddetlendirdiğini göstermiştir (158). Ağrı palyasyonunda bilişsel ve davranış temelli tedavilerin yarar sağlaması da bu modeli desteklemiştir.



Şekil 4. Engel ve Loeser'in biyopsikososyal modelleri (referans 158'den aynen alınmıştır.)

2.5. Ağrının Nörofizyolojisi ve Nöroanatomisi

Nörofizyolojist Charles Scott Sherrington 1906 yılında öznel bir deneyim olan ağrı ile ağrının oluşmasındaki nörofizyolojik süreci birbirinden ayırmak için ilk defa nosisepsiyon kelimesini kullanmıştır (160). Latince hasar, zarar anlamındaki 'nocēre' kökünden türetilen nosisepsiyon doku hasarı ile ağrının algılanması arasında

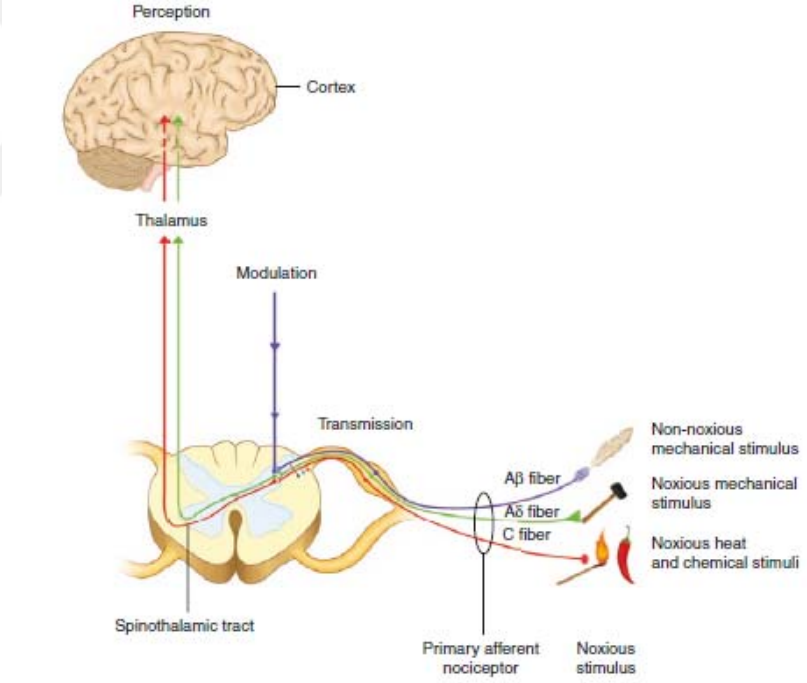
geçen bir takım karmaşık elektrokimyasal olayları nitelemektedir (161). Dört aşamadan oluşur (Şekil 5) (162).

1.Transdüksiyon: Ağrı oluşturma potansiyeli olan uyaranın, nosiseptörlerde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2.Transmisyon: Nosiseptörler tarafından dönüştürülen uyarananın periferik ve santral sinir sistemi boyunca iletilerek üst merkezlere taşınmasıdır.

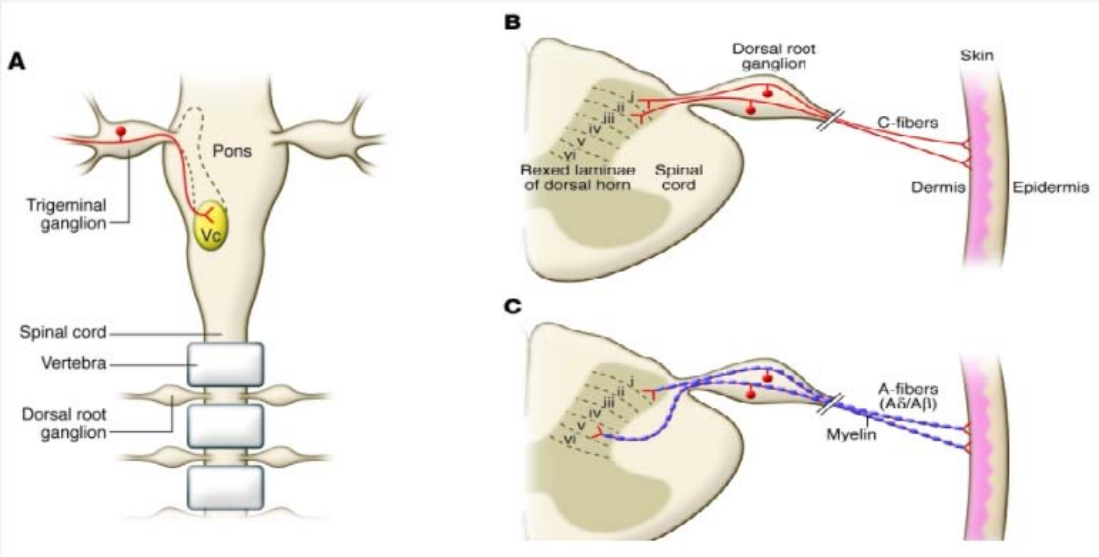
3.Modülasyon: Medulla spinalis seviyesinde veya daha üst merkezlerde uyaranın düzenlenmesidir.

4.Persepsiyon: Supraspinal düzeye ulaşan uyaranın, kişinin psikolojik ve çevresel faktörleri ile değerlendirilip ağrı olarak algılanmasıdır.



Şekil 5. Nosisepsiyon aşamaları (referans 162'den aynen alınmıştır.)

Nosiseptörler ise hücre gövdeleri dorsal kök ganglionunda (DKG) ve trigeminal ganglionlarda (TG) bulunan, psödounipolar, aksonlarının bir kısmını perifere gönderirken bir kısmını spinal korda göndererek ağrının hem periferik hem santral ağrı yollarını başlatan primer afferent duyu nöronlardan köken alan A delta ve C liflerinin kapsülsüz serbest sinir sonlanmalarıdır (Şekil 6) (163).



Şekil 6 A: Trigeminal ve dorsal kök ganglionları B: C lifleri C: Aδ ve Aβ lifleri (referans 163'ten aynen alınmıştır.)

2.5.1. Periferik Mekanizmalar

Bulundukları bölgelere göre değişkenlik gösteren belirli bir eşiği geçen zararlı uyaranın algılanıp ağrı olarak işlenmesini nosiseptörler sağlar (163). Nosiseptörler, dört kritere göre alt sınıflara ayrılabilir (164):

1.Miyelinsiz C-lif afferentleri (iletim hızı <2 m / sn) ve miyelinli A-delta lif

afferentleri (iletim hızı> 2 m / sn) sonlanmaları

2.Yanıt özellikleri

3.Ayırt edici kimyasal belirteçler

4.Bir yanıtı uyandıran stimulasyon modaliteleri

Birkaç tip nosiseptör tanımlanmıştır (165,166):

Termal nosiseptörler: A delta I liflerinin uç sıcaklıklarda aktive olan (45 ° C ya da 115 ° F üzeri veya 5 ° C ya da 41 ° F' den az) sonlanmalarıdır.

Mekanik nosiseptörler: A delta II liflerinin ‘‘pinch’’, ‘‘pin-prick’’ gibi yoğun basınca duyarlı olan sonlanmalarıdır.

Polimodal nosiseptörler: C liflerinin şiddetli mekanik, kimyasal, termal uyaranlarla veya alojenlerle (P maddesi, bradikinin, histamin, serotonin, H +, K +, bazı prostaglandinleri ve adenozin trifosfatı (ATP)) aktive olan sonlanmaları olup en yaygın gruptur.

Silent (sessiz) nosiseptörler: Normalde zararlı uyaranlarla aktive olmayan ancak enflamasyon veya kimyasal olaylarla aktive olan bu grubun sekonder hiperaljezi ve santral sensitizasyon olaylarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Periferik afferent lifler miyelinizasyon, kalınlık ve iletim hızına göre sınıflandırılmıştır. Erlanger-Gasser ve Lloyd-Hunt sınıflamaları kullanılmaktadır (166) (Tablo 5).

Tablo 5. Sinir liflerinin sınıflandırılması

SİNİR LİFLERİ		**MYELİN**	**ÇAP (µm)**	**HIZ (m/s)**	**İLGİLİ RESEPTÖRLER VE FONKSİYONLARI**
SENSORİAL\AFFERENT LİFLER					
Erlanger-Gasser sınıflaması	Lloyd-Hunt sınıflaması				
Aα	Ia	+++	13-20	80-120	Kas iğciği primer reseptörleri, anülospiral sonlanma Propcioseptörler
Aα	Ib	+++	13-20	80-120	Golgi tendon organı Propcioseptörler
Aβ	II	++	6-12	33-75	Kas iğciği sekonder reseptörleri,çiçek püskülü sonlanm Tüm mekanoseptörler
Aδ	III	+	1-5	3-30	Dokunma ve basınç serbest sinir sonlanmaları Lateral spinotalamik trakt nosiseptörleri Soğuk termoreseptörler Hızlı ağrı
C	IV	-	0,2-1,5	0,5-2,0	Anterior spinotalamik trakt nosiseptörleri Sıcak termoreseptörler Yavaş ağrı
MOTOR\EFFERENT LİFLER					
Aα (alfa motor nöron)		+++	13-20	80-120	Ekstrafusal kas lifleri
Aβ (beta motor nöron)		++	6-12	33-75	Kollateral
Aγ (gamma motor nöron)		+	5-8	4-24	Inttrafusal kas lifleri
OTONOMİK LİFLER					
B		+	1-5	3-15	Preganglionik
C		-	0,2-1,5	0,5-2,0	Postganglionik

Ağrı iletiminde deri ile derin somatik ve visseral yapılarda bulunan A-delta (Aδ) ve C lifleri rol oynamaktadır. İnce, myelinli, hızlı Aδ lifleri; iyi lokalize edilen, kısa süreli ve keskin ağrılarla ilişkilidir. Aδ liflerinin iki alt tipi vardır. Tip I Aδ-fiber nosiseptörler, zararlı mekanik ve ısı uyaranlarına yanıt verir, ancak diğer ısıya duyarlı nosiseptörlerden çok daha yüksek bir ısı eşiğine sahiptir (> 50 ℃). Ayrıca bu nosiseptör sensitizasyona uğrar. Tip II Aδ-fiber nosiseptörler de zararlı mekanik ve ısı uyaranlarına tepki verirler ancak Tip I nosiseptörlerin aksine, ısı eşikleri normal iken çok yüksek mekanik eşiklere sahiptirler. Aδ lifleri bu özellikleriyle muhtemelen "ilk" ağrı veya hızlı ağrı (uyarandan 0,1 sn kadar sonra hissedilir) hissine aracılık etmektedir (167). C lifleri ise ince, myelinsiz ve yavaş olup zayıf lokalize, uzun süreli ve yanıcı, sızlayıcı ağrılarla ilişkilidir. Polimodal nösiseptörler şeklinde sonlanmakta olup termal, mekanik ve kimyasal uyaranlara cevap verirler (168). C liflerinin iki alt tipi vardır. Tip I C lifleri substans P (SP) ve Calcitonin Gene Related Protein (CGRP) gibi peptidler, nerve growth factor (NGF) ve nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip I (TrkA1) sergiler. Bu sebeple peptiderjik C lifleri denir ve bu liflere ait dorsal kök ganglionunun santral uzantıları spinal kordun dorsal hornundaki lamina I'de ve lamina II'nin dış kısmında sonlanırlar. Tip II C lifleri ise SP ya da CGRP gibi peptidler taşımadıkları için non-peptiderjik C lifleri adını alırlar. P2X3 pürin reseptörü, isolektin B4 (IB4)-bağlanma bölgesi ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) reseptörü sergilerler. Tip II C liflerine ait dorsal kök ganglionunun santral uzantıları spinal dorsal horndaki lamina II'nin iç tabakalarında bulunan internöronlar ile sinaps yaparlar (167). Birkaç reseptör alt tipi de vardır. Isıya genellikle TRPV1-3 ve TREK1, mekanik basınca MDEL7 ve TREK1, asit veya kimyasal uyarıya ASIC (acid-sensitive ion channel) aracılık eder (168). Ayrıca C liflerinin %15'i sessiz nosiseptörler olarak sonlanırlar (169). C lifleri de sensitizasyon göstermektedir. C lifleri bu özellikleriyle muhtemelen "ikinci" ağrı veya yavaş ağrı (uyarandan >1 sn kadar sonra hissedilir) hissine aracılık etmektedir (167). Bunlarla birlikte normalde ağrı ile ilişkili olmayan A beta lifleri, uygun koşullar varlığında ağrı ile ilişkili spinal kord yapıları ile sinaps yaparak taşıdığı mekanik ve taktil uyaranın ağrı duyusu olarak algılanmasına sebep olabilir (170).

Basınç ve ısı gibi fiziksel uyaranlar nasıl aksiyon potansiyeline dönüştüğü ise net olarak bilinmemektedir. Genel olarak her uyaran için nosiseptör membranları

üstünde bulunan iyon kanallarında gradient farkı oluşarak aksiyon potansiyeli oluşturduğu kabul edilmektedir. Örneğin TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8) ve TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 = kapsaisin reseptörü= vanilloid reseptörü) içeren TRP (transient receptor potential channel) üst ailesi, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde çeşitli işlevlere hizmet eder. Periferik sinir sisteminde, TRP'ler sıcaklık, basınç, inflamatuar ajanlar ve reseptör aktivasyonundan gelen uyaranlara yanıt verir. Santral sinir sisteminde ise nörogenesis, yapısal ve fonksiyonel plastisite, homeostasis, reseptör sinyali ve zararlı uyaranlardan kaynaklanan eksitoksik hücre ölümü ile ilişkilidir (171). TRPV1 zararlı ısıya (> 43 ° C), düşük ph (5.2) veya kapsaisin uygulamasına maruz kaldığında açılarak, sodyum ve kalsiyum iyonlarının N ve C- terminaline girmesine sebep olur ve voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasını tetikleyen kademeli bir depolarizasyona neden olur (172). Alternatif olarak, potasyum veya klorür iyonları için seçici kanallar, uyaranlara yanıt olarak kapanabilir, istirahat membran potansiyeli sürdürülemeyebilir ve yine voltaj kapılı sodyum kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanabilir (173,174). Ayrıca TRPV1 alt tipinin epilepside, özellikle febril epilepside kritik rol oynadığı gösterilmiştir (175). Soğuk uyaran (<26 ° C) veya içilin/mentol uygulaması ise TRPM8 [transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 = soğuk ve mentol reseptör 1 (CMR 1)] reseptörleri aracılığıyla etki eder. Zararlı uyarana maruz kaldığında açılarak, sodyum ve kalsiyum iyonlarının N ve C- terminaline girmesine sebep olur ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasını tetikleyen kademeli bir depolarizasyona neden olur (176). Hücrelerimizin rahat olduğu uygun sıcaklık aralığını korumak için TRPV1 ve TRPM8 reseptörleri birlikte çalışır. Zararlı uyaranlara yanıt veren birçok kanal ve reseptör tanımlanmış olsa da nosiseptör aktivasyonu alanındaki araştırmalar halen devam etmektedir.

Nosisepsiyon, çok sayıda hücre içi ve hücre dışı moleküler haberciler tarafından şekillenir. Nosiseptörler, zararlı uyaran tarafından aktive edildiğinde, eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat yoluyla bilgi iletir. Daha fazla nosiseptör aktivasyonu hasar bölgesinde inflamatuar mediatörlerin salınması ile sağlanır. İlk olarak mast hücreleri aktive olur ve histamin, serotonin, sitokinler ve proteazlar salgılanır, böylece daha fazla inflamatuar hücre ve mediator olay yerinde toplanır. Bu

‘’inflamatuar çorba’’ kininler, aminler, prostanoidler, nörotrofik faktörler, kemokinler, sitokinler, protonlar, asetil kolin ve ATP (adenozin trifosfat) yi içerir (177,178). Hasarlı dokuda ortaya çıkan kallikrein en potent proınflamatuar mediatörlerden biri olan bradikinin ortaya çıkmasına sebep olur. Sinir sisteminde dorsal kök ganglionunda küçük çaplı, myelinsiz liflerde bulunan B2 ve doku hasarı sonrası sitokinlerin varlığında ortaya çıkan B1 reseptörleri ile etki eden bradikinin doku permeabilitesinde artış, vasküler dilatasyon, düz kas kontraksiyonuna sebep olur. Ayrıca G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla bazı fosfolipazları ve protein kinazları aktive ederek sodyum kanallarının açılması ile nosiseptörlerde eksitasyona neden olur. Fosfolipaz A2 (PLA2) araşidonik asit üretir ve araşidonik asit salınımı, sırasıyla siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX) enzimleri tarafından prostanoidlerin (prostaglandinler ve tromboksan A2) ve lökotrienlerin üretimine yol açarak nosiseptörlerden potasyum akışını engeller ve onları daha uyarılabilir hale getirir (179,180). B1 veya B2 reseptörlerinin aktivasyonu, PLC aktive ederek fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı (PIP2) inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) olarak parçalamasına neden olur ve ardından DAG, protein kinaz-C (PKC)’yi aktive ederek Ca2+ iletkenliğinin artmasına neden olur (177). ATP' nin purinerjik iyonotropik reseptörleri hem duyusal liflerin periferik ve santral sonlanmalarında hem de spinal ve suprapinal ağrı yapılarındaki mikgroglia ve astrogliaların üzerinde bulunur. ATP' nin bağlandığı P2 reseptörleri yapı ve sinyal transdüksiyon mekanizmalarındaki farklılığa bağlı olarak iyonotropik ligand-kapılı katyon kanalı olan P2X reseptörleri ve G-protein kenetli metabotropik P2Y reseptörleri olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Zararlı uyaran sonrası artan ATP özellikle P2X3, P2X4 ve P2X7 reseptörleri üzerinden uyaranın taşınması ve işlenmesinde rol oynar. P2X3 reseptörleri ya da P2X2/3 reseptör kompleksi mekanosensör transdüksiyon ve nosisepsiyon süreçlerinde görev alarak hem nöropatik hem de inflamatuar ağrıda rol oynar. Mekanik allodiniden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinal nöronlarda transmisyon P2X4 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Periferik sinir hasarı sonrasında aktive olan mikroglialarda P2X4 reseptör ekspresyonu artıp bu reseptörlere ATP bağlanmasıyla mikroglialardan BDNF (brain-derived neurotrophic factor) salınır. Brain-derived neurotrophic factor, tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) aracılığıyla arka boynuz nöronlarındaki potasyum klorür ko-transporteri

(KCC2) down-regule eder. Böylece intrasellüler Cl- seviyesi artar ve hipereksitabiliteye yol açar. Ayrıca NMDA reseptörlerinde fosforilasyona neden olarak hiperaljezi ve allodininin gelişmesini kolaylaştırır (184). Mikroglial aktivasyonla aynı zamanda intrasellüler sinyal kaskadı da aktive olur. Burada yer alan ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) ve p38 nöropatik ağrı patogenezi ile ilişkilidir (181,182). Ayrıca P2X7 reseptörleri de nöronal hipereksitabilitede yer almasının yanı sıra mikroglialardan IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımında da rol oynar. Aynı zamanda P2X7 reseptörünün aktive olmasıyla mikroglialardan salınan CCL3 ve CXCL2 salınımı artarak santral sensitizasyona katkıda bulunur (182,183). Bu reseptörlerin antagonistlerinin analjezik ve antiinflamatuar etkilerinin yanı sıra antiepileptik etkilerinin olabileceği de gösterilmiştir (181). Benzer şekilde, NGF, doku hasarı veya inflamasyon tarafından tetiklenir ve nosiseptörlerin yüzeylerindeki TrkA reseptörlerince dorsal kök ganglionuna ve üst merkezlere taşınır. Burada bircok protein yanı sıra BDNF ve GDNF gibi, diğer nosiseptorler icin onemli olan norotrofinlerin yapımını ve DRG'nin arka boynuzdaki santral sonlanmalarından salgılanmasını sağlar. Böylece Aβ lifleri gibi non-nosiseptif özellikteki reseptörlerin reorganizasyon sonucunda nosiseptif özellik kazanmasını sağlayarak taktil allodiniye sebep olur (185,186). Ayrıca dorsal kök ganglionlarında tetrodotoksin dirençli sodyum kanalı (Nav 1.8) ve ASIC gibi iyon kanallarının ekspresyonunu ve etkinliğini arttırarak hipereksitabiliteye neden olur. Bununla birlikte NGF, SP ve CGRP gibi inflamatuar peptidleri de arttırarak inflamatuar ağrıda rol oynar (187). Calcitonin Gene Related Protein hem ağrılıklı olarak C liflerinde olmak üzere periferik sinir liflerinde hem de SP ve nörokininler dahil diğer nöropeptidlerle birlikte DRG'de bulunur. Calcitonin Gene Related Protein nosiseptörleri uyarır, plazma ekstravazasyonuna ve ödeme neden olur. Ayrıca CGRP aktivasyonu, NMDA reseptörünü de hassaslaştıran sinyalleme kaskadlarını aktive eder. Dorsal horn nöronal aktivitesinin sürekli olarak arttırılması, mitojenle aktive olan protein kinaz sinyalleme kaskadı aktivasyonunu ile NMDA reseptörünün NR1 alt ünitesinin fosforilasyonunu ve pronosiseptif transmiterlerin ekspresyonunu artıran transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikler ve ağrı iletimini kolaylaştırır. Bu şekilde hem periferik hem santral sensitizasyonda rol oynar. Substans P, glutamat ile salınır (188,189). Hem peptiderjik

primer nosiseptörlerde hem de DKG'de bulunan SP aktive edildiğinde, glutamat ile salınabilir. Glutamatın etkisi hızlı başlayıp sadece birkaç milisaniye sürerken, SP çok daha yavaş salınır, konsantrasyonu saniye veya dakikalar içerisinde giderek artar. Substans P reseptörü NK1, lamina I'deki çoğu projeksiyon nöronu tarafından eksprese edilen bir G protein-bağlı reseptördür. Nörokinin-1 (NK1) reseptörlerinin aktivasyonu, fosfolipaz C ile intrasellüler haberciler üzerinden yavaş depolarizasyona neden olan hücre içi kalsiyum seviyelerini arttırarak hipereksitabiliteye neden olur, AMPA ve NMDA reseptörlerinin işlevini kolaylaştırmayı içerir. Ayrıca sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu, NF-kB (nükleer faktör-kB) ve PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) gibi nükleer hormon ailesi transkripsiyon faktörlerini kontrol ederler (190). Artan metabolizma sonucu ortaya çıkan laktik asit salınımı da nosiseptörleri uyarır. Glikolizin baskın son ürünü olan laktik asit, son zamanlarda nöron-glia etkileşimleri ve nöronal plastisite için bir sinyal molekülü olarak tanımlanmıştır. Laktik asit, düşük pH yoluyla nosiseptör aktivasyonunu kolaylaştırarak patolojik ağrıya katkıda bulunur (191). İnflamatuar hücrelerden salınan TNF-a, IL-1b, IL-8 ve IL-6 gibi sitokinler proenflamatuar etkilidirler. IL-1b'nın kendi reseptörüne bağlanması bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB'nin nükleusa geçmesine neden olur. NF-kB, hiperaljezi gelişimine katkıda bulunan sitokinler, prostaglandinler ve nitrik oksit gibi proinflamatuar faktörlerin sentezini artıran inflamatuar mediatörlerin her yerde bulunan bir transkripsiyonel aktivatörüdür (190). Bunun sonucu olarak enflamasyon ve nosisepsiyon ile ilgili genlerin transkripsiyonu ve inflamatuar mediatörlerin üretimi başlar. Bu nörokimyasal değişiklikler nedeniyle Aδ ve C lifleri aktive olur.

Periferik dokulara giden, Aδ ve C liflerine ayrılan, nosiseptif sonlanmalar yapan bu nöronlar aynı zamanda spinal dorsal horna da diğer ucunu göndererek ikinci derece nöronlarla sinaps yaparlar. Birinci derece afferent nöronlar olarak adlandırılan bu tek aksonlu nöronların gövdesi ise intervertebral foraminada bulunan DKG bulunur. Duyusal nöron gruplarını kapsamakta olan DKG'de nöronlar iki ana morfolojik alt tipe ayrılır. Büyük aydınlık nöronlar; kalın myelinli, geniş çaplı Aα ve Aβ hücre gövdeleri ile ince myelinli, orta çaplı Aδ hücre gövdelerini içerirken küçük karanlık nöronlar myelinsiz C liflerinin hücre gövdelerini içerir. Hücre gövdeleri, somalar arasındaki etkileşimi engelleyen satellit glial hücreler aracılığı ile ayrılır.

Dorsal kök ganglionunda bulunan nöronlar fonksiyonelliklerine göre soğuk sensitif nöronlar (Trpm8.1, Trpm8.2, Trpm8.3), mekanik zararlı ısı nöronları (PEP1.1, PEP1.2, PEP1.3, PEP1.4, PEP2), A-düşük eşik mekanoreseptörler ve proprioseptif nöronlar (NF1, NF2, NF3, NF4), C–düşük eşik mekanoreseptörler (TH) ve kaşıntı-mekano-ısı nöronları (NP1, NP2, NP3) olarak ayrılırlar (192).

2.5.2. Santral Mekanizmalar

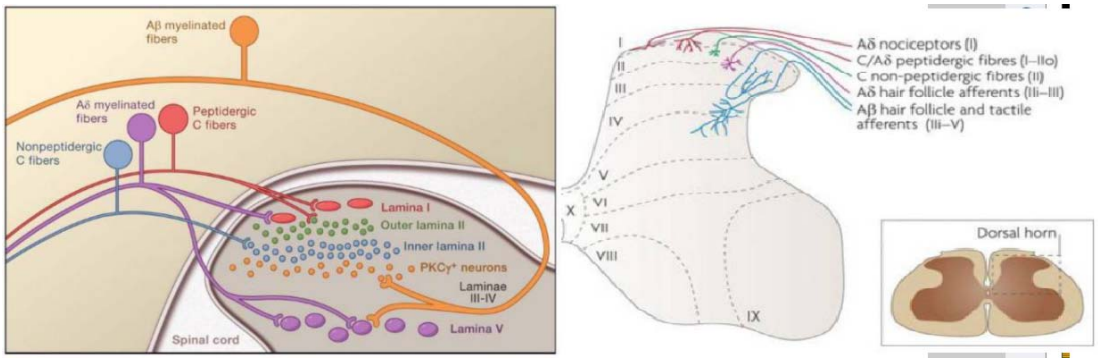
Spinal Yapılar

Birinci derece afferent nöronlar, periferik sonlanmaları ile algıladığı zararlı uyaranları radix posteriorda uzanan santral uzantıları ile medulla spinalise taşır. Çoğu aynı segmentten spinal dorsal horna girse de bir kısmı dorsolateral yerleşimli Lissauer traktusunda birkaç spinal segmenti rostral veya kaudal olarak geçebilirler (166). Medulla spinalis aksiyel olarak incelendiğinde iç kısımda, nöron gövdeleri ve gliaları içeren substantia grisea bulunur. Rexed tarafından 1854'te 10 farklı nöron katmanına ayrılmıştır (Şekil 7) (193). Dorsal kök ganglion liflerinin lateral bölümü, ağrı ve sıcaklık bilgisi taşıyan miyelinsiz ve küçük miyelinli aksonların çoğunu içerir. Bu aksonlar, spinal dorsal hornu oluşturan lamina I-VI ve kanalis santralis çevresinde bulunan lamina X'da sonlanır (194). Dorsal kök ganglion liflerinin medial bölümü, esas olarak miyelinli aksonlardan bilgi taşır ve ipsilateral nükleus gracilis veya nükleus kuneatusta sonlanır, ancak tüm lifler farklı Rexed laminalarına kollateraller gönderir (195). Nosiseptif Aδ ve C lifleri ikinci dereceden nöronlarla sinaps yapmadan önce bu laminalarda sonlanırlar.

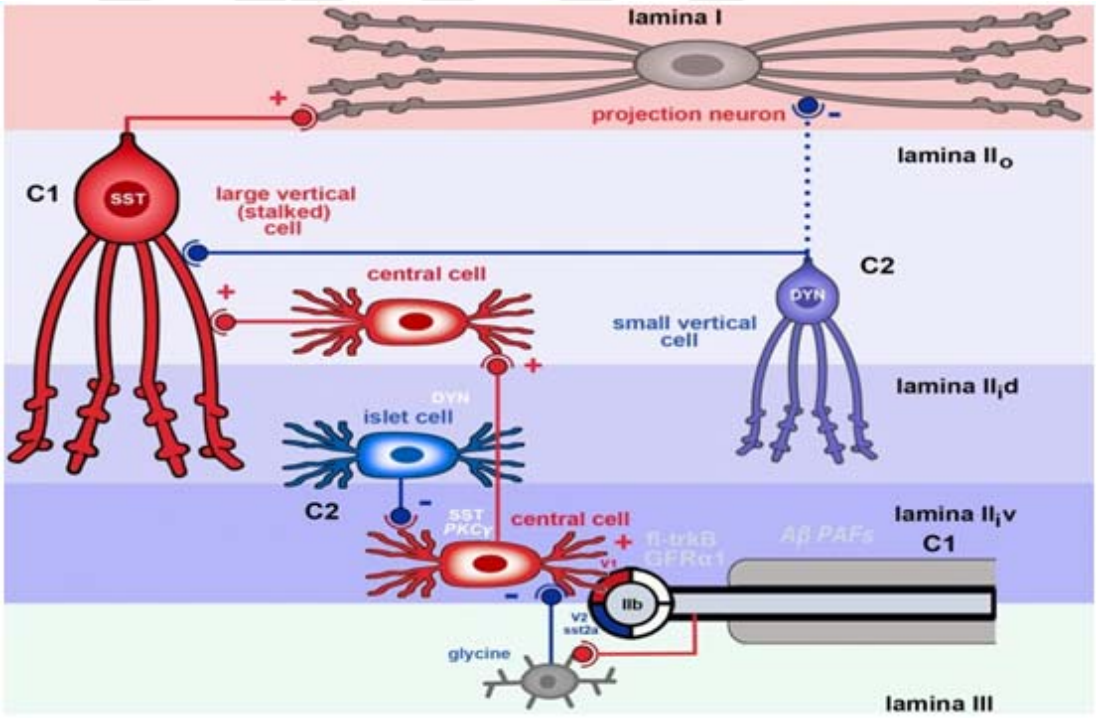
Kutanöz C lifleri sıklıkla tek spinal segmentin superficial laminası ile ilişkiliyken derin visseral yapılar, ince kas ve eklemden gelen C lif afferentlerinin Lissauer yolu yoluyla multıple spinal segmentlere ve laminalara (I, V, X ve hatta kontralateral bölgeler) ilerlediği gösterilmiştir (196). Nosiseptif C lifleri lamina I (nucleus marginalis) – II (substantia gelatinosa) ve daha az sıklıkla lamina V'de sonlanırlar (166). Tip I C lifleri peptiderjik özellikleri ile mast hücrelerinden histamin salgılanmasını sağlayarak lokal inflamasyon bulguları ve deride hiperaljeziden sorumludur. Tip II C lifleri ise lamina II ventral yüzdeki internöronlarla sinaps yaparak ağrı modülasyonunda görev alırlar. C liflerinin

yaklaşık %15'i, normalde nosiseptif uyaranlara yanıt vermeyen sesssiz lifler olup sinir hasarı veya inflamasyon durumunda aktive olarak hiperaljezi gelişmesine katkıda bulunurlar (139). Lamina I (marjinal zon) oldukça heterojen morfolojik özellikteki hücrelerin bulunduğu, nöropeptid girdisinin yoğun olduğu, nosiseptif spesifik projeksiyon nöronlarının hakimiyetinde impulsların üst merkezlere taşınmasından sorumlu alandır. Doğrudan nosiseptif C ve Aδ girdisi alır. Aynı zamanda non-nosiseptif spesifik nöronlar ile Aδ ve Aβ lifleri tarafından algılanan düşük yoğunluklu mekanik, termal ve propriyoseptif zararsız uyaran impulslarını da alır. Bunlar Lamina I, II (internal), III ve IV'te lokalizedirler ve dolaylı olarak.segmental supresyon mekanizmalarına katkıda bulunur (197). Lamina I hücre aksonları kontralateral spinotalamik yola katılır; bu katman, nükleus posteromarginalis'e karşılık gelir (201). Ayrıca hem lamina I hem lamına II'de çok sayıda internöronlar bulunur. Eksitatör internöronlar glutamat aracılığı ile, hem non-nosiseptif Aβ lifleri girdilerini daha derin laminalara (lamina III-IV) yansıtılmasında hem ağrılı uyaranı projeksiyon nöronlarına veya spinal refleksleri uyaran motor nöronlara iletmekle görevli iken inhibitor internöronlar GABA ve glisin ile nosiseptif iletimi modüle eder (198). Nosiseptif C ve Aδ lifleri, eksternal lamina II'nin vertikal hücrelerini ''stalked hücrelerini'' doğrudan aktive eder ve bunlar da lamina I'in NK1 eksprese eden projeksiyon nöronlarını uyarır. Islat hücreler ise GABA, glisin veya enkefalin gibi inhibitör nörotransmiterler içeren fusiform hücre gövdelerine sahiptir. Islet hücreleri sırayla hem external lamina II vertikal hücreleri hem de lamina I'in NK1 reseptör eksprese eden projeksiyon nöronları ile monosinaptik inhibitör bağlantılar kurar (Şekil 8). Eksistatör bir nörotransmitter olan glutamatın hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörleri yoğun olarak bulunur. Ayrıca ağrının modülasyonunda görevli olan birçok nöropeptidler (opiyat, substans P, kolesistokinin ve CGRP) ve reseptörleri da burada yoğunlaşmıştır. Örneğin glutamatın etkilerini arttırılması ve uzatılmasında etkili olan P maddesi ve reseptörü nörokinin 1 (NK1R) yüksek oranda bulunur. Akso-dendritik, dendro-dendritik ve akso-aksonik sinapslar, nöronal etkileşim ve sinyal işleme aşamalarında lamina II'de kendini gösterir. Daha sonra aksonları Rexed lamina III ve IV'e gönderirler (bu yola fasciculus proprius denir). Ayrıca, nosiseptif C lifleri, lamina III'ün santral hücrelerini aktive ederek eksternal lamina II'deki vertikal hücrelerle doğrudan temas eder ve muhtemelen

onları uyarır. Bu devreler aracılığı ile kapı kontrol mekanizasının temelini oluşturur (196,198,199). Bununla birlikte Lamina II nöronlarına serotonerjik ve noradrenerjik girdileri ile desenden aksonal bağlantılar da mevcuttur (195).



Şekil 7. Nosiseptif lifler ve Rexed laminaları (referans 198'den aynen alınmıştır.)



Şekil 8. Rexed laminaları; Lamina I, Lamina II ve Lamina III Stalked ve Islet Hücreleri (referans 199'dan aynen alınmıştır.)

Aδ lifleri ise C liflerinin aksine lamina I ve IV-V'de ve daha az sıklıkla lamina II- III- X'da sonlanırlar (166). Lamina III ve IV proprioseptörleri de içeren yüksek düzeyde miyelinli düşük eşikli birincil afferent nöronal girdiler aldığı için nukleus proprius olarak bilinirler (196). Bazı lamina IV nöronları kontralateral ve

ipsilateral spinotalamik yol yoluyla talamusa yansır (201). Lamina V ise CGRP ve SP gibi peptidler içeren Aδ liflerinin esas sonlanma yeridir. Hücre gövdeleri sıklıkla orta büyüklükte piramidal hücrelerdir ve lamina I ve II bölgelerine ulaşan tüm dorsal boynuz boyunca dendritik uzantılara ve supraspinal bölgelere aksonal projeksiyonlara sahiptirler (196). Ağırlıklı olarak burada yer alan geniş dinamik aralık nöronları (Wide Dynamic Range Neurons- WDR) olarak adlandırılan projeksiyon nöronları hem yüksek hem de düşük şiddetteki, Aδ Aβ ve C liflerinden gelen mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara, uyarı yoğunluğun frekansına göre yanıt verebilmektedir. Bu şekilde hem nosiseptif hem nosiseptif olmayan afferent girdileri alırlar (166,200). Geniş dinamik aralıklı nöronlar, hiperaljezi gelişimi ve temporal sumasyon kavramında önemli rol oynar (200). Lamina V nöronlarının çoğu, kontralateral ve ipsilateral spinotalamik yol yoluyla beyin sapına ve talamusa yansır. Ayrıca, inen kortikospinal ve rubrospinal lifler, hücreleri üzerinde sinaps yapar (201).

Kısaca diğer laminalara da baktığımızda; lamina VI servikal ve lomber genişleme bölgelerinde belirgin, düşük eşikli kas afferentleri ve hem düşük hem de yüksek eşikli kutanöz afferentlerin ulaştığı laminadır. Kas iğciklerinden Grup Ia afferent aksonları, medial kısımda C8 ila L3 segmental seviyelerinde sonlanır ve ipsilateral spinoserebellar yolların kaynağıdır. Küçük nöronların çoğu, spinal reflekslere katılan internöronlardır, inen beyin sapı yolları ise lamina VI'nın lateral bölgesine yansır. Lamina VII kas iğciği ile supraspianal yapılar arasında bir ara bölge olarak görev yapar ve tüm visseral motor nöronlar burada bulunur. Bu bölge aynı zamanda zona intermedia veya intermediolateral çekirdek olarak da bilinir. Oval hücreleri C8'den L3'e kadar Clarke'ın dorsal çekirdeğini oluşturuken, büyük hücreleri çapraz yapmamış dorsal ve ventral spinoserebellar liflere katılır. T1-L3 ve S2-S4 segmentlerindeki lateral nöronları, sempatik ve parasempatik preganglionik nöronları oluştururlar. Lamina VIII-IX, omuriliğin ventral boynuzunu kapsar ve aksonları çoğunlukla çizgili veya iskelet kasını innerve eden α, β ve γ motor nöronları içerir. Lamina VIII inen vestibulospinal ve retikülospinal liflerin sonlandığı ventral hornun medial kısmını teşkil eder. Lamina X'teki nöronlar, merkezi kanalı çevreler ve aynı zamanda çapraz aksonları da içeren gri komissürün komissural lateral alanını teşkil eder (196,201).

Medulla spinalis aksiyel olarak incelendiğinde dış kısımda substantia griseayı çevreleyen çoğu miyelinli ve inen/çıkan yolları oluşturan aksonlardan oluşan substantia alba izlenir. Bu bölgede bulunan dorsal kolon-medial lemniskal sistem dokunma ve propriosepsiyon algısı için başlıca yol iken anterolateral sistem ağrı ve sıcaklık algısının üst merkezlere taşınmasını sağlar. Anterolateral sistem başlıca spinotalamik traktus, spinoretiküler tractus ve spinomezensefalik tractuslarından oluşur (Şekil 9).

1. Spinotalamik traktus (STT): Lateral (monosinaptik neospinotalamik traktus=ventral) ve medial (multisnaptik paleospinotalamik tractus=dorsal) olarak iki yola ayrılır (197). Ancak STT aksonlarının yaklaşık %15'i çatallanarak talamusun hem medial hem lateral çekirdeklerinde sonlanır (202). Kalın liflerden oluşan lateral STT sıklıkla kontralateral ve daha az sayıda ipsilateral, lamina I, IV-V, VII-VIII' den kalkan ikinci derece nöronlar talamus lateralindeki ventral lateral (VL), ventral posterior lateral (VPL), medial (VPM) ve inferior (VPİ) nukleuslar ile ventromedial nukleus posterior bölümdeki (VMpo) çekirdeklerde sonlanırlar. Kaudal vücut bölgelerinden gelen aksonlar daha lateralde yerleşirken, rostral vücut bölgelerinden gelen aksonlar daha çok medial yerleşimlidir. İnce liflerden oluşan medial STT, lateral STT aksine daha derin yerleşimli laminalarından sıklıkla kontralateral ve daha az sayıda ipsilateral kalkan ikinci derece nöronlar, mezensefalonda periaqueductal gri cevher (PAG), retiküler formasyona (RF) ve diensefalonda hipotalamusta projekte olduktan sonra talamus medialindeki santrolateral nukleus (CL), parafasikuler nukleus (PF) medial dorsal nukleus ventrokaudal bölüm (MDvc) ve medial dorsal nukleus posterior bölümündeki (MDpo) çekirdeklerde sonlanırlar. Tüm bu nöronlar nosiseptif bilgiyi postsantral girustaki primer duyusal kortekse taşıyan üçüncü derece nöronlarla sinaps yaparlar. Hızlı-akut ağrının iletilmesinden sorumlu lateral STT ağrının yeri, şideti ve süresi hakkındaki bilgileri taşır. Yavaş-kronik ağrının iletilmesinden sorumlu medial STT ağrının affektif yönleri ve otonomik-refleks yanıtlarda rol oynar (196,197,202,203).

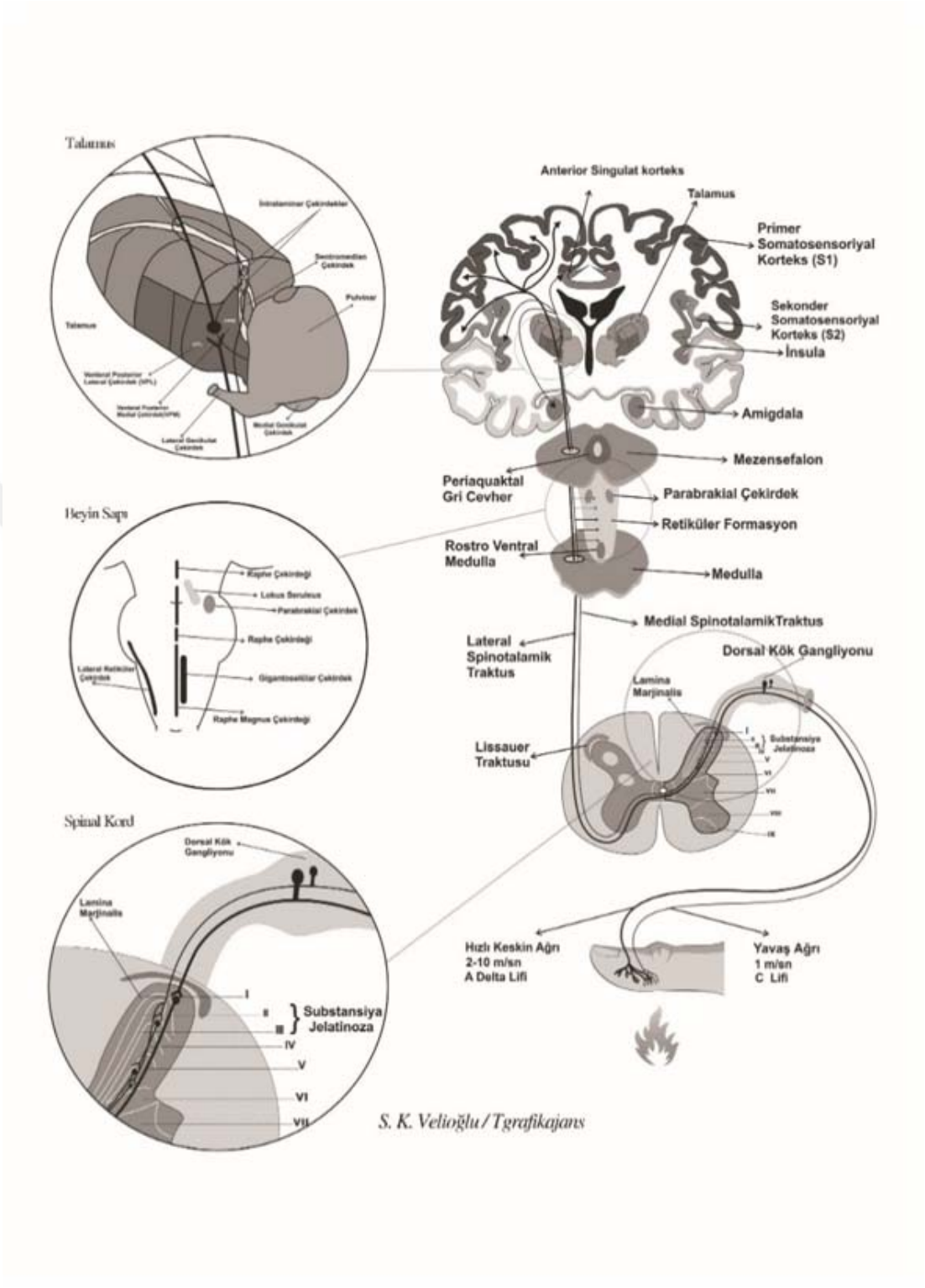
2. Spinoretiküler traktus: Spinoretiküler yolun hücre gövdeleri, kontralateral lamina V, VII ve VIII bulunur. Burdan kalkan polisinaptik nosiseptif aksonlar beyin sapının retikuler çekirdeklerine ve bilateral talamus intralaminer ve medial

çekirdeklerine ulaşır. Aksonlar için bilinen hedefler tarafından tanımlanan spinoretiküler nöronların alt kümeleri, spinomedullar, spinopontin, spinoolivary, spinooliter, spinoraphe ve spinoparabrakiyal nöronal grupları içerir. Ardından amigdala, hipotalamus ve singulat gyrusun ön parçası gibi bölgelere ulaşır. Beyin sapı retiküler oluşumu, talamus ve serebral kortex ile asendan retiküler aktivasyon sistemini oluştururlar. Uyanıklık ve dikkatin sürdürülmesinin sağlandığı bu devre nöroendokrin yanıt, emosyonel kontrol, otonomik spinal aktivite ile ağrılı bölgeye odaklanmakla ve ağrıya karşı temkinli olmakla ilgilidir. Ağrının modülasyonunda da rol oynar (196,197,202,203).

3. Spinomezensefalik traktus: Lamina I'deki ikinci nöronlar anterolateral sistem içinde ilerleyerek mezensefalik periakuaduktal gri cevher (PAG) ve parabrakiyel nukleusa (PBN) kadar yükselirler. Periakuaduktal gri cevherin dorsaline ulaşan lifler uyarıcı etki yaparken ventrale ulaşanlar aksi etki yaparlar ve inhibisyona katkıda bulunurlar. Bu bölgede bulunan enkefalinerjik nöronlar da antinosisepsiyona katkıda bulunurlar. Ponsun dorsolateral bölgesinde yer alan parabrakial nöronlar ise, limbik sistemin önemli bir bileşeni olan ve duygularla ilgili olan amigdalaya yansır. Bunun yanı sıra lentiform nukleus, nukleus akkumbens, septum, singular, frontal ve infralimbik kortekse direkt bağlantılar gönderir ve spinal-limbik yolak oluşur. Bu, omurilikten ağrı deneyiminin duygusal bileşeninde yer alan beynin bölgelerine nispeten doğrudan bir girdi olduğunu gösterir. Dolayısıyla bu yolağın ağrıya karşı emosyonel yanıtlar, otonomik bulgular ve ağrı modülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nosisepsiyonun yanı sıra kolliküler ve kuneiformis çekirdeklerinin düzenlenmesinde de rol oynar (196,197,202,203).

Ayrıca hipotalamusa, amigdalaya ve serebelluma doğrudan projeksiyon yolları da sırasıyla otonomik fonksiyon, duygusal-duygusal modülasyon ve motor koordinasyondaki varsayılan roller de tanımlanmıştır. Spinohipotalamik yol lamina I, V, X, lateral spinal çekirdek, nükleus kaudalis ve santral medüller kanalın etrafından köken alır ve kaslardan, tendonlardan, eklemlerden, deri ve iç organlardan gelen zararlı ve zararsız uyarılara cevap verir. Hipotalamusta lateral, prefornikal, dorsomedial, suprakiazmatik ve supraoptik çekirdeklere olan projeksiyonlar tanımlanmıştır. Otonom sinir sistemiyle integrasyon, intermediolateral kolonun

pregangliyonik nöronları ve vagal dorsal çekirdeğe olan afferentler yoluyla bu bölgelerden başlayarak gerçekleşir. Nosiseptif olmayan potansiyeller trigeminal hipotalamik yol boyunca yayılıyorken, nosiseptif sinyaller trigeminal hipotalamik ve retiküler hipotalamik yol boyunca yayılır. Spinohipotalamik yol somatik ve viseral kökenli ağrı deneyimlerinin nöroendokrin otonomik, duyusal-ayırt edici cevaplarına katkıda bulunur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarları, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgi direk olarak bu yolla hipotalamusa taşınır. Servikal ve lomber segmentlerdeki lamina III ve IV, daha az lamina I, II ve V'ten köken alan spinoservikal yolun afferent lifleri kollateraller vasıtasıyla lateral spinal nukleusta inhibisyona neden olan medial bölgedeki farklılaşmış nöronlara projekte olurlar. Bu yol spinal korda gelen afferent girdinin integrasyonu ve modülasyonunun yanında ağrının duyusal-ayırt edici, motivasyonel-affektif ve otonomik özellikleri ile ilgilidir. Postsinaptik dorsal kolon yolu lamina III ve V daha az lamina VI ve VII'ten köken alır ve sırasıyla lumbosakral ve torasik kolondan kaynaklanan gracilis ve kuneiform demetlerinin birleştiği yerde sonlanır. Bu yolağın özellikle viseral ağrı iletiminde önemli olduğu düşünülmektedir (196).

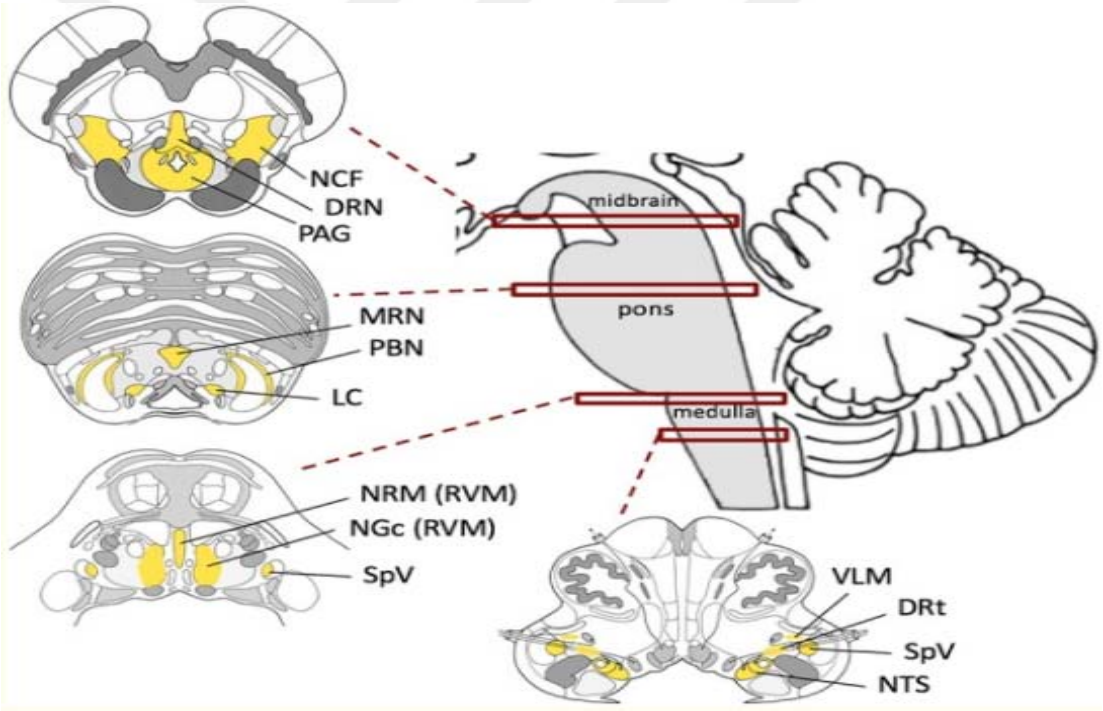


Şekil 9. Nöroanatomik ağrı yolları

Supraspinal Yapılar

Beyin Sapı

Beyin sapı, nosisepsiyon ve ağrı modulasyonu için kritik bir alandır. Mezensefalondaki periaquaduktal gri cevher (PAG) ve kuneiform nukleus (NCF); ponstaki dorsal ve medyan rafe çekirdekleri, parabrakiayal çekirdek (PBN), lokus sereleus (LC) ve rostral ventromedial medulla (RVM, retikülaris gigantoselularis (NGc) ve nükleus raphe magnus'tan oluşur), medullada ventrolateral medulla (VLM) ve dorsal retiküler çekirdek (DRt) nosisepsiyonda rol oynayan çekirdekleridir. Ek olarak, yüz ve iç organlardan gelen nosiseptif girdi medullaya girer ve spinal trigeminal çekirdekte (SpV) ve çekirdek traktus solitarii'de (NTS) son



bulur (Şekil 10) (204).

Şekil 10. Ağrı ilişkili beyin sapı yapıları (referans 204'ten aynen alınmıştır.)

Periakuaduktal gri cevher, ağrı işleme için en önemli bölgelerden biridir. Dorsomedial PAG (dmPAG), dorsolateral PAG (dlPAG), lateral PAG (lPAG) ve ventrolateral PAG (vlPAG) olmak üzere 4 bölümden oluşur. lPAG aktif savunma vlPAG pasif savunma davranışlarına sebep olurken PAG uyarımı bu davranışlara

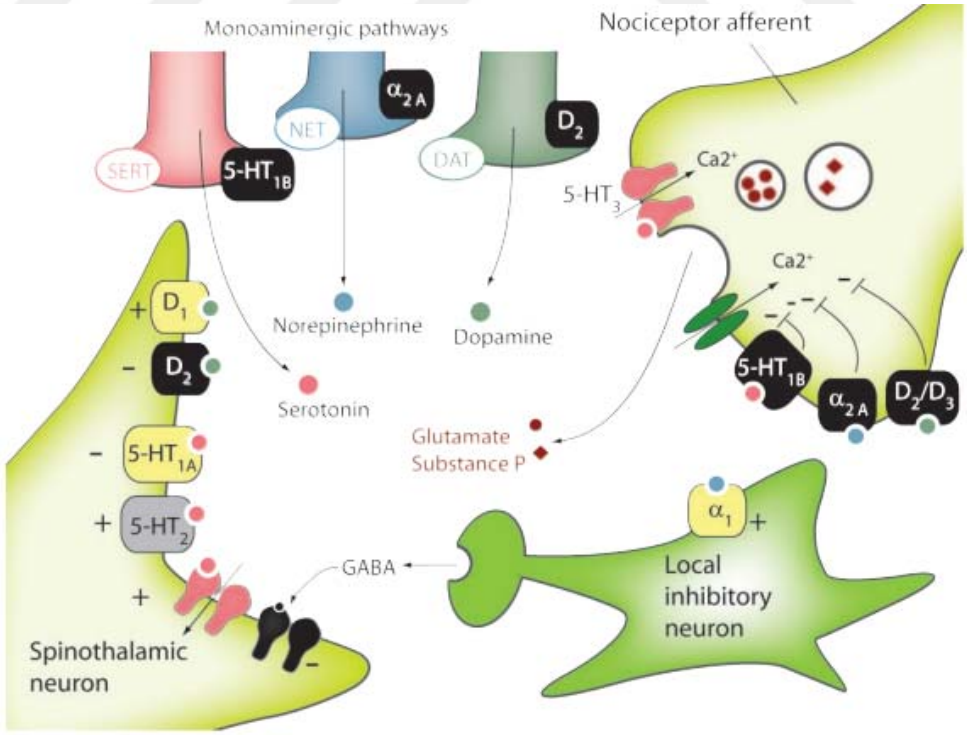
uygun şekilde uyanıklık ve kardiovasküler düzenlemeleri yapar. Dorsomedial/orbital prefrontal korteks, singulat korteks ve amigdaladan gelen afferent girdilerle bu yanıtlar modüle edilir. lPAG ve dlPAG kolonlarına esas olarak A-delta lifleri aracılığıyla iletilen yüzeysel nosiseptörlerden gelen girdileri alırken, vlPAG NTS yoluyla visseral afferentleri ve kas/fasya/kutanöz C-lif nosiseptörlerinden girdileri alır (204).

PAG stimülasyonu, RVM'ye projekte olarak dorsal boynuz ve SpV'den gelen zararlı bilgileri engelleyebilir. PAG, RVM içindeki ON, OFF ve NÖTR nöronları ile hem inhibitör hem eksitatör etki gösterebilir. OFF hücreleri gelen nosiseptif girdileri engellerken ON hücreleri nosisepsiyonu uyarır. Aktif ve pasif davranışlarla analjezinin uyum içinde olmasını sağlar. PAG-RVM yüksek miktarda içerdiği opioid reseptörleri ile endojen analjezinin devam ettirilmesinde görevli olsa da PAG-RVM arasında dual etkili seratonerjik bir mekanizma bulunur. Postsinaptik 5HT1A ve presinaptik 5HT1B/D reseptörleri antinosisepsiyonda rol oynarken; presinaptik 5HT3 voltaj kapılı kalsiyum kanallrı (VGCC) üzerinden, postsinaptik 5HT3 STT üzerinden prosepsiyona katkıda bulunur (Şekil 11). Mezensefalonda bulunan NCF'de de PAG gibi RVM'ye projekte olan ON/OFF hücrelerini içerir (204,205).

Ağrı modülasyonunda medulladaki DRt ve VLM de rol oynar. Dorsal retiküler çekirdek (DRt), bir zararlı uyarana verilen yanıtın başka bir zararlı uyaran verilmesi ile inhibe edilmesini sağlayarak koşullandırılmış ağrı modülasyonunu düzenler. Ventrolateral medulla (VLM) ise ON-OFF hücreleri ile RVM benzeri dual etkide bulunur (204).

Ponsta bulunan, LC (A5) noradrenerjik girdinin ana kaynağıdır. Pre-postsinaptik a2 ve postsinaptik a1 reseptörlerinin aktivasyonu ile nosiseptif iletimi inhibe eder. Postsinaptik 1 reseptörlerinin aktivasyonu, lokal inhibitör nöronlar tarafından GABA veya glisin salınımını arttırarak antinosisepsiyona katkıda bulunabilir (Şekil 11). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda pronosiseptif etkileri de gösterilmiştir. Ayrıca PAG'den RVM'ye projekte olan GABAerjik ve enkefalin içeren nöronlar, A7 noradrenerjik nukleusu innerve ederek lokal inhibitör nöronların vasutasıyla segmental supraspinal inhibisyona neden olurlar. Dikkat ve uyanıklığı arttırıken distraksiyon analjezinde rol oynar (204-206).

Dorsal boynuzun inen dopaminerjik innervasyonunun ana kaynağı periventriküler posterior hipotalamusun A11 nöronlarıdır. Lamina I'deki primer afferentler ve dorsal horn nöronları, hem D1 (D1 ve D5) hem de D2 (D2 ve D3) tipi reseptörleri eksprese ederler. D1 reseptörleri, D2 veya D3 reseptörlerinden çok daha yüksek bir konsantrasyonda eksprese edilmesine rağmen, D2/D3 reseptörleri, D1 reseptörlerinden daha yüksek afinitelere sahiptir ve daha düşük dopamin konsantrasyonları ile aktive edilir. Nosiseptif uyaran varlığında desenden dopaminerjik aktivite artar ve D2 tipi reseptör aracılıklı olarak davranışsal tepkiler azalır. Bu reseptörler, primer nosiseptif afferentlerden nörotransmitter salınımı ile presinaptik inhibisyona neden olur. D2 agonistleri ayrıca endojen opioidlerin etkilerini güçlendirerek antinosisepsiyon katkıda bulunabilir. Buna karşılık, D1 reseptör stimülasyonu hem doğrudan hem de D2 agonistlerinin veya opioidlerin hareketlerini antagonize ederek pronosiseptif etkiler ortaya çıkarır. Düşük seviyeler antinosiseptif D2 tipi reseptörleri aktive ederken, yüksek seviyeler pronosiseptif D1 reseptörlerini aktive edebileceğinden, dopaminin spinal nosisepsiyon üzerindeki etkileri lokal konsantrasyonuna bağlı olabilir (Şekil 11) (205).



Şekil 11. Desenden ağrı yolağında monoaminler (referans 205'ten aynen alınmıştır.)

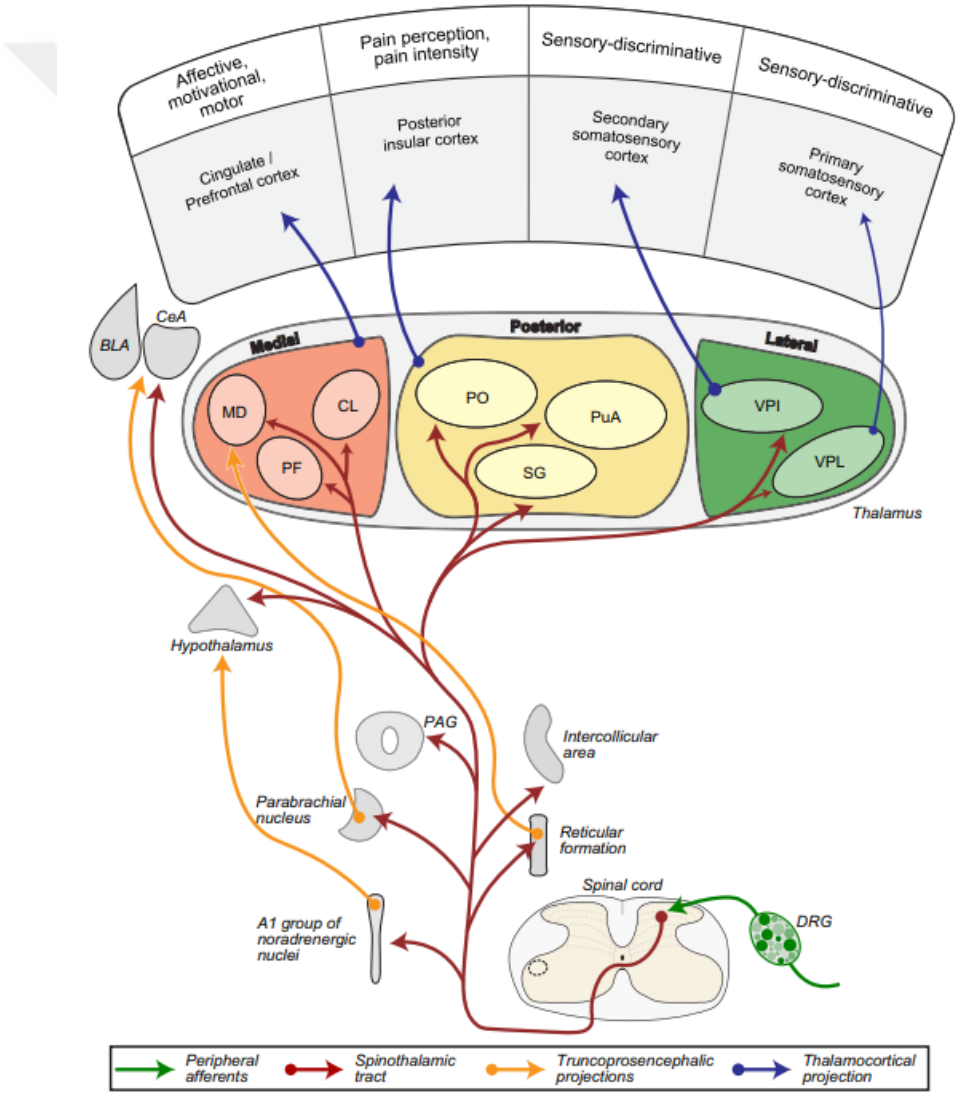
Talamus

Talamus; birden fazla asendan traktustan nosiseptif uyarıları alıp modüle ederek kortikal yapılara iletilmesine aracılık eden üçüncü derece nöronların yer aldığı önemli supraspinal yapılardan biridir. Böylece ağrının hem afektif-motivasyonel hem sensorial-diskimininatif bileşeninde rol oynar (207,208). Gelişimsel olarak epitalamus, dorsal talamus ve ventral talamus olmak üzere 3 bölümden oluşur. Retiküler talamik çekirdek (RT) ve zona incerta (ZI), ventral talamustaki en önemli çekirdeklerdir. Her iki çekirdek de GABAerjiktir ve ventral talamustaki nöronlar, talamik bilgi akışını modüle etmek için öncelikle dorsal talamusa projekte olurlar. Dorsal talamus ise serebral korteks ile yakından bağlantılı olup başlıca somatosensoriyel talamik çekirdekleri içeren kısımdır (Şekil 12) (210).

Spinal lamina I-II nöronları büyük ölçüde ventrobazal komplekse (ventral posterolateral + ventral posteromedial) ve posterior grup talamik çekirdeklere uzanır. Ventrobazal kompleksten gelen nosiseptif nöronlar ise primer somatosensoriyel kortekse projekte olarak uyaranların ayırt edilmesinde önemli bir rol oynayan lateral ağrı sistemini oluşturur. Ventral posterolateral çekirdeğe projekte olan nöronlar hem nosiseptif hem nosiseptif olmayan mekanik uyaranlara yanıt verir. Ayrıca bir kısmı visseral nosisepsiyonda da rol oynar. VPL diğer dorsal talamik çekirdeklerle birlikte nosiseptif stimulasyonda rol oynarken, ventral talamustaki retiküler çekirdekten gelen inhibitör projeksiyonlarla bilginin modüle edilmesinde de rol oynar. Ayrıca submedial çekirdek, ventrolateral orbital korteks ve inen inhibe edici sistemin bir parçasını oluşturan periaqueduktal bölge ile ilişkili olup inhibitör veya eksitatör yanıt verebilir. VPL' den farklı olarak nosiseptif olmayan uyaranlara yanıt vermeyen, termal ve mekanik nosiseptif uyaranları alan, daha geniş bir alanda temsil edilen ventral posteromedial çekirdek ise dikkat ve ağrıya verilen motor tepkilerin koordinasyonunda rol oynar (209-211).

Nörokinin-1 reseptörünü içeren spinal lamina I ve daha derin spinal lamina (V/VI) nöronları ise parasantral çekirdek ve intralaminar çekirdeklere yansıyan parabrakial alan ile periaquaduktal alana uzanır. Parasantral çekirdekten gelen uyarılar lateral orbital, lateral granüler ve dorsomedial prefrontal kortikal alanlarda sonlanarak bilişsel işlev ve duygusal yanıtı oluştururlar. Spinal lamina VII/VIII'den

gelen nöronlar ise medüller retiküler formasyona, ventrolateral periaqueduktal ve intralaminar talamik çekirdeklere yansır. Ayrıca talamik posterior kompleks, insular korteks ile olan ilişkisi nedeniyle ağrının motivasyonel bileşenine katkıda bulunur. Medial dorsal çekirdek; dorsomedial kısmı orbitofrontal kortekse, ventromedial kısım insular kortekse, dorsosentral kısım, medial prefrontal kortekse (singulat, prelimbik ve infralimbik korteksler) ve lateral kısmı, lateral prefrontal kortekse uzanır. Tüm bu nöronlar; anterior singulat korteks, hipotalamus ve amigdala gibi ağrının duygusal boyutunu ve otonomik aktiviteyi kontrol eden geniş bir alana projekte olarak medial ağrı yolunu oluştururlar (209-211).



Şekil 12. Talamik afferentler ve çekirdekleri, kortikal bağlantıları (referans 211'den aynen alınmıştır.)

Korteks

Prefrontal Korteks ve İnsula: Medial Ağrı Sistemi

Prefrontal korteks (PFC); medial prefrontal korteks (mPFC), orbitofrontal korteks, ventrolateral PFC, dorsolateral PFC (DLPFC) ve kaudal PFC'ye ayrılabilir. mPFC, granüler kortikal alanlardan ve agranüler bölgelerden (anterior singulat korteks (ACC), infralimbik korteks ve prelimbik korteks) oluşur (212).

Ağrı yoğunluğunun ayrımı, bilateral insular kortexten PFC' ye uzanan ventral yolu aktive ederken; ağrının uzamsal ayrımı posterior parietal korteksten DLPFC' ye uzanan dorsal yolu aktive eder. İnen ağrı yolunda en önemli kontrol merkezi olan PAG'a kortikal projeksiyonlar esas olarak mPFC (özellikle ACC) ve posterior orbitofrontal/anterior insular korteksten kaynaklanır. Ventrolateral PAG ağrı modülasyonu, dorsolateral\lateral PAG yürütücü işlevlerle ilişkili beyin bölgeleriyle ilişkilidir. PFC-amigdala-dorsal PAG yolu korku ilişkili ağrı yanıtında, mPFC-PAG projeksiyonu ağrıya verilen otonomik tepkilerin modülasyonunda da rol oynar. Artmış PFC-accumbens çekirdek bağlantısı, azalmış PAG-prelimbik kortex bağlantısı, bozulmuş bazolateral amigdala-infralimbik kortex bağlantısı ise ağrının kronikleşmesi ile ilişkilidir. Motor korteksle olan bağlantılar ise ağrıdan kaçınma ve emosyonel vokalizasyon gibi tepkilere yol açar (212).

İnsanda ACC sıklıkla dorsal ve ventral bölgelere bölünür, burada ventral kısım ayrıca pregenual (rostral) ve subgenual (ventral) bölgelere bölünmüştür. ACC'nin ventral kısmı amigdala, nükleus accumbens, hipotalamus, hipokampus, ön insula ile bağlantılıdır. Dorsal kısmı ise prefrontal korteks ve parietel korteks ile ilgilidir. Dorsal ACC (dACC), empati, eylem değerlendirmesi ve negatif ağrı etkisi dahil olmak üzere çeşitli nörolojik süreçlerde rol oynar. Dorsal ACC lezyonu, kronik refrakter ağrı ve afektif bozuklukların tedavisinde de başarılı olmuştur. Rostral ACC (rACC) olarak da adlandırılan perigenual ACC, diğer singulat alanlar ve PAG ile geniş bağlantılara sahiptir. Rostral ACC, plasebo analjezi için de çok önemli bir kortikal alandır ve bu tip endojen ağrı kontrolü, koşullu öğrenme ve nosisepsiyonun desenden inhibisyonu için çok önemli olan rostral ACC'nin subkortikal beyin yapıları ile gelişmiş fonksiyonel bağlantısına bağlıdır. Ayrıca kronik sırt ağrılı, migren ve

viseral ağrılı hastalarda beyin bölgeleriyle bozulmuş rACC bağlantısı bulunmuştur. Subgenual ACC olarak da bilinen ventral ACC'nin ağrı modülasyonunda cinsiyete bağlı bir rolü olduğu ve kronik ağrısı olan kadın hastaların, sensorimotor ağlara kronik ağrısı olan erkek hastalara göre daha fazla subgenual ACC bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda subgenual ACC devresi, muhtemelen daha iyi ağrı adaptasyonuna ve tekrarlanan zararlı uyaranlara alışmaya katkıda bulunan desenden modülatör sistemlerin daha güçlü bir şekilde devreye girmesiyle ilişkilidir.

ACC ağrı ilişkili medial talamik çekirdeklerden uyaran alan eksitatör glutamaterjik piramidal hücreler içerir. Bu hücreler, hipotalamus ve PAG gibi subkortikal yapılarla bağlantılar kurarak ağrının spinal desenden modülasyonuna katkıda bulunur. Piramidal hücreler dışında kalan hücreler genellikle GABA içeren hücreler ise piramidal hücrelerin üzerinde inhibitör etki sağlayarak bu hücrelerin fonksiyonlarını modüle ederler. Bu şekilde ağrının transmisyonu ve persepsiyonunun yanı sıra ağrının modulasyonu ve ağrıya karşı verilecek emosyonel yanıtların düzenlenmesinde rol oynarlar (213,214).

Rostral agranuler insular korteks (RAIC); submedial çekirdek, santral lateral çekirdekler ve ventral posterior çekirdeğin parvisellüler kısmı aracılığıyla talamustan duyusal bilgi alır ve amigdalaya, özellikle bazal kompleks, lateral hipotalamus, dorsal rafe, PAG, periserüler bölge, rostroventral medulla, parabrakiyal çekirdekler ve nukleus akumbense efferent lifler gönderir. Ayrıca RAIC orbital, infralimbic, ACC ve kontralateral RAIC ile kortiko-kortikal bağlantılarla sensorimotor entegrasyona katılır. Özellikle medial talamik çekirdeklerden aldıkları projeksiyonlarla ağrının motivasyonel-duygusal bileşenine katkıda bulunurken, mezolimbik/mezokortikal ventral ön beyin devrelerine yönelik RAIC projeksiyonlarının, nosiseptif işlemenin sensorimotor entegrasyonuna katılması muhtemeldir Ayrıca beyin sapı projeksiyonları ile spinal inen ağrı modulasyonunda da rol oynar (213).

Primer ve Sekonder Somatosensorial Korteksler: Lateral Ağrı Sistemi

Primer somatosensoriyel korteks (SI), parietal lobda postsentral girusta bulunur. Brodmann 1, 2, 3a ve 3b alanlarını içerir. Alan 3b ve 1 kutanöz taktil girdi,

alan 3a ve 2 proprioseptif girdi alır. Alan 3' teki hücreler özellikle VPL ve VPM' den talamokortikal projeksiyonların çoğunu alır. Alan 1 ve 2' deki hücreler, talamustan giderek daha az girdi ve diğer kortikal alanlardan giderek daha fazla girdi alır. Alan 3'teki hücreler, belirli türdeki reseptörlerdeki aktiviteyi yansıtan reseptif alanlara sahipken, 1 ve 2 numaralı alanlardaki hücreler, ekstremite pozisyonu veya cilde temas eden bir nesnenin şekli gibi şeylere yanıt veren daha karmaşık reseptif alanlara sahiptir ve genellikle bilateral boyutlandırmada rol alabilmektedir. Primer somatosensoriyel korteksin nosiseptif uyaranın lokalizasyonu ve intensitesi gibi özelliklerinin değerlendirilmesinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. İnsanlarda subdural ve diğer kayıt yöntemleri, ağrıyla ilgili görevlerde zararlı uyaranlar tarafından spesifik olarak aktive edilen nöronlar ve SI'nın spesifik aktivasyonu için de kanıt göstermiştir. Görüntüleme çalışmalarının çoğu, deneysel zararlı uyaranlarla SI'nın aktivasyonunu göstermiştir ve SI aktivasyonu, özellikle ateşleme hızı, ağrılı uyaranın süresi ve yoğunluğuna bağlanmıştır. Bununla birlikte, sürekli bir zararlı stimülasyonun (laboratuvar koşullarında elin 3 dakika sıcak suya batırılması) bu bölgede kortikal sinyalde azalma ürettiği rapor edilmiştir. Kafa travması veya iskemiden kaynaklanan SI hasarlarında; hipoaljezi, ağrıyı lokalize etmekte güçlük ve zararlı uyaranların temporal ve spasyal diskriminasyonunda defisitler raporlanmış olsa da ağrı kontrolü için SI'daki cerrahi müdahalelerin genellikle etkisiz olduğu bildirilmiştir (215-218).

Sekonder somatosensorial korteks (SII), SI'nın posterolateralinde yer alır ve Sylvian fissürde posterior parietal operkulumu kaplar ve Brodmann 40 ve 43 bölgelerini kapsar. Sekonder somatosensorial kortekstеki nöronlar kontralateral veya bilateral aktivasyon ile geniş reseptif alanlara sahip olma eğilimindedir. Sekonder somatosensorial korteks spinotalamik projeksiyon yoluyla büyük ölçüde VPI daha az ölçüde doğrudan VPL ve VPM'den girdi aldığı ve bitişik insulaya çıktı gönderdiği için, SII, nosiseptif bilgiyi ACC ve medial prefrontal korteks gibi limbik kortikal bölgelere bağlayabilir. Özellikle, ağrılı somatosensoriyel nöbetlerin kaynağı, intraserebral kayıtlarla SII dahil olmak üzere opercula-insular korteksi işaret etmiştir. Sistematik bir çalışmada SII ve ınsulanın uyarılması ile benzer oranlarda somatosensoriyel, sıcaklık ve ağrı duyumlarının bir karışımı olduğunu göstermiştir. Lazer ve implante edilebilir elektrotlarla yapılan çalışmalarda en düşük duyu

eşiğinden uyaranların ağrılı olarak algılanmasına kadar SII' de yoğunluk ilişkili aktivasyon izlenmekle birlikte SII aktivasyon seviyesinin, ağrının eşiğinin üzerinde artan stimülasyon yoğunluğu ile artmadığı görülmüştür. Derinlik elektrotları ile yapılan bir çalışma, SII aktivasyon latansının nosiseptif girdiye göre taktil girdide uzadığını göstermiştir. İnsanlarda lazer ısı uyaranları sonrası uyarılmış potansiyel kayıtları, SII'nin SI ile aynı anda veya ondan daha önce aktive olduğunu göstermiş ve görüntüleme çalışmaları da bu sonucu desteklemiştir. Uyanık nöropatik farelerden elde edilen son görüntüleme verileri, sinir hasarı olan kemirgenlerin S2 bölgesinde artan nöral aktiviteyi gösterdi. Son zamanlarda, parafasiküler talamik çekirdekteki nöronların S2'ye geçiş yaptığı bildirildi ve uyarıcı tonlarındaki azalmanın depresyonla ilişkili komorbid ağrıyı modüle ettiği, ancak inflamatuar veya nöropatik ağrıyı etkilemediği gözlemlendi. Yapılan bir çalışmada alt dudağa formalin enjeksiyonu sonrası trigeminal dorsal hornda izlenen c-fos positif hücreler SII'nin elektriksel uyarımı ile azalırken, SI'in uyarımı sonrası değişiklik izlenmemiştir. Başka bir çalışmada allodini talamik, insular ve SII yanıtlarının amplifikasyonu ile ilişkili bulunurken SI yanıtı izlenmemiştir. Bu çalışmalar SII'nin ağrılı termal uyaranların tanınmasında, ağrı ilişkili öğrenme ve hafızada, taktil ve nosiseptif bilgilerin entegrasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. Bu şekilde spasyal diskriminasyondan ziyade tehdide karşı spasyal olarak yönlendirilen savunma ve koruyucu davranışın organizasyonunda SI'yi tamamlar (215-218, 213-214).

2.6. Santral Sensitizasyon

2.6.1. Tanım

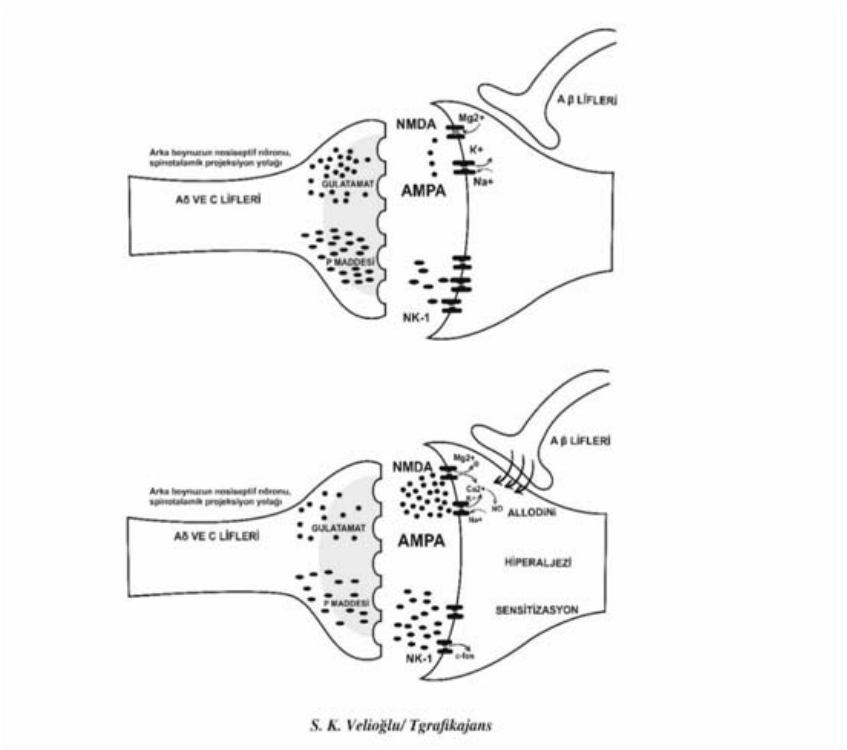
Santral sensitizasyon (SS) terimi ilk olarak 1983 yılında Wolf tarafından, devam eden periferik nosiseptif girdiyi artırmaktan sorumlu spinal sinaptik plastisite mekanizmasına atıfta bulunmak için kullanıldı (219). Yapılan çalışmalarla kantitatif duyusal testlerde hiperaljezi ve allodini varlığı, temporal summasyon koşullandırılmış ağrı modulasyonu, nosiseptif alanın genişlemesi, düşük ateşlenme eşiği, yetersiz inhibisyon, spinal nosiseptif nöronların artan deşarjı ve immune sistemin disregulasyonundan söz edilmeye başlandı (220). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), 2011 yılında SS'yi "merkezi sinir sistemindeki

nosiseptif nöronların normal veya eşik altı afferent girdilerine artan tepkisi" olarak tanımladı.

2.6.2. Patofizyoloji

Sensitizasyon mekanizmaları, periferik sensitizasyon olarak başlayıp sonlandırılmadığı takdirde santral sensitizasyon olarak devam etmektedir. Bununla birlikte hem mekanizmaları hem de klinik yanıtları nedeniyle birbirlerinden farklıdırlar. Periferik sensitizasyon, uyarılma eşik değerinde azalma ve yüksek eşikli birinci derece duyu nöronlarının periferik terminalleri inflamasyon ve doku hasarına maruz kaldığında ortaya çıkan doku hasarı bölgesiyle sınırlı nosiseptif amplifikasyon olduğunu gösterir. Bu durum uzun süreli olsa da nosiseptif uyaranın sonlanması ile ortadan kalkar. Bu nosiseptif sensitivite zararlı uyarana maruz kaldıktan hemen sonra daha fazla hasar riskinin olduğu durumlardan kaçınmak için gereklidir. Ancak patolojinin devam etmesi halinde artan transdüksiyon sensitivitesine bağlı uyarılma eşiğinde düşme olur. Periferik mekanizmalar içerisinde anlatılan kimyasal mediatörlerin oluşturduğu nörojenik enflamasyon ''inflamatuvar çorba'', iyon kanallarının fosforilasyonu veya yeni reseptör üretimi gibi posttranslasyonel değişiklikler ve gen modulasyonları gibi mekanizmalar sonucunda uzamış deporlarizasyon meydana gelir. Bunun sonucunda hasar bölgesi ile sınırlı ağrı hipersensitivitesi gelişir. Primer hiperaljezi denilen bu durum özellikle TRPV1 ilişkili termal hipersensitivitede izlenir. Santral sensitizasyon ise termal sensitizasyondan ziyade mekanik sensitizasyon ile ilişkilidir. Santral sensitizasyonda olay şöyle gelişir: bir hasarlanmadan sonra (49°C'nin üzerinde tekrarlanan ısı, 10-20 sn de 1 hz elektriksel uyarı, TRPA1-TRPV1 kanallarını aktive eden kimyasallar gibi) yoğun, tekrarlayıcı ve sürekli olarak C-liflerinin uyarılması veya normalde non-nosiseptif olan Aβ lifleri aracılığı ile ağrı üretmek için geniş düşük eşikli mekanoreseptör miyelinli liflerden yeni girdileri alması ile saatler veya günler içerisinde santral sensitizasyon meydana gelir. Bu lifler eksitatör aminoasitleri, glutamatı, ve supstans P ve CGRP gibi peptidleri serbestleştirir. Mikroglia hücreleri üzerindeki Toll-like reseptörü 4 (TLR4)'ün eşzamanlı aktivasyonu da inflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur. Bu nörotransmitterler, postsinaptik AMPA ve NMDA gibi glutamaterjik reseptörleri, substans P ile nörokinin-1 reseptörlerini işin

içine artırarak katar. Uzamış NMDA reseptör stimülasyonu, gen transkripsiyon faktörlerinin (c-fos ve c-jun) aktivayonu yolu ile uzun süreli hücresel sensitizasyona yol açar. Bu transkripsiyon faktörleri, hızlı cevaplı nükleer genlerin ekspresyonunu indükler. Bu nükleer gen ekspresyonu nosiseptör sensitizasyonun sebebidir. Bu yapısal plastisite membran uyarılabilirliğinde veya sinaptik etkinlikte artış, inhibisyonda azalma ile eşik altı uyaranların fasilitasyonu, potensiyelizasyonu ve amplifikasyonu sonucu ağrı duyarlılığında artma ile sonuçlanarak nosiseptörlerin eşiğinde azalmaya ve hiperaljeziye veya allodiniye yol açar (Şekil 13). Böylece periferik patoloji ortadan kalkmış olsa veya ınflamasyon olmasa dahi dokuda normal girdilerce oluşturulan duyusal yanıtlar değişerek ağrı oluşturur ve bu hiperaljezi ve allodini kalıcı olabilir. Santral sensitizasyon plasitisite ilişkili olduğundan periferik uyaranların varlığı, yoğunluğu veya süresi ile bağlantılı değildir. Yani zararsız uyaranlara karşı (taktil allodini) ve hasar bölgesi dışındaki artmış ve uzamış ağrı yanıtı (sekonder hiperaljezi\heterosinaptik fasilitasyon) santral nöronal hipereksitabilitenin de devreye girdiğini düşündürür (221).



Şekil 12. Santral sensitizasyon mekanizmaları

Bu santral sensitizasyonun biyokimyasal mekanizmasını detaylandırmak gerekirse süreç şöyle açıklanabilir. Burada temel olarak iki mekanizma rol oynar: Erken fosforilasyon bağımlı ve transkripsiyon bağımsız faz, esas olarak glutamat reseptörü ve iyon kanallarındaki hızlı değişikliklerle sonuçlanır. Geç, daha uzun süreli, transkripsiyon bağımlı faz, uzamış santral sensitizasyon ile ilişkili yeni protein üretiminden sorumludur. Glutamate; ionotropic AMPA, NMDA ve kainat reseptörleri ve çeşitli metabotropik (G-protein bağlı) glutamat reseptör alt tipleri (grup I mGluR) dahil olmak üzere omuriliğin dorsal boynuzundaki postsinaptik nöronlardaki birkaç reseptöre bağlanır. Dorsal boynuzun yüzeysel laminasında, AMPAR ve NMDAR hemen hemen her sinapsta bulunurken, mGluR'ler postsinaptik dansite bölgesinde (PSD) bulunur. Normalde Mg iyonu ile sessiz olan voltaj bağımlı NMDA reseptörleri; glutamate, SP ve CGRP gibi nörotransmitterlerin varlığında Mg kaybederek aktifleşir ve hücre içine Ca akışı olur. Böylece AMPAR ve NMDAR fosforile olarak membrane geçirgenliği ve iyon kanallarında değişiklik meydana gelir. Grup I mGluR'lerin ve AMPAR uyarılması, ile hücre içinde; endoplazmik retikulumdaki Ca2+ kanallarının açan PLC/PKC (Fosfolipaz C\Protein kinaz C) yolu, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolu, ekstrasellüler sinyal regule kinaz (ERK), kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaM-KII) ve cAMP yanıt element bağlayıcı protein (CREB) ilişkili mitojen aktive olan protein kinaz (MAPK) yolakları da aktive olur. Protein kinaz C, NMDAR'ın Mg2+ bloğunu azaltarak aktif kalmasını sağlarken, GABA ve glisin tonik inhibisyonunu ve PAG'dan kaynaklanan inen inhibitor iletimini azaltır. Protein kinaz A (PKA) ve PKC, NMDAR NR1 fosforilleyerek glutamata ilgisini arttırken, NR2B fosforilleyerek reseptörlerin endositozunu engellerler. Ayrıca bradikinin santral salınımı ile PKA\PKC ERK'i etkinleştirir. Ekstrasellüler sinyal regule kinaz yolu, her biri birkaç farklı sinyal yolu ile aktive edilebilen ardışık protein kinazlardan oluştuğu için, NMDAR, MAPK'lar, I mGluR, TrkB, NK1 veya CGRP1 gibi merkezi duyarlılaştırma tetikleyicilerinin çoğu, ERK'yi aktive etmek için birleşir. Bir kez aktive edildiğinde, ERK, posttranslasyonel\transkripsiyonel değişikliklerle NMDAR ve AMPAR fonksiyonlarını ve K+ akışını engelleyerek membran uyarılabilirliğinde arttırırken; c-Fos, NK1, TrkB, Cox-2, CREB dahil birçok genin aktivasyonuna aracılık eder. Tüm bu mekanizmaların sonucunda santral sensitizasyon gelişir (221).

Bu değişikliklerden glutamate tek başına sorumlu değildir. Miyelinsiz peptiderjik nosiseptörler tarafından glutamat ile birlikte salınan SP; spinotalamik, spinoparabrakiyal ve spino-PAG nöronları tarafından eksprese edilen ve uzun süreli membran depolarizasyonuna neden olan nörokinin-1 G-protein bağlı reseptörüne bağlanarak temporal sumasyona katkıda bulunur. Küçük çaplı duyu nöronları tarafından sentezlenen kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), SP'nin etkilerini güçlendirir ve PKA ve PKC'yi aktive eden postsinaptik CGRP1 reseptörleri aracılığıyla santral sensitizasyona katılır. CGRP ayrıca trigeminal nosiseptörlerden beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) salınımını arttırır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün, yüksek afiniteli trkB reseptörüne bağlandığında, NMDAR aracılı C lifleri uyarır ve ERK, PKC gibi sinyal yolaklarının aktivasyonuna neden olur. Bradikinin de benzer şekilde ERK, PKC, PKA yolakları aktive eder. Ekstrasellüler sinyal regule kinaz ayrıca 5-HT3 ve 5-HT7 dahil serotonerjik inen girdi ile aktive olabilir. Nitrik oksit (NO) ise cGMP sentez kaskadı, membran kanallarının nitrosilasyonu, ADP-ribosilasyonu ile santral sensitizasyon gelişimine katılabilir. Nitrik oksit-cGMP yolu, NK1-pozitif spinotalamik nöronlar ve inhibitör internöronlar tarafından eksprese edilen çözünür guanilat siklazı içerir. Glial-nöronal etkileşimde ise mikroglia ve astrosit hücreleri aktive olarak TNF alfa, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı ile santral sensitizasyona katkıda bulunur (221).

Santral sensitizasyon ile ilişkili disfonksiyonların santral sinir sisteminin hangi bölgelerinde gerçekleştiği tam olarak bilinmemekle birlikte dorsal boynuzundaki lamina I ve V nöronlarının yanı sıra spinal nükleus pars kaudalis, talamus, amigdala ve anterior singulat korteks, parabrakiyal çekirdek, PAG, superior kollikulus, prefrontal korteks gibi alanlarla ilişkisi gösterilmiştir (221).

2.6.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı

Santral sensitizasyon kronik yorgunluk sendromu, temporomandibuler eklem bozuklukları, migren, gerilim tipi baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore, multipl kimyasal duyarlılık, irritabl barsak sendromu, kronik pelvik ağrı, miyofasyal ağrı sendromu, posttravmatik stres bozukluğu osteoartrit, romatoid artrit, bel ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi birçok ağrılı tabloya eşlik eden periferik sensitizasyondan ayrılması güç bir tablodur (222-236). Bu hastalıkları olan

hastalarda aynı zamanda uyku bozukluğu, bacaklarda huzursuzluk, depresyon, kaygı bozuklukları, yaygın vücut ağrısı, baş-boyun ağrıları, diş gıcırdatma, çabuk yorulma, unutkanlık, cilt hassasiyeti, üriner ve gastrointestinal motilite şikayetleri, pelvik ağrı, koku-ışık-ses-kimyasal hassasiyeti gibi öznel, tıbben açıklanmayan ve persiste eden semptomlar da izlenebilir (237,239). Bel ağrılı hastalarda semptom sorgulamasıyla santral sensitizasyon varlığını inceleyen bir çalışmada anamnezde lezyon ve yayılım bölgesi ile uyumlu olmayan ağrı varlığı ve ağrı şiddetinin spesifik olmayan çok sayıda etki ile doğal süreç ile uyumlu olmayacak şekilde artışı, maladaptif psikososyal belirtiler ve muayenede palpasyonla yaygın anatomik dağılıma uymayacak hassasiyet ve ağrı yani hiperaljezi ve allodini izlenmiştir (238). Hastalar değerlendirirken bu sorgulamanın yanı sıra klinik ölçekler, kantitaif duyu testleri, kranial görüntülemeler, elektrodiagnostik çalışmalar, genetik tanı ve nöroenflamatuar belirteçler yol gösterici olurlar.

Klinik Ölçekler

Santral sensitizasyon envanteri (SSE), 2012 yılında Mayer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. santral sensitizasyon ilişkili semptomların sorgulandığı 25 sorudan oluşmaktadır. Santral sensitizasyon envanteri bölüm A bütün SS semptomlarını sorgulayarak skorlamanın yapıldığı kısımdır. Bu semptomlar: Koku, ışık, kimyasal uyaranlara duyarlılık, baş ağrısı, tüm vücut ağrısı, boyun ve omuzda gerginlik, kas katılığı ve ağrısı, dinlenmemiş uyanmak, uyku öncesi bacaklarda huzursuzluk, uyku düzensizliği, enerji düşüklüğü, endişe ve kaygı atakları, konsantrasyon bozukluğu, hafıza problemleri, stresle şikayetlerde kötüleşme, ciltte kaşınma/kızarıklık, depresif özellikler, mesanede rahatsızlık hissi, sık idrar yapma isteği, ishal/kabızlık sorunları ve pelvik ağrıdır. Her soru ağrı şiddeti ile korele olacak şekilde 1-4 arasında [“hiçbir zaman” (0 puan), “nadiren” (1 puan), “bazen” (2 puan), “sık sık” (3 puan), “her zaman” (4 puan)] puanlanır ve total skor puanların toplamı olarak hesaplanır. Santral sensitizasyon envanteri bölüm B ise skorlama olmaksızın santral sensitizasyon ilişkili herhangi bir tanının (huzursuz bacak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji sendromu, temporomandibuler eklem bozukluğu, migren / gerilim tipi başağrısı, iritabl barsak sendromu, multipl kimyasal duyarlılığı, boyun kamçı travması, anksiyete / panik atak, depresyon) olup

olmadığının sorgulandığı bölümdür. Kırk puan ve üzeri santal sensitizasyon varlığını göstermektedir. Toplam puanın artması santral sensitizasyonun şiddetli ile doğru orantılıdır (239). Santral sensitizasyon envanterinin 40 puan ve üzeri için duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %75 olarak bildirilmiştir (240). İki bin on yedi yılında bir yapılan bir çalışmada, SSE'nın santral sensitizasyon tarama ve tedavi takibinde Türk populasyonunda geçerli bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (241).

Ağrı duyarlılık anketi (ADA), 2009 yılında Ruscheweyh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Günlük yaşamda karşılaşılabilecek fiziksel uyarılara karşı hastanın ağrı algısını değerlendiren ADA 17 sorudan oluşur. Her soru ağrı şiddeti ile korele olacak şekilde 0-10 arasında puanlanır ve total skor puanların ortalaması olarak hesaplanır. Soru 5, 9 ve 13 ağrılı olmayan maddeler olarak kabul edildiğinden bu ortalamaya katılmaz. Ağrı duyarlılık anketi-minör soru 3, 6, 7, 10, 11, 12 ve 14 ortalaması; Ağrı duyarlılık anketi-moderate soru 1, 2, 3, 8, 15, 16 ve 17 ortalaması; Ağrı duyarlılık anketi-total ağrısız 3 madde hariç tüm maddelerin ortalaması olarak hesaplanır. Toplam puanın artması santral sensitizasyonun şiddetli ile doğru orantılıdır. Yapılan bazı çalışmalarda ADA-total ve minor skorların; basınç ve ısı ağrı eşiği gibi nicel duyusal testlerle güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (242-246). Ayrıca 2021 yılında yapılan bir çalışmada anksiyete, depresyon, katastrofizm ve ağrılı uyaranlara affinite gibi ağrı duyarlılığının kognitif-emosyonel boyutu değişkenleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (247). 2021 yılında bir yapılan bir çalışmada, ADA'nın santral sensitizasyon çalışmalarında Türk populasyonunda geçerli bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (248).

Kantitatif Duyu Testi (KDT)

Santral sensitizasyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan tekniklerden birisi de termal ve mekanik kalitatif duyusal testidir. Kantitatif duyu testi (KDT), farklı modalitelerdeki duyusal uyaranların kullanılarak somatosensoriyal fonksiyonunun değerlendirmesini hedefleyen psikofiziksel incelemeler bütünüdür (249). Bu testler, miyelinsiz C-liflerinin (sıcak duyu, ağrı), ince miyelinli Aδ liflerinin (soğuk duyu, ağrı) ve kalın miyelinli Aβ liflerinin (dokunma, eklem pozisyon, hafif basınç, vibrasyon) beyne giden izdüşüm yolları da dahil olmak üzere

işlevlerinin değerlendirilmesine izin verir (250). Ayrıca bu testlerle santral sensitizasyonda en önemli belirleyiciler olan endojen inen ağrı inhibitor ve fasilitatör kontrol sistemlerini temsil eden temporal sumasyon, spasyal sumasyon ve koşullu ağrı modulasyonuna ilişkin veriler de elde edilerek hiperaljezi ve allodini değerlendirilebilir (251).

Kantitatif duyu testi objektif bir uyaranın subjektif yanıtını ölçen testler olduğundna hastanın kooperasyonu gereklidir. Eğer yanıt anormal bulunursa, disfonksiyon reseptörlerden kortekse kadar olan yol boyunca herhangi bir yerde olabilir. Kapsamlı bir KDT protokolü ile ağrı ve ağrı eşiği tespit edilebildiği gibi, periferik ve santral sensitizasyon da değerlendirilebilir. Kantitatif duyu testinin diyabetik nöropati, küçük lif nöropatileri, üremik nöropatiler ve demiyelinizan nöropatili hastalarda küçük veya büyük lif duyu anormalliklerini belirlemede muhtemelen yararlı olduğunu gösterilmiştir. Ancak kişi kooperasyonundan bağımsız şekilde objektif bir uyarana alınan yanıtaları kaydeden sinir ileti çalışmaları ve uyarılmış potansiyellerin aksine psikofiziksel faktörlerden etkilenmesi ve öznel işbirliği gerektirmesi nedeniyle ağrı sendromlarının tanısında tek başına KDT kullanılamaz. Kantitatif duyu testindeki anormallikler, kapsamlı bir nörolojik muayene ve elektromiyelografi (EMG), sinir biyopsisi, deri biyopsisi veya uygun görüntüleme çalışmaları gibi diğer uygun testler bağlamında yorumlanmalıdır. KDT kullanan laboratuvarlar hem hasta hem de kontrollerde tekrarlanabilir sonuçlar (tekrarlandığında benzer sonuçları vermeli) göstermeli ve sadece eğitilmiş personel tarafından uygulanmalıdır. Test öncesi hasta test hakkında bilgilendirilmeli ve uygulama, dikkatin dağılmayacağı sakin bir odada yapılmalıdır (252).

Kantitatif duyu testindeki en büyük zorluklardan biri hasta için hoş olmayan uyaranın en aza indirgenerek makul bir süre içinde doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesidir. Duyusal eşiği saptamayı kolaylaştırmak için sınırlar (limit) ve düzeyler (level) algoritmaları geliştirilmiştir. Limitler yönteminde, kişinin giderek daha güçlü bir uyaran algılanır algılanmaz (artan rampa) veya azalan bir uyarıcı artık algılanmadığında (azalan rampa) belirtmesi gerekir. Düzeyler metodunda, belirlenmiş yoğunluk düzeyinlerindeki uyaranın, hangi spesifik düzeyde saptandığının kişi tarafından haber verilmesi ile test edilir ve zorunlu seçim

algoritması oalrak da bilinir. Bu, stimülasyonun algı veya ağrı eşiklerinin altına ve üstüne tekrar tekrar uygulandığı bir duyusal test yöntemidir. Test uyaranı uygulandıktan sonra kişilere uyaranın algılanması veya ağrılı olup olmadığı, özellikle acı verici olarak algılanıp algılanmadıkları sorulur. Eşik belirleme, uyaranların %50'sinin tespit edildiği uyaran yoğunluğuna dayanır. Limitler metodunda duyu eşikleri, uyaranların değişim hızına (rampanın eğimine) bağımlıdır ve düzeyler metodunda göre dahah yüksek ve değişken olma eğilimdedir. Bu kısmen kişinin tepki süresinden kaynaklanmaktadır. Bir kişinin uyaranı bilinçli olarak algılaması, bilgiyi işlemesi ve bir yanıtı belirtmek için bir eylem oluşturması gerekir. Kişi bir tepki göstermeden önce bu bilgi işleme döneminde, uyaran artmaya veya azalmaya devam ederek eşik ölçümünde küçük bir hataya yol açar. Limit yöntemi bu nedenle "reaksiyon süresi dahil" tekniğidir. Sınırlar metodu bir "reaksiyon zamanı içeren" teknikdir. Düzeyler metodunda yanıt, yanıtın hızından bağımsızdır. Ancak bununla birlikte tamamlanması daha uzun bir süre alır ve kişinin azalmış dikkatinden kaynaklanacak hatalara açıktır. Ayrıca eşiğin hemen altındaki veya üstündeki ağrı uyaranlarını belirlemek için çok sayıda tekrarlanan ölçüm, duyarlılaşma fenomeninin gelişmesine yol açabilir (250,252).

Kantitatif duyu testi ile saptanan anormalliklerin önermini gösteren yeterli araştırmalar henüz yoktur. Normal değerlerin analizi ve testin tekrarlanabilirliği, metodoloji, uygulamacının performansı ve test formatınınkati olarak control edilmediği çalışmaların değerlendirilmesini beraberinde getirebileceğinden risklidir. Bu sebeple araştırma için KDT kullanılırken mutlaka akılda tutulması gereken bazı şeyler vardır ki bunlar şöyle sıralanabilir (252).

1. Çok merkezli çalışmalar testin yapılacağı formatta eğitim almış kişilerce aynı aleti kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

2. Gelecek çalışmalar farklı KDT cihazlarını ve test algoritmalarını karşılaştıracak şekilde planlanmalıdır

3. Çalışmalar KDT ile elde edilen sonuçların, nörolojik muayene, sinir ileti çalışmaları, sinir biyopsisi, ve deri biyopsisinden elde edilenlerle karşılaştırılacak şekilde yapılmalıdır.

4. Yalnızca KDT'lerle saptanan anormalliklerin önemini daha iyi anlamak için longitudinal araştırmalara ihtiyaç vardır.

Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain- DFNS) tarafından toplam 13 özelliği değerlendiren 7 testten oluşan standart QST protokolü aşağıdaki gibi listelenmiştir (249):

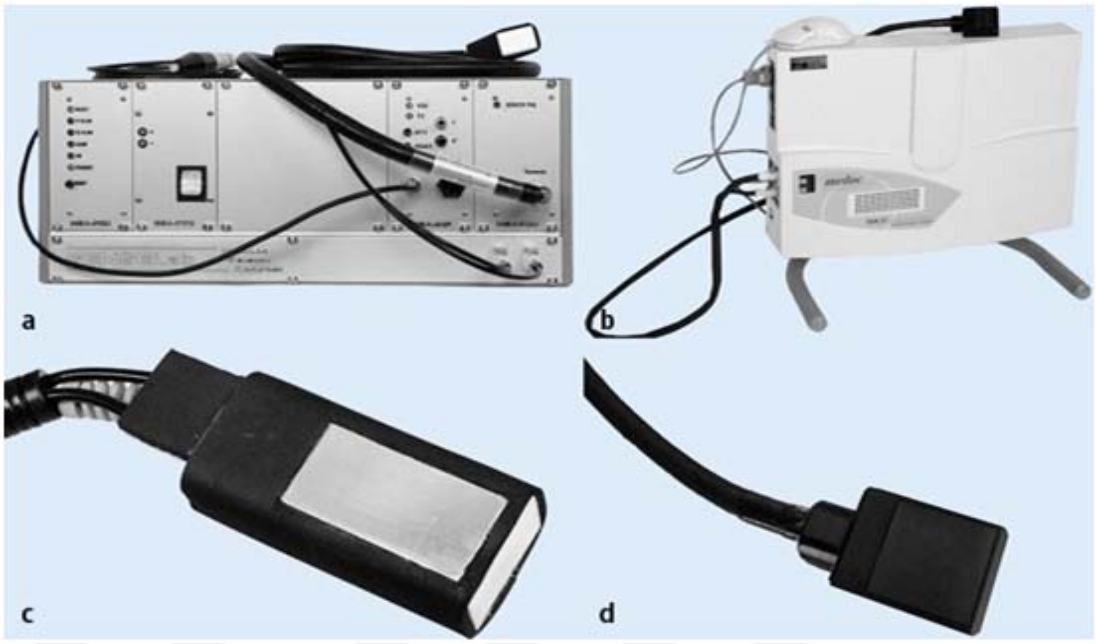
- Soğuk, sıcak ve paradoksik sıcak duyularının algılanmasında termal duyu eşikleri

- Sıcak ve soğuk uyaranlar için termal ağrı eşikleri

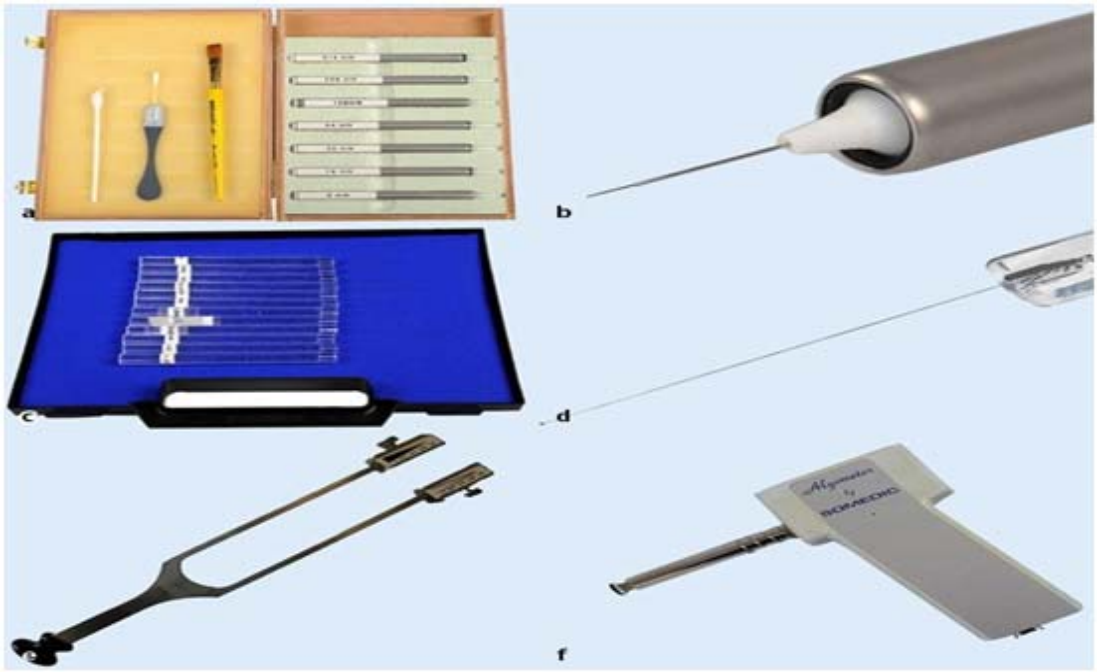
- Dokunma ve vibrasyon için mekanik duyu eşikleri

- Pinprick ve künt basınç eşiklerini içeren mekanik ağrı duyarlılığı, pinprick duyarlılığı için uyaran/cevap fonksiyonları, dinamik mekanik allodini, repetetif pinprick uyarana ağrı sumasyonu (wind-up benzeri ağrı)

Mekanik\taktil duyu eşiği için von Frey filamentleri (0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 ve 512 milinewtonluk cam fiber filamentler ve 0,5 mm çapında sferik temas yüzeyi ile), mekanik ağrı eşiği için sabit uyarım yapan künt uçlu iğne şeklinde stimülatörlerden oluşan pinprick seti (0,2 mm çapında düz temas alanı ile 8, 16, 32, 64, 128, 256 ve 512 mN'lik kuvvetler uygulayan.), mekanik ağrı duyarlılığı için ağırlıklı pinprinck seti, dinamik mekanik allodini için üç hafif dokunsal uyarıcı set (3 mN'lik bir kuvvet uygulayan pamuk parçası, 100 mN'lik bir kuvvet uygulayan elastik bir şeride sabitlenmiş bir pamuk ucu ve 200–400 mN'lik bir kuvvet uygulayan standart bir fırça), vibrasyon duyu eşiği 8/8 ölçeği ile 64 hz frekansında Rydel-Seiffer diyapozonu, termal ağrı eşiği TSA\MSA (termal sensorial analizatör\ moduler sensorial analizatör) gibi termal duyu analizatörleri, basınç ağrı eşiği için basınç algometresi kullanılır (Şekil14,15) (249,250).



Şekil 13. a Modüler Duyusal Analizör (MSA) b Termal Duyusal Analizör (TSA II) c,d ve elektrotları (referans 250'den aynen alınmıştır.)



Şekil 14. a,b farklı yoğunlukta ve Q uçlu iğne stimülatörleri (pinprik), pamuklu çubuk ve fırça c von Frey filamentleri d Filamentler, uçları yuvarlatılmış fiber optik kablolar e Titreşim algılama eşiğini kontrol etmek için 8/8 ölçekli (Rydel–Seiffer) nörolojik **64 Hz** diyapazon f Basınç ağrı eşiğini belirlemek için dijital basınç algometresi (referans 250'den aynen alınmıştır.)

Ağrı Eşiği / Sensitivitesi

Ağrı eşiği, belirli bir uyaranın ağrılı olarak algılandığı en düşük yoğunluğu ifade eder. Belirli bir uyaran için kişiler arasında göreceli olmakla birlikte nispeten benzerdir. Ağrı toleransı ise, kişinin dayanabileceği en şiddetli ve uzun süreli acı seviyesidir. Tolerans, kişiler arasında çok daha fazla değişiklik gösterir ve kullanılan ilaçlara bağlıdır (253). Bu kavramların değerlendirilebilmesi için gerekli olan uyarı miktarının süre veya şiddet cinsinden kantite edilip rakamsal değerler ile ifade edilmesi gerekmektedir.

Termal Ağrı Eşiği / Sensitivitesi

Termal ağrı sensitivitesi, yıllar içerisinde teknolojik donanımı geliştirilerek üretilen termoroller, termal sensorial analizatör (TSA), modular sensorial analizatör (MSA) ve ileri kantitatif duyusal testler olan CHEPS (Contact Heat Evoked Potential Stimulation) ve ATS (Advanced Thermosensory Stimulator) gibi KDT cihazları ile yapılmaktadır (249,254-257). Termal uyaran veren cihazlar Peltier prensibini kullanmaktadırlar. Peltier prensibinde akım debisinin yönü ve yoğunluğu, bir test elektrodunun (termod) yüzey ısısını kontrol etmektedir (263). Termod deri ile temas ettirilir ve kişiden sıcaklık duyusunun değişip değişmediğini veya ısının ağrı oluşturup oluşturmadığını söylemesi istenerek yapılmaktadır. Önce soğuk ve sıcak algılama eşikleri, sonra soğuk ve sıcak ağrı eşikleri belirlenir. Termal senosrıal limen prosedürü boyunca, paradoksal ısı duyuları hakkında sorular sorulur. Burada paradigma, alternan olarak verilen soğuk ve sıcak için farklılaşmayı kişinin ne kadar farkettiği üzerine oturtulmuştur. Üç ardı sıra ölçümün ortalama eşik ısısı saptanır. Tüm eşikler, kişi bir düğmeye bastığında sonlandırılan rampalı uyaranlarla (1^0C/s) gözlenir. Termal algılama eşikleri için, taban çizgisine dönüş rampası 1 C/sn iken, termal ağrı eşikleri için bu rampa maksimum cihaz kapasitesinde seçilmiş ve 5 C/sn olarak belirlenmiştir. Taban çizgisi sıcaklığı 32°C ve termodun temas alanı TSA için 9.0 cm2 ve MSA için 12.5 cm2'dir. Cut-off ısılar TSA için 0, 50 C ve MSA için 5, 50 C’ tir. 0 veya 5 C alt kesme kullanımı arasında soğuk ağrı eşiğinin referans aralıklarında hiçbir fark yoktu. Deney süresince kişi ekranı izlemez. Tüm termal testler ilk kez, daha sonraki KDT oturumu süresince kullanılmayan bir alanda gösterilir (249). İleri KDT test olarak ise CHEPS yeni bir ısı ve ağrı ölçüm tekniği

olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntem seçici olaral A-Delta ve C liflerini uyararak oluşturulan EEG sinyal dalga formlarının oluşturulması esasına dayanır. Bu uyarılmış potansiyel, 250 msn den daha kısa bir süre içerisinde bazal ısıdan 55'C ye kadar hızla yükselen bir uyaranla oluşturulur. Elde tenar bölgeye ve ayak dorsumuna 40'tan başlayan bir hedef sıcaklık aralığında (yükselme hızı: 70 °C/s, tutma: 2 s, düşme hızı: 40 °C/s) uygulanarak ağrılı stimülasyon 1 °C artışla ve 1 sn aralıklarla 50 °C'ye kadar çıkacak şekilde uygulanır (258). Başka bir ileri KDT olarak ATS, -10ºC ila 55ºC'ye genişletilebilir sıcaklık aralığında ağrılı ve ağrısız uyaranları 8ºC/sn'ye kadar ısıtma ve soğutma hızıyla sunar (259). Bir çalışmada normal değerler tenar bölge için 39,5–51,9 °C ve ayak dorsumu için 41–50 °C olarak bildirilmiştir (264). Başka bir çalışma da ise ortalama el ve ayak normal termal algı eşikleri soğuk algısı için 29-30°C, sıcak algısı içn 33- 36 °C; termal ağrı eşikleri, soğuk ağrı algısı için 9-12°C ve sıcak ağrı algısı için 44-47 °C olarak bildirilmiştir (265). Santral sensitizasyon ile ilişkili pek çok hastalıkta termal KDT anormallikleri gösterilmiştir Uzun süreli Tip 1 diyabetik hastaların %70'inde ve yeni teşhis edilen Tip 1 diyabetli hastaların %27,5'inde termal KDT eşiklerinde anormallikler bildirmiştir (275,276). Başka bir çalışmada 280 diyabetik ve 75 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş ve diyabet hastalarının %78 kadarında sıcak-soğuk farkı algılanmasında ve %39 kadarında ısı ağrısı anormallikleri bulunmuştur (277). İnce lif nöropatilli hastalarda soğuk ağrısı anormallikleri bildirilmiştir (278). Postherpetik nevraljili olgularda sıcak ağrı eşiklerinde düşme izlenirken ılık ve soğuk ağrı eşiklerini normale yakın olarak gösterilmiştir (279). Postherpetik nevraljili hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise 17 hastadan 11'inde kapsaisin uygulamasını takiben artan ağrı geliştiği ve kapsaisine yanıt vermeyenlere göre termal duyu fonksiyonlarının koruduğu izlenmiştir (280). Kompleks bölgesel ağrı sendromunda (CRPS / refleks sempatik distrofi) olguların %55' inde sıcak hiperaljezisi bildirilmiştir (281). Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda yapılan bir başka çalışmada, termal hiperaljeziyle birlikte %42 oranında soğuk uyaranının paradoksal olarak sıcak algılandığı şeklinde anormallik bildirilmiştir (282).

Mekanik Ağrı Eşiği / Sensitivitesi

1.*"Pinprick"* (Künt İğne ucu) Uyaranı ile Bakılan Ağrı Eşiği: Yedi özel yapılmış ağırlıktaki pinprick stimülatörlü çeşitli büyüklükteki (temas alanı 0,2 mm çaplı) düz temas alanı olan bir set kullanılarak ölçülür. Bu stimülatörler belli bir aralıkta [örnek: 8-512 mN (mili newton)] aralığında kuvvet uygularlar (249).

2. Basınç Ağrı Eşiği: Basınç ağrı eşiği (BAE) ölçümü ağrı sensitizasyonu gelişen hastalarda periferik/ santral duyarlılık artışını gösteren, diğer QST yöntemlerine göre daha güvenilir ve tekrarlanabilir (kısa süreli ve taşınabilir cihaz destekli) bir yöntemdir (257,260-262,266-267). Metal prob veya manşon aracılığıyla sabit basınç artışı sağlanarak ağrı yanıtının oluştuğu değer kaydedilir. Bu amaçla sıklıkla algometre olarak adlandırılan cihazlarlar kullanılır. Algometre 2000 kPa'ya tekabül eden 20 kg/cm2'ye kadar kuvvet uygulayan 1 cm2 prob alanı ile kaslar üzerinde yapılır. Basınç ağrı eşiği, her biri 50 kPa/s'lik (0.5 kg/cm2 s) yavaş artan bir rampa olarak uygulanan üç dizi artan uyaran yoğunluğu ile belirlenir (249). Düşük değerler duyarlılık artışı ile ilişkilendirilmektedir. Kronik osteoartrit hastaları ile KDT araçları kullanılarak yapılan bir çalışmada hem etkilenen diz hem de aynı taraf ağrısız el değerlendirilmiş ve düşük basınç ağrı eşiği, çoğu modalitede ortalama ağrı duyarlılığı (basınç ağrısı, sıcak ve soğuk ağrısı, sıcak/soğuk temporal sumasyon), punktat ağrının yüksek temporal sumasyonu, yüksek soğuk ağrı duyarlılığı, yüksek ısı ağrı duyarlılığı ve temporal sumasyonu saptanmış (269). Başka bir çalışmada doku hasarı olan bölgede kaydedilen düşük değerler periferik sensitizasyon olarak değerlendirilirken, komşu veya uzak bölgelerde benzer yanıtın elde edilmesi santral sensitizasyon olarak değerlendirilmiş (268). Diz artoplatisi olan hastalarla yapılan bir çalışma da ise KDT' de yaygın basınç ve soğuk hiperlajezisi gösterilen nöropatik ağrılı hastalarda cerrahiden bir yıl sonra persistan ağrı yaşadıklarını belirtmiştir (270). Benzer bulgular kronik bel ağrılı hastalarda da gösterilmiştir (271,272). Büyük prospektif bir kohort çalışmasında temporamandıbular eklem hastalıklarının (TMH) sağlıklı kişilerde öngörülebilmesi için BAE, mekanik ve termal ısı ağrı uyaranlarının kullanıldığı KDT protokolu, anketler ve kan alımı yapılarak elde edilen sonuçlarda TMH insidansının genç, kadın ve beyaz ırk gibi sosyodemografik ve genetik özelliklerle; anksiyete, depresyon gibi psikososyal risk faktörleri ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir (273,274). Bu nedenle KDT özellikle BAE değerlendirmesini hasta incelemesine dahil etmek altta yatan mekanizmaların aydınlatılmasının yanısıra, prognostik göstergeler sunabilir ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Vibrasyon Algı Eşiği / Sensitivitesi

Vibrasyon algı eşiğinde (VAE) yüksek frekanslı sinusoidal mekanik uyaranca oluşturulan duyuya yanıt değerlendirilir. Vibrasyon algı eşiği, KDT bataryası içindeki tek kaybolma yani tamamen sonlama eşiğini temsil eder. Bu test, bir kemik çıkıntının (yanak, processus styloideus ulnae, malleolus internus) üzerine yerleştirilmiş ve kişi artık titreşim hissetmeyene kadar orada bırakılan Rydel-Seiffer diyapazon (64 Hz, 8/8 ölçekli) ile yapılır ve üç tekrar sonrası eşik belirlenir (249). Ayrıca bir biyoteziyometre (100 Hz) ile de VAE'ler tek frekans için değerlendirilebilir. Öte yandan meissner cisimcikleri 5 ila 50 Hz arasındaki titreşimli uyaranlara yanıt verirken, pacinian cisimcikleri daha yüksek frekansları algılar ve 250 Hz'de en hassastırlar Bu kutanöz alıcıların farklı frekansları algılması nedeniyle daha geniş bir eşik spekturumunu değerlendirmek için, sinir fonksiyonunun ve noropatilerin incelemesinde altın standart kabul edilen sinir ileti yanıtlarının sonuçları ile güçlü korelasyon gösteren çok frekanslı vibrometri tekniği (4, 8, 16, 32, 64, 125, 250 ve 500 Hz titreşen bir prob aracılığıyla titreşimlerin uygulandığı bir VibroSense Meter® (VibroSense Dynamics AB, Malmö, İsveç) gibi) de uygulanabilir. (287). Titreşim algılama eşiğinin farklı nöropatilerde erken dönemde bozulduğu bilinmektedir (288-290). Yapılan çalışmalarda diabetik nöroaptilerde VAE anormalikleri saptanmış olup (283,284), tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c'nin metabolik kontrolü VAE'lerin düzeldiği gösterilmiştir (285,286). Bu nedenle, VAE'lerin incelenmesi, hem nöropatinin erken saptanmasında hem de hastalık progresyonunun ve tedavi yanıtının izlenmesinde etkili olabilir.

Temporal Sumasyon

Eski adıyla wind-up fenomeni olarak bilinen temporal sumasyon (TS), kısa süreli reversible sinaptik plastisite ilişkili, tekrarlayan uyarana karşı gelişen ağrı yanıtındaki progresif artıştır. Sabit değerde ağrılı uyaran kısa aralıklarla belli

frekansta uygulandığında C liflerinin NMDA aracılı aktivasyonuna neden olmakta ve spinal fasilitasyon gelişmektedir. Bu durum ağrı şiddetinin giderek artması veya uyaranın daha erken hissedilmesi ile sonuçlanır (Şekil 16) (221,291,292). A-delta ve C lifleri arasındaki ileti hızının farklılığının önemi TS paradigması ile gösterilebilmekterir. Bu model düşük ve yüksek frekanslı nosiseptif stimülasyonu takibeden ağrı algısını karşılaştırmaktadır. Olayın mantığı, yüksek frekanslı tekrarlayıcı nosiseptif stimülasyon relative olarak düşük iletime sahip C liflerinden kaynaklanan nosiseptif afferent impulsların zamansal birikimine (temporal summasyonuna) yol açmasıdır. Bu, ilk verilen ve hızlı iletim yapan A delta lifleri ile iletilen ilk ağrı duyusu daha azalmadan gelen ikinci ağrı algısının artış gösteren etkisi olarak yorumlanmaktadır. Spinal kord ikinci sıra nöronlarındaki bu nosiseptif aktivitenin birikimi aynı zamanda "wind-up" olarak bilinir ve spinal sensitizasyona katkıda bulunur. Bu iki fenomen," wind-up" ve spinal sensitizasyon aynı şeyler değillerdir. "Wind-up" C-lif deşarjının frekansında bir artıştır. Bu geçici bir fenomendir, fakat bu spinal sensitizasyonu ortaya çıkarıp ve kalıcı olabilir. Spinal sensitizasyon uyarılabilirlikte ve dorsal boynuz nöronlarının spontan deşarjlarında bir artış, reseptör alanlarında bir genişleme ve küçük çaplı liflerin (hiperaljezi) ve kalının çaplı liflerin (allodini) uyarılması ile oluşan cevaplarda bir artış olarak tanımlanır. Bu fenomenin özellikle dorsal horn multireseptif nöronlarını etkilediği ve NMDA reseptörlerinin aktivitesini artırdığı kabul edilmektedir. Hiperaljezi ve santral sensitizasyonun TS'nin yokluğunda da oluşabileceği gösterilmiş ve ortak mekanizmaları paylaşsalar bile ayrı fenomenler oldukları netleştirilmiştir Hiperaljezi ya da allodininin tam karşılığı olmasa bile ortak bazı mekanizmaları paylaşmaları sebebiyle santral sensitizasyonun hakkında önemli bilgiler sağlar (292-297). Hatta özellikle allodini varlığında olmak üzere, hiperaljezik durumlar süresince kalın miyelinli Aβ (A-beta) liflerinin tekrarlanan aktivasyonu ile de TS'nin uyarıldığı görülmesi allodininin mekanizmalarına da önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Temporal sumasyon taktil, elektriksel, mekanik veya termal stimülasyon modaliteleri.ile cilt ve kas iskelet sisteminde ortaya çıkarılabilmektedir (299-309).

Temporal sumasyon, sağlıklı insanlarda meydana gelen normal bir yanıt olmakla birlikte santral sensitizasyonu olan hastalarda artar öyle ki ağrı progresini öngörmede kullanılabilir (298,308). Yapılan bir çalışmada ağrı kesici ile takip edilen

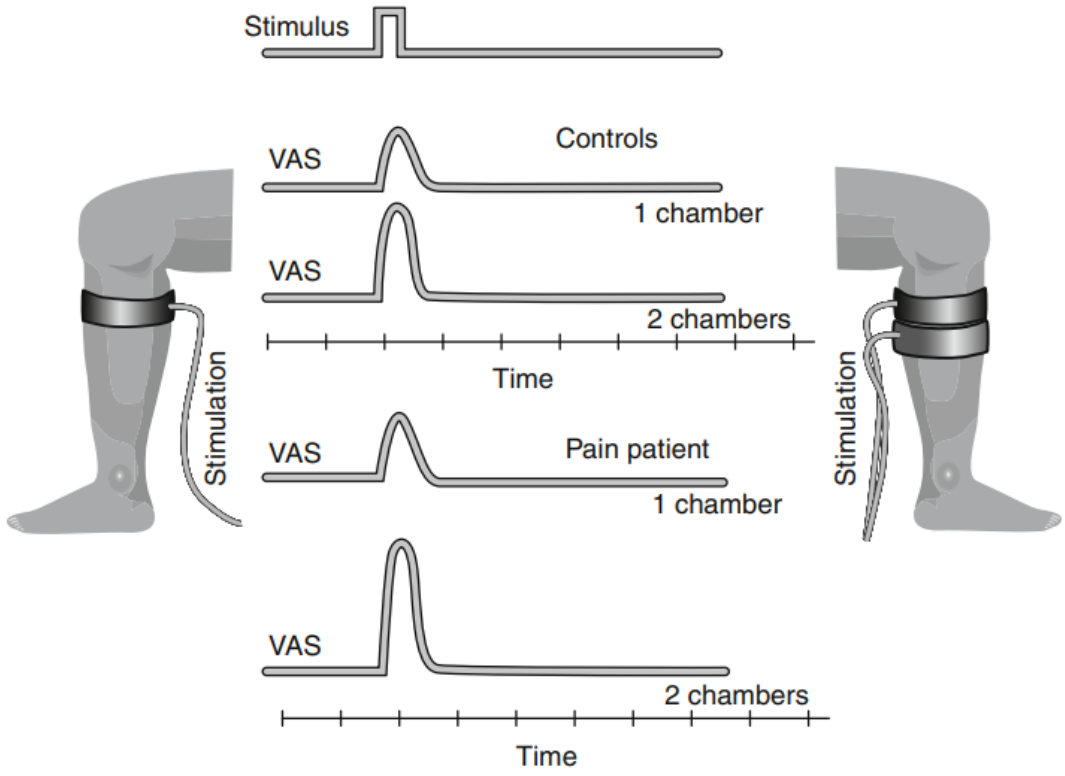
ve eklem replasman cerrahisine giden osteoartritli hastalar karşılaştırıldığında operasyon geçiren hastaların hem preoperatif hem postoperatif temporal sumasyon değerleri daha yüksek bulunmuştur (220). Diz osteoartritli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise BAE ve TS'nin ağrının şiddeti ile ilişkili oldugu ancak radyolojık bulgularla korele olmadığı gösterilmiştir (317). Ağrısız osteoartriti olan hastalarda ise düşük BAE ve yüksek TS bulunanlarda ileride ağrı gelişme riski iki kat daha fazla bulunmuştur (318). Başka bir çalışmada ise TS'nin non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla ağrı tedavisinde zayıf yanıtla ilişkili bulundugundan hedefe yönelik tedavi ve yanıtın değerlendirilmesinde TS'nin kullanılabileceğini öngörmüştür (319). Öte yandan, 300'den fazla sağlıklı katılımcıdan alınan verilerini rapor eden, beş çalışmanın sonuçlarının birleştirildiği bir çalışma araştırmaların yüksek bir bölümünün pozitif bir temporal sumasyon profili göstermediğini bulmuştur (314,315). Diğer çalışmalar da, ağrı derecelendirmelerinde tutarlı bir artış göstermeyen çok sayıda deneme bildirmiştir (315). Sıklıkla farklı pinprick stimülatörler ile verilen taktil uyaranlarla değerlendirilse de CHEPS\ATS gibi termal uyaran veren cihazlarla değerlendirilebilir. Protokoller merkezlere göre oldukça çeşitlilik göstermektedir (304).

Spasyal sumasyon ise küçük bir alana verilen uyarana karşı oluşturulan ağrı eşiğinin aynı uyaranın geniş bir alana verilmesi sonucu oluşturulan ile karşılaştırılması esasına dayanılarak yapılan paradigmalarla değerlendirilirler. Bir proba belirli bir uyaran uygulanır ve algılanan yoğunluk ağrı eşiğini aşmaktadır. Aynı uyaran aynı anda daha fazla proba uygulanırsa, prob sayısı arttıkça ağrı şiddeti de artar ve buna spasyal sumasyon (Şekil 17) denir (309,310).

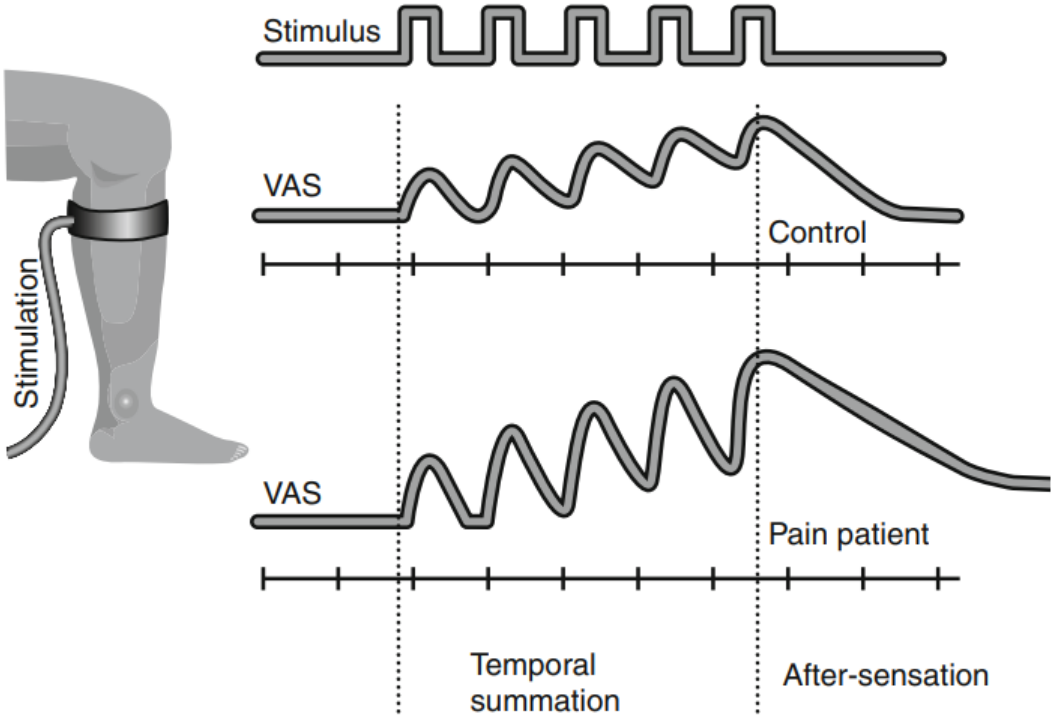
Örnek 1. Belli bir ağırlıktaki (örnek, 60 gram) von Frey monofilament kullanılarak yapılır. Kişiden once dört uyaranlık ilk seriye vereceği yanıtı numerik ağrı oranlaması (0-10) yapması koşulu ile ifade etmesi istenir. Bunu takiben aynı yerdeki cilt üzerine 1 Hz frekansındaki 30 uyaranlık (30 saniye) bir serinin sonunda da tekrar ağrı oranlaması yapması istenir. Ve post-stimülasyon 15. saniyede ("after sensation") tekrar aynı oranlama yaptırılır. Eğer kişi, ilk seri ile karşılaştırıldığında testin yapıldığı yerde tekrarlayan mekanik uyaranı takiben artmış ağrı bildiriyorsa temporal summasyonun var olduğu kabul edilir (311,312).

Örnek 2. Ağırlığı olan bir iğne (weighted pincprinck) ile tek bir uyaran kişiye verilerek ondan ağrısını derecelendirmesi istenir ve takiben aynı yoğunluktaki 10 serilik (1 cm2 lik bir alan içinde 1/ saniye frekansta uygulanarak) pinprinck uyaranın tümü sonrası hissettiği ağrı derecesini belirtmesi istenir (313).

Örnek 3. 44 °C, 46 °C ve 48 °Clik sıcaklıkların beşer kere, 4 Hz. frekansı ile ardışık olarak uygulanır. Verilen her uyarı ile ağrı seviyeleri VAS ile sorgulanır. Belli bir derecedeki ilk ve son uyarı arasındaki VAS skor farkı temporal sumasyon olarak değerlendirilir (317).



Şekil 15. Saglıklılar ve santral sensıtızasyon gelişen hastalarda temporal sumasyon (referans 307'den aynen alınmıştır.)



Şekil 16. Saglıklılar ve santral sensıtızasyon gelişen hastalarda spasyal sumasyon (referans 307'den aynen alınmıştır.)

Koşullu Ağrı Modulasyonu

Eski adıyla diffüz noksiyus inhibitor sistem (DNIS) olarak bilinen koşullu ağrı modülasyonu (Koşullu Ağrı Modulasyonu-KAM, Conditioned Pain Modulation-CPM), endojen analjezi ile ilişkili, iki farklı ağrılı uyaranın multısegmental modülasyonu ile ağrı algısının farklı alana uygulanan ağrılı uyaran ile azaltılabileceği prensibine dayanmaktadır. Bir test uyaranını etkileyecek bir başka uyaranın (koşullu uyaran) kullanılması tekniğine dayanan, laboratuvarlarda yapılan bir yaklaşımdır (Şekil 18). Bir başka deyimle ağrının ağrıyı inhibe etmesi örneğidir. Kişinin endojen ağrı inhibisyon yeteneğinin test edilmesi yoludur. Amaç aslında bir diğer ağrı uygulayarak varolan ağrıyı inhibe etmek değil, kişinin ağrıyı inhibe edebilme kapasitesini ölçmektir (320-323).

Koşullu ağrı modulasyonu, serotonin, norepinefrin ve endojen opoidleri kullanan inen inhibitor yolakların değerlendirildiği bir metoddur. İnen inhibitör yolakta yer alan merkezi sinir sistemindeki ana merkezler arasında PAG, RVM, LC

ve subnükleus reticularis dorsalis (SRD) bulunur. PAG, RVM ve LC'ye girdiler gönderir. RVM, serotonerjik aracılı inen inhibitör sinyalleri ve LC, noradrenalin aracılı inhibitör sinyallerini spinal korda gönderir. Subnükleus reticularis dorsalis desenden inhibisyonda önemli bir bağlantı oluşturur. Kaudal medullada bulunur ve "tüm vücut alıcı alanı" olan nöronlar aracılığıyla aktive edilen spinobulbar-spinal döngünün bir parçasıdır. Bununla birlikte, bazı bulgular, KAM yanıtının yalnızca bir spino-bulbo-spinal yolu içermediğini ve fizyolojik ve psikolojik/bilişsel yolların da bu fenomenle etkileşime girdiğini göstermektedir. Saline karşı intravenöz nalokson verilen yirmi sağlıklı gönüllüyü içeren bir çalışma, naloksonun farklı ağrı modülasyon görevleri üzerindeki farklı etkisine dayalı olarak ağrı modülasyonu için opioidden bağımsız ve opioid aracılı mekanizmalar tanımladı. Örneğin, beklentiyle ilişkili analjezi opioiderjik yola bağlıyken, zihinsel imgelem opioiderjik yoldan bağımsız olarak CPM'yi etkiledi. (324-327). Desenden ınhibisyon ve endojen analjezinin yanısıra otonom sinir sisteminin de CPM üzerinde etkisi oldugu düşünülmektedir. Öyle ki yapılan bir çalışmada koşullandırma uyaranına verilen kan basıncı tepkisi ile CPM etkiliği arasında korelasyon olduğu izlenmiş, beyin görüntüleme çalışmalarında da ön singulat korteks, orbitofrontal korteks ve amigdala gibi beyindeki otonomik kardiyovasküler düzenlemenin kontrolünde rol oynayan merkezlerde artan aktivitelerin CPM'nin büyüklüğü ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu kısmen sinoaortik baroreseptör refleksinin azalan ağrı önleyici yol üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir (324,328,329).

Koşullu ağrı modulasyonu literatürde bu yolakların klinik değerlendirmesine olanak sağlayan güvenilir bir yöntem olarak bildirilmektedir (324,330). Koşullu ağrı modulasyonu paradigmasının, fibromiyalji, osteoartrit, kas ağrısı, whiplash ile ilişkili bozukluklar, irritabl barsak sendromu, migren, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibular eklem bozuklukları, kronik pankreatit, interstisyel sistit, opioid kaynaklı hiperaljezi ve HIV gibi bir dizi kronik ağrı durumunda anormal olduğu bulunmuştur. Cerrahi sonrası kronik ağrı geliştirme riski taşıyan hastaların da anormal KAM'a sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalık prognozunun ön görülmesi açısından da kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Öte yandan 1958 hastayı içeren 32 çalışma incelendiğinde KAM ile ağrı ile ilişkili birçok parametre arasında anlamlı

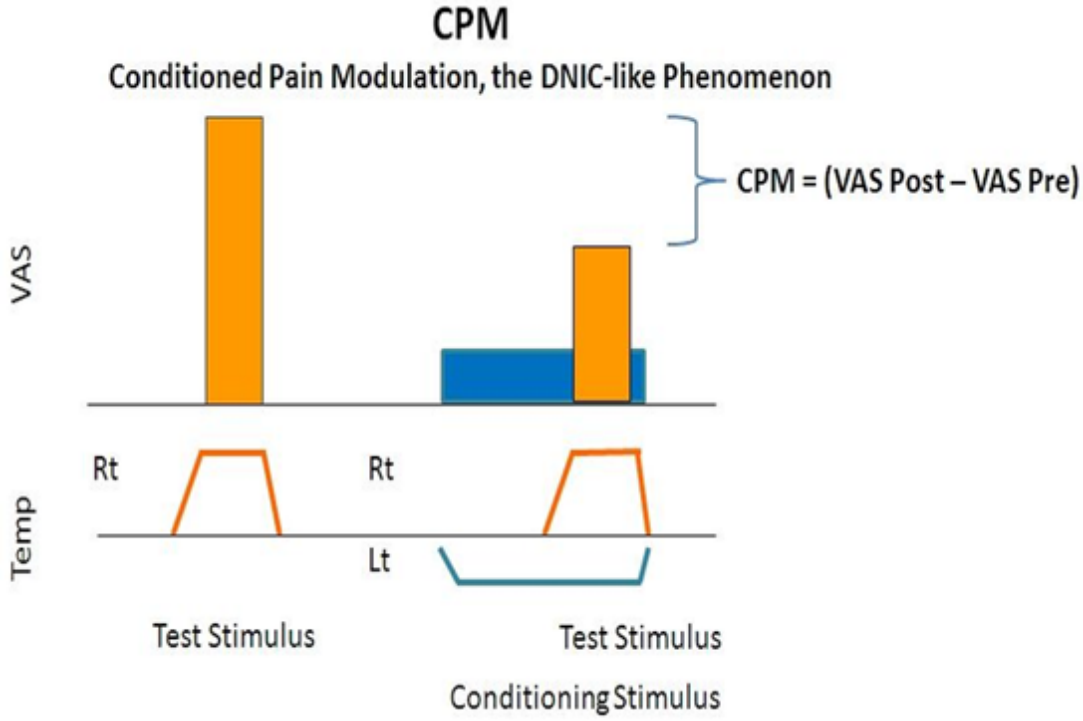
korelasyon saptanmamıştır. Bu durum yaş, cinsiyet, hormonlar, genetik yapı gibi değiştirilemez faktörler; madde kullanımı, egzesiz, sosyoekonmik düzey gibi edinilmiş faktörler; uyku, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörler; koşullu ve test uyaranlarının çeşitliliği, test alanı, süre gibi metodolojik ve prosedürel faktörler; eşzamanlı ilaçlar ve önceden var olan kronik ağrı durumu dahil olmak üzere altta yatan tıbbi faktörler nedeniyle değişkenlik gösteren KAM'ın yapısı ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu duruma antinosiseptif sürecin yeterli gelmemesi mi yoksa pronosiseptif bir sürecin ön plana çıkması mı sebep olmaktadır? Bu sorunun cevabı mevcut bilgilerimizle belirlenemediğinden nedensel bir ilişki kurmak yerine, yalnızca yetersiz KAM ile kronik ağrı arasında bir ilişkinin varlığını değerlendirmek daha doğru olacaktır (312,324,331-335).

Değerlendirmede farklı protokoller uygulansa da sıklıkla mekanik ve ısı ile yapılan model kullanılmaktadır. Temel olarak test uyaranı olarak basınç ağrı eşiği ve şartlı uyaran olarak soğuk uyaran veya iskemik ağrı tercih edilmektedir. Soğuk uyaran genelde 10 °C altında soğuk su ile, iskemik uyaran ise belli bir VAS değerine denk gelene kadar şişirilen bir kan basınci manşonu ile sağlanmaktadır. Hastanın şartlı uyaran sonrası ikinci test uyarımı ile ilk uyarana göre daha az ağrı hissetmesi beklenmektedir. İkinci test uyaranı ile hissedilen ağrıda ilk test uyaranına göre azalma olmaması endojen inhibitör yolakların disfonksiyonu şeklinde yorumlanmaktadır (321,334).

Örnek 1: Test uyaranı olarak dominant taraftaki trapezius ve skalen kaslarına algometre ile sayısal derecelendirme ölçeğine (NRS) göre 6/10 şiddetinde hissedene kadar basınç uygulanır ve ortalama değer koşullandırma öncesi uyaran (preconditioning stimulus) olarak belirlenir. Şartlı uyaran olarak iskemik ağrı test uyaranından hemen sonra uygulanır. İskemi, non-dominant bacağın ayak bileğine yerleştirilen ve 250-260 mmHg'lik bir basınca şişirilen bir kan basıncı manşonu ile sağlanır. Bacakları kaldırılmış olarak oturan katılımcılardan bir dakika boyunca iskemi oluşturmak için ayak bileğini tekrar tekrar uzatması ve esnetmesi istenir. Katılımcıdan iskeminin ürettiği ağrı hissi NRS'de 6/10'a ulaştıysa testin bu kısmını sonlandırması söylenir ve manşet söndürülür. Ardından test uyaranı başlangıçtaki protokol ile tekrar uygulanır ve elde edilen ortalaması değer, koşullandırma sonrası

uyaran (postconditioning stimulus) olarak kabul edilir (Sıralı grup). Bir grup katılımcıdan ise bahsedilen prosedür uygulandıktan sonra şişirilmiş kan basıncı kafının neden olduğu iskemik ağrı ile NRS'de 6/10'a ulaşıldığında haber vermesi istenir ve bacak pozisyonu korunarak test uyaranı eş zamanlı olarak uygulanır (Paralel grup) (334).

Örnek 2: Test uyaranı yukarıda bahsedilen protokolde uygulandıktan sonra şartlı uyaran olarak non-dominant ayağını (lateral malleolün 3 cm yukarısına kadar) bir soğuk su kabına (8–10 °C) batırması istenir. Otuz saniye sonra (maksimum 2 dakika) katılımcıdan sıcaklığı sabit tutulan ve termometre ile kontrol edilen soğuk su tarafından üretilen ağrı hissini değerlendirmesi ve NRS'de 6/10 ulaştıysaı ayağını sudan çekmesi istenir. Ardından test uyaranı protoke uygun şekilde tekrarlanır (Sıralı grup). Bir grup katılımcıdan ise bahsedilen prosedür uygulandıktan sonra soğuk su ile NRS'de 6/10'a ulaşıldığında ayağını çekmeden test uyaranı eş zamanlı olarak uygulanır (Paralel grup). Bu şekilde koşullandırma öncesi ve sonrası değerler elde edilir (334).



Şekil 17. Koşullu Agrı Modulasyonu (referans 335'den aynen alınmıştır.)

Nöroenflamatuar belirteçler

Yapılan çalışmalarda NGF, BDNF ve TNF-α belirteçlerin kan ve idrarda artmış oldukları gösterilmiştir ancak bu belirteçler standardize edilemediği için rutin tanı veya tarama tetkikleri olarak kullanılmamaktadır (336-338).

Görüntüleme Yöntemleri

Kraniyal görüntülemeler ağrı mekanizmalarının yapısal ve fonksiyonel yansımaları değerlendirilebilir. Bazal nöronal aktivite, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve arteriyel spin etiketleme MRI (ASL) ile ölçülebilir. Beyaz-gri madde volum ve bütünlük değerlendirilmesi için voksel bazlı morfometri ve difüzyon tensor görüntüleme(traktografi) kullanılmaktadır. Moleküler ölçümlerde, Glutamat, Glutamat/Glutamin, N-Asetilaspartat, Kolin ve Kreatin gibi metabolitlerin ölçüldüğü H-MRS ve biyolojik kullanılabilirlik ve reseptör aktivitesini ölçmek için radyoetiketli moleküler ligandlarla PET yapılmaktadır. Ağrı fizyolojisine yönelik çalışmalar ise uyarılmış nöronal aktivite ve bölgesel serebral kan akımının değerlendirildiği BOLD fMRI (Blood Oxygen-Dependent Level) ile yapılmaktadır. Bu çalışmalar ağrının farklı boyutlarda algılanmasından beynin farklı bölgelerinin sorumlu olduğunu, tek bir ağrı matriksi olmadığını, ağrının somatosensoriel, kognitif ve motor fonksiyonlarla da ilişkili olduğunu ve kognitif olarak modüle edilebildiğini göstermiştir. Santral sensitizasyon ilişkili hastalıkların varlığında yapılan çalışmalarda spesifik beyin kısımlarında volum azalması, kortikal reorganizasyon, maladaptive plastisite, temporal ve spasyal değişiklikler gösterilmiş ve kronik ağrı ile ilişkileri tanımlanmıştır (339-341).

Elektrofizyolojik Yöntemler

Klinik pratikte yaygın kullanılan ancak ağrı çalışmalarında santral sensitizasyonun direkt göstermede etkili olmayıp, desteklenmesi amacı ile indirekt bilgi veren elektrofizyolojik yöntemler de önemlidir.

1.Elektronöromiyografi (ENMG): Sinir ileti çalışmaları ile nosiseptif özelliği olmayan kalın myelinli lifler değerlendirilir. İğne elektromiyografi ile bir kasın istirahatte, hafif ve tam kası sırasında biyoelektriksel faaliyetinin değerlendilmesi esasına dayanır. Bir periferik sinirin distal segmentinin uyarılması ile oluşan yanıttan daha geç latansda ortaya çıkan F dalgası, A dalgası ve H refleksi gibi geç yanıtlar ise spinal kök, pleksus ve periferik sinir proksimalini incelememizi sağlar. Bu incelemeler fokal veya jeneralize nöropatilerde altta yatan patolojik sürecin tanımlanması, dağılımı ve şiddeti hakkında bilgi verir (342,344).

2.SomatosensorieL Uyarılmış Potansiyeller (SEP): SEP ile kaydedilen potansiyellerden periferik sinir sisteminin kalın miyelinli lifleri (A beta) ve merkezi sinir sisteminde dorsal kolumn ve lemniskal yollar sorumludur. Latans uzaması, santral ve periferik iletim yavaşlaması, amplitüd düşüklüğü, morfolojik değişkenlik ve taraflar arasındaki farklar patolojik bulgulardır. Periferik duysal veya mikst sinir elektriksel uyarımı ile taşınan sinyallerin periferik sinir, pleksus, spinal kord ve saçlı deri üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Üst ekstremitede bilekten medyan sinir, alt ekstremitede ise dizde peroneal sinir ve/veya ayak bileğinde tibial sinirin uyarılması en sık kullanılan yöntemler olmakla birlikte yalnızca belirli dermatomal alanlar uyarılarak dermatomal SEP veya trigeminal SEP de elde edilebilir (343,344).

3.Lazer ile Uyarılmış Potansiyeller (LEP): Lazer ile radyant ısı uygulaması Aδ ve C liflerini selektif olarak aktive eder. Geç LEP'ler A delta, ultra geç LEP'ler ise C liflerinin nosiseptif aktivitesini değerlendirir. LEP'in düşük amplitüdlü olarak elde edilmesi, latansının uzaması veya elde edilememesi nosiseptif yolaklarda bir etkilenmeyi gösterir (342).

4.Pinprick Uyarılmış Potansiyeller (PEP): Bu yöntem; çapı 0,25 mm, kuvveti 128 mN olan yassı tip prob ile yapılan mekanik stimülasyon sonucu ortaya çıkan elektroensalografik (EEG) yanıtların kaydedilmesine dayanır. Aδ liflerini aktive ederek sekonder hiperaljezi varlığını değerlendirmeyi amaçlar (345).

5.Otonom Sinir Sistemi Değerlendirilmesi: Otonom sinir sisteminde yer alan C lifleri aynı zamanda ağrı yolaklarında da yer aldığından otonom testlerin değerlendirilmesi C liflerinin fonksiyonu hakkında bilgi sağlar. Sempatik deri

yanıtları (SDY) hoş olmayan bir uyarana cevap olarak deride terleme sonucu oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır. Ekrin bezlerinin bir fonksiyonu olduğu düşünülmekte olup kompleks polisinaptik bir somato-sempatik reflekstir. Standart olarak kayıtlama avuç içi ve ayak tabanından yapılır. Uyarı olarak median veya tibial sinir üzerine elektriksel uyarı veya sesli uyarı kullanılır. En az 5-10 SDY'nin ortalaması alınır. Latans sempatik efferent iletiyi göstermediğinden önemli değildir. Amplitüd ter bezi yoğunluğunu gösterir. Avantajı hemen her EMG aleti ile yapılabilmesi; dezavantajı latans ve amplütüdlerin stimulusun tipi, şiddeti, yaş, deri ısısı, ilaçlar, mental stres ile değişebilmesi, kolay habitüe olması, duyarlılık ve özgünlüğünün düşük olmasıdır. Genel kabul yanıtın elde edilememesinin anormal olduğu yönündedir. Sağ-sol ekstremite arasında amplitüdlerde %50'den fazla fark olması da anormallik olarak kabul edilebilir. Sempatik deri yanıtları için hem merkezi hem periferik otonom sinir sisteminin birlikte çalışıyor olması gereklidir, bu nedenle ikisinin ayrımında kullanılamaz. Ancak üst ve alt ekstremitelerde çeşitli bölgelerden yanıt kaydedilebilir ve uzunluğa bağımlı bir etkilenme tespit edilebilir bu da polinöropati lehine değerlendirilir (342,344,346). R-R interval değişkenliği ise kardiovasküler otonomik disfonksiyonu gösterir. Basit ve güvenilir bir testtir, parasempatik defekti yüksek özgünlükte saptar (%97,5). Ancak intrinsik kalp hastalığı dışlanmalıdır. İstirahat, hiperventilasyon veya Valsalva manevrası sırasında EMG ile bir dakika boyunca kalp ritminin kaydedilmesi ile hesaplanır. En az 20 QRS tetiklenir, istirahat ve derin solunum sırasında tekrarlanır. Yirmi R-R intervalinin ortalaması ve en kısa ve en uzun arasındaki zaman aralığı (jitter) ölçülür. Altmış yaşına kadar jitter 100 ms'nin üzerindedir. Normal değerlere göre %50'den fazla ritm değişikliği veya interval değişikliği patolojiktir ve kardiyak parasempatik disfonksiyonu gösterir (342,344). Kantitatif sudomotor akson refleks testi, postganglionik sudomotor ve ter bezi akson fonksiyonun akson refleksi aracılığı ile kantitatif olarak incelenmesidir. Asetilkolin iontoforezine ter bezi cevabının (ul/cm2) sudorometre ile ölçülmesidir. Artma, azalma, yanıt yokluğu, persistan terleme anormallikleri saptanabilir. Polinöropatilerde otonom tutulumu ortaya koymada duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olarak bildirilmiştir. Küçük lif nöropatisinde duyarlılık %80 bulunmuştur. Bu test özel ekipman ihtiyacı nedeni ile çok yaygın kullanılmamaktadır (342).

6. Ağrı ile ilgili refleks çalışmalar: Nosiseptif çekilme/fleksiyon refleksi (NFR) hoş olmayan bir uyarana karşı kaçınma yanıtını inceler. Ekstremitedeki duyusal sinirlere perkütan elektrik uyarısı verilmesiyle ekstremitenin çekilmesi sonucu oluşan elektromiyografik (EMG) yanıtın değerlendirilmesidir. Median sinir uyarımı biseps brakii kası kayıtlaması, sural sinir uyarımı biseps femoris ya da tibialis anterior kası yüzeyel elektrodla kayıtlaması ile elde edilir. Dokunma ile kısa latanslı, düşük eşikli Aβ liflerini gösteren RII refleksi, ağrı ile uzun latanslı Aδ liflerini gösteren RIII refleksi elde edilir. Sural sinir üzerinde yapılan çalışmalarda RIII refleksinin latansı ve uyarı eşiği karşılaştırılmış ve RIII refleksi ile uygulanan şokların süre, sayı ve şiddeti arasında ilişki saptanmıştır. Tek bir uyarı ile şok süresi arttıkça RIII refleksi azalmış ve ağrı eşiği düşmüştür. Buna rağmen tekrarlayıcı şoklarda sayı arttıkça RIII refleksini oluşturmak için gerekli olan eşik şiddet azalır. Zihinsel aktivite ve dikkat artışı ağrı eşiğini düşürerek NFR'in azalmasına neden olur. Akademik olarak spinal ağrı yollarının sensitivitesini değerlendirmeyi sağlarken klinik olarak opioid tedavi etkinliğinin veya arka köke uygulanan mikro cerrahi sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılır (342,344). Kutanöz sessiz period (KSP) duysal sinirin (elde median ya da ulnar sinir, bacakta sural sinir uyarımı) ağrı eşiğinin üzerinde elektriksel uyarımı ile, maksimal istemli kası sırasındaki kas motor aktivitesinin bir süreliğine kaybı, elektriksel sessizliği şeklinde, o kasa ait motor nöronların inhibisyonu kaynaklı Aδ kutanöz lifleri aracılı spinal inhibitör bir reflekstir. Spinal ve supraspinal seviyelerin sensorimotor integrasyonunu gösterdiği kabul edilmektedir. İzometrik kontraksiyonda olan bir çizgili kasa kutanöz bir uyarı verilerek aktivitesinin bloke edilmesi ile ortaya çıkar ve bu biyoelektriksel sessizlik dönemi ‘sessiz periyod’ olarak adlandırılır. Uyarı şiddeti KSP latansı ile ters, süresi ile doğru orantılıdır. Duyusal eşiğin 10-15 katı ile şiddette uyarı ile en belirgin periyod elde edilir. Kas kontraksiyonu arttıkça latans artar, süre azalır; maksimum kasılma sırasında KSP elde edilemeyebilir. Standart EMG cihazları kullanılarak kolaylıkla test edilebilir (342,344). Göz kırpma refleksi (GKR) trigeminal sinirin supraorbital dalının uyarılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen refleks yanıtlardır. Trigeminal oftalmik dalın uyarılması ile impulslar Aβ lifleri ile ipsilateral pontin trigeminal sinir duysal ve fasiyal motor nükleus ile sinaps yaparak R1'i; Aβ ve Aδ lifleri ile ipsi- kontrlateral trigeminal spinal ve fasiyal motor nükleus ile sinaps

yaparak R2'yi oluşturur. Bazen R2'yi takiben Aδ ve C lifleri ile ilişkili olduğu bildirilen R3 yanıtı oluşur. Fasiyal, trigeminal sinir, pons ve/veya beyin sapı lezyonlarında refleks yanıtlarda latans, süre, amplitüd ve alan patolojileri ortaya çıkabilir. Göz kırpma refleksi non-nosiseptif refleksler olmasına rağmen idiyopatik-semptomatik trigeminal nevralji ayırımında oldukça değerlidir. R3 yanıtının ağrılı sendromlarda daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir. Semptomatik trigeminal nevraljide GKR latansları uzar veya elde edilemez; R3 görülme sıklığı artar.

Migren hastalarında göz kırpma refleksi ile yapılan bir çalışmada santral inhibitör mekanizmalarda bozukluğa işaret eden bulgular elde edilmiştir (344). Masseter inhibitör refleks trigeminal sinirin maksiller veya mandibular dallarının elektriksel veya mekanik stimulasyonu ile temporal ve masseter kas aktivitesinde meydana gelen supresyon yanıtıdır. Bunlar sessiz periyod (SP), eksteroseptif supresyon (ES) veya inhibitör refleksler olarak isimlendirilmişlerdir. Bu sessiz periyodun ortalarında çok kısa süreli EMG aktivitesi gözlenir ve bu EMG aktivitesi supresyonu erken ve geç supresyon olmak üzere ikiye ayırır. Bu refleks göz kırpma refleksine benzer şekilde non-nosiseptif refleks olmasına rağmen idiyopatik-semptomatik trigeminal nevralji ayırımında oldukça değerlidir (344).

7.Mikronörografi: Periferik duyusal sinir gövdesi içine özel bir elektrot ile girilerek sinir lifi elektriksel aktivitesinin spontan ağrılı bir durumda veya nosiseptörlerin uyarımı ile Aδ ve C lifleri yoluyla kaydedilmesi işlemidir (344).

8.Transkranial Manyetik Stimulasyon (TMS): Elektromanyetik indüksiyon kullanarak serebral korteksin uyarılmasını sağlayan ve hedef kastan motor yanıtların kaydedilmesi ile gerçekleştirilen, tekrarlayan (repetitive) yüksek frekanslı (>1 Hz) kısa süreli ya da düşük frekanslı (≤1 Hz) uzun süreli uyarım dizileri şeklinde uygulanan TMS hem kortikal fizyolojinin incelemesinde hem de bozulmuş nöranal işleyişi düzeltme potansiyeli olduğundan özellikle nöropatik ağrı, migren, kompleks bölgesel ağrılı sendromlar ve diğer ağrılı klinik sendromların tedavisinde kullanılmaktadır (347).

9.Yapılan bir çalışma intraepidermal kapsaisin uygulamasını takiben uygulanan düşük yoğunluklu elektrik stimülasyonu sonrası EEG aracılığıyla

kaydedilen potansiyellerden N2 amplitüdünün sekonder hiperaljeziyi yansıttığını ve dolayısıyla santal sensitizasyonun nesnel bir korelasyonunu temsil ettiğini göstermiştir.

Genetik Tanı

Ağrı ile ilişkili 5 grup mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar: Katekolamin-O-metil transferaz, sodyum kanal, guanosin trifosfat siklohidroksilaz, tip 2 ve 3 adrenerjik reseptörler, CNS potasyum kanal geni mutasyonları olarak belirtilebilir. Ancak henüz rutin klinik uygulamada bu mutasyonların analizi yapılmamaktadır (345).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışmaya Haziran 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasında aşağıda tanımlanan çalışma kriterleri göz önüne alınarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine epileptik nöbet kliniği ile başvurup 2017 ILAE kriterlerine göre epilepsi tanısı alan ve nöbet önleyici ilaç tedavisi planlanan 35 hasta ve hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip 35 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018/253 protokol numarası ile 26/11/2018 tarihinde onay alınmıştır. Aynı zamanda bu çalışma KTÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince TAY-2019-8130 kodu ve "Epilepsili Hastalarda Ağrı Hassasiyetinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje olarak 14.02.2019 tarihli karar gereği desteklenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1.18 yaş üstü olmak

2.ILAE kriterlerine göre epilepsi hastası olmak

3.Yeni tanı alıp henüz NÖİ başlanmamış veya en az 3 aydır NÖİ tedavisi almıyor olmak,

4.Onam vermiş olmak

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1.Testle iş birliği yapma yeteneğini etkileyen bilişsel bozukluk, psikiyatrik hastalık, demansif hastalığı olanlar

2.Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, sistemik inflamatuvar hastalık gibi ağrı duyarlılığını etkileyebilecek kronik hastalıkları olanlar

3.Malignite hastası olanlar, kemoterapi veya radyoterapi almış olanlar

4.Fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu olanlar

5.Antidepresan /antikonvulsan gibi ağrı duyarlılığını etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar

6.Kronik analjezik kullanımı olanlar, opioid ve kortikosteroid kullananlar, en son NSAİİ analjezik kullanımının üstünden 48 saatten az geçmiş olanlar

7.Periferik nöropati ve periferik vaskülopatisi olan hastalar

8.Şiddetli spinal patolojileri olan hastalar [ankilozan spondilit gibi enflamatuar hastalıklar, klinik nörolojik testler ile teyit edilen sinir kökü basısı (spinal dar kanal, disk herniasyonu ve spondilolistezis), geçirilmiş cerrahi operasyonlar, fraktürler, tümörler]

9.Gebe olanlar ve ciddi kardiyorespiratuvar hastalıkları/ kalp pili olan hastalar

10.Reynaud hastalığı olanlar

11.Uygulama bölgesinde cilt bütünlüğü bozulmuş olan hastalar

12.Vücudun herhangi bir yerinde yeni gelişen ağrı odağı (yanık, kesici-delici alet yaralanması, ateşli silah yaralanması, künt travma, fraktür)

3.2. Hastaların değerlendirmesi

3.2.1. Klinik Değerlendirme Ölçekleri

Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE)

Santral sensitizasyon envanteri (SSE), 2012 yılında Mayer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. santral sensitizasyon ilişkili semptomların sorgulandığı 25 sorudan oluşmaktadır. Santral sensitizasyon envanteri bölüm A bütün SS semptomlarını sorgulayarak skorlamanın yapıldığı kısımdır. Her soru ağrı şiddeti ile korele olacak şekilde 1-4 arasında puanlanır ve total skor puanların toplamı olarak hesaplanır. Santral sensitizasyon envanteri bölüm B ise skorlama olmaksızın santral

sensitizasyon ilişkili herhangi bir tanının olup olmadığının sorgulandığı bölümdür. Kırk puan ve üzeri (≥40) santal sensitizasyon varlığını göstermektedir. Toplam puanın artması santral sensitizasyonun şiddetli ile doğru orantılıdır (239). SSE' nin 40 puan ve üzeri için duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %75 olarak bildirilmiştir (240). 2017 yılında bir yapılan bir çalışmada, SSE'nin santral sensitizasyon tarama ve tedavi takibinde Türk populasyonunda geçerli bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (241).

Ağrı Duyarlılık Anketi (ADA)

Ağrı duyarlılık anketi (ADA), 2009 yılında Ruscheweyh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Günlük yaşamda karşılaşılabilecek fiziksel uyarılara karşı hastanın ağrı algısını değerlendiren ADA, 17 sorudan oluşur. Her soru ağrı şiddeti ile korele olacak şekilde 0-10 arasında puanlanır ve total skor puanların ortalaması olarak hesaplanır. Soru 5, 9 ve 13 ağrılı olmayan maddeler olarak kabul edildiğinden bu ortalamaya katılmaz. ADA-minör soru 3, 6, 7, 10, 11, 12 ve 14 ortalaması; ADA-moderate soru 1, 2, 3, 8, 15, 16 ve 17 ortalaması; ADA-total ağrısız 3 madde hariç tüm maddelerin ortalaması olarak hesaplanır. Toplam puanın artması santral sensitizasyonun şiddetli ile doğru orantılıdır (242,243). 2021 yılında bir yapılan bir çalışmada, ADA'nın santral sensitizasyon çalışmalarında Türk populasyonunda geçerli bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (248).

Biz çalışmaya başladığımızda SSE ve ADA henüz Türkçe dili için geçerlilik ve güvenirlilik çalışması yapılmamış ölçeklerdi. Bu nedenle İngilizce olan ölçekler iki araştırmacı tarafından Türkçe'ye çevrildi. Sonra Türkçe diline çevrilmiş olan ölçekler tekrar İngilizce diline çevrilerek tutarlılık karşılaştırıldı. Daha sonra araştırmacılar tarafından ayrı ayrı yapılan çevirilerin taslakları karşılaştırıldı. Taslaklar arasındaki uyuşmazlıklar ortak kararla düzeltilerek kullanıldı.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Aron T. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilen, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin iki formu vardır. Bunlardan ilki Beck

tarafından 1961 yılında geliştirilen orijinal formudur (348). İkincisi yine Beck tarafından 1988 yılında geliştirilen formudur (434). Bu araştırmada, Türkçe uyarlaması 1988 yılında Hisli tarafından yapılan ikinci formu kullanılmıştır (349). Ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Ölçekten alınabilecek puan aralığı 0 ile 63 arasındadır. Toplam puanın yüksek olması depresyon şiddetinin yüksekliğini gösterir. Skorlamada 0-9 normal, 10-18 hafif düzeyde depresyon, 19-29 orta şiddette depresyon ve 30-63 puan ise şiddetli depresyon olarak yorumlanmaktadır. Hisli tarafından Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (349,350).

Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (YSÖ)

Krupp ve arkadaşları tarafından, multipl skleroz ve sistemik lupus eritematozus hastaları için araştırmalarda ve tedavi takip sürecinde kullanılmak üzere 1988 yılında geliştirilmiştir. Uygulamanın basit, kısa üreli ve tekrarlanabilir olması sebebiyle bir çok hastalıkta kullanılabilir olmasını sağlamıştır. İşlevselliği etkileyen yorgunluk etkisini değerlendiren bu test 9 soru içermektedir. Her soru için 0-7 arasında puanlama yapılarak .ortalaması alınır. Skor >6.1 ise kronik yorgunluk sendromu lehine yorumlanır (351). Can ve ark. tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (352).

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Buyyse ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilmiş bu ölçek uyku kalitesinin niceliksel ölçümü için tasarlanmış olup toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Bu soruların 19'u kendini değerlendirme sorusudur, 5 'i hastanın eşi veya oda arkadaşı tarafından cevaplanır. İndeks puanı hesaplanırken bireyin eşi veya oda arkadaşı tarafından cevaplanan sorular hesaplamaya dahil edilmez. Kendini değerlendirme soruları subjektif uyku kalitesi, uyku latansı(gecikmesi), uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunu kapsayan yedi bölüme ayrılmıştır. Her alan için 0-3 arası puanlama ile toplam 0-21 arasında puan elde edilmekte olup yüksek puanlar uyku kalitesinde bozulmayla doğru orantılıdır. Global skorun 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku

kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir (353). Tanısal duyarlılığı %89,6, özgüllüğü %86,5'tir. Ağargün ve ark. hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda Türk populasyonunda kullanıma uygun olduğunu belirtmişlerdir (354).

3.2.2. Test Protokolleri

Bu çalışmada algometre kullanılarak basınç ağrı eşiği ve santral sensitizasyonun değerlendirilmesi planlanmıştır (Şekil 19). Algometre cihazları, değişebilir bir yüzey alanına (örnek,1cm2 vb.) sahip lastik veya kauçuk proplar (uclar) ile uygulanan belli bir zaman diliminde belli oranlarda ağırlık uygulayan (örnek, 0,5 kg/saniye (kilopascal) gibi) cihazlardır. Kantitatif sensoriyal testler içerisinde yer alan algometre kas, tendonlar, eklemler üzerinde güvenirliliği birçok çalışma ile gösterilmiş objektif bir ölçüm aletidir. Basınç ağrı eşiği (BAE), basınç ağrı toleransı (BAT), temporal sumasyon (TS) ve önceden diffuse noxious inhibitory control (DNIC) olarak adlandırılan koşullu ağrı modülasyonu (KAM) gibi basınç testi ile bakılan ağrı paradigmalarının değerlendirilmesini sağlar. Bu çalışmada kullanılan bilgisayarlı basınç algometresi (Algomed/MEDOC) gerçek zamanlı görsel ve işitsel geri bildirim sunan ilk yazılım tabanlı bilgisayarlı algometredir. Hastanın seçilen vücut bölgesinde sabit bir hızda sürekli basınç verilmesini gerçek zamanlı olarak izleme olanağı sunmakta ve seçilen vücut bölgeleri için normatif veriler içermektedir. Ergonomik yapısı kolayca kavranmasını ve basıncın uygun şekilde verilmesini sağlamaktadır. Basit yazılımı hastaların uyumunu, programların ve test sonuçlarının yönetilebilirliğini arttırmaktadır. Hasta sözel olarak veya hasta yanıt ünitesine basarak istediği zaman testi sonlandırabilir. Kalibrasyon doğrulama ağırlığı, test sonuçlarının doğruluğunu garanti ederek periyodik kalibrasyon doğrulamasını mümkün kılar.



Şekil 18. Bilgisayarlı algometre

Basınç Ağrı Eşiği

Basınç ağrı eşikleri (BAE'ler) kalibre edilmiş bir dijital algometre (Algomed/MEDOC) kullanılarak, mekanik basınç 1 kg/s'lik bilgisayar kontrollü hızda yavaş yavaş arttırmak suretiyle ölçülmektedir. Basınç 1 cm'lik kauçuk başlıklı bir prob ile test bölgesine dik bir şekilde verilmektedir. Basınç uygulanacak bölgeler bilateral abductor pollicis brevis ve sağ tibialis anterior kas üzerinde (tibial tüberositenin 5 cm distali) olarak belirlenmiştir. Basınç algometresi, her bir vücut bölgesinde her ölçüm arasında 30 saniye bırakılarak ve derideki algometrenin konumu, test alanının hassaslaşmasını önlemek için hafifçe değiştirilerek 3 kez uygulanmaktadır (Şekil 20). İlk ölçüm güvenilirliği arttırmak için ortalamadan çıkarılmakta ve bu nedenle basınç ağrı eşiği son iki ölçüm ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Duyumun ilk ağrılı hale geldiği an katılımcılara "dur" demeleri ya da ellerindeki butona basmaları talimatı verilmektedir. Katılımcılara özellikle, testin bir eşik değeri tespit etmek olduğu ve bir tolerans ölçüsü olmadığı için ağrıya katlanmaya çalışmamaları talimatı verilmektedir. Bu anda uygulanan kuvvet miktarı, BAE olarak tanımlanmaktadır. Her üç alanın aritmetik ortalama BAE değerleri o

kişinin BAE'si olarak değerlendirildi. (354-361). Tüm katılımcılara test 08.00-17.00 saatleri arasında 22 °C ayarlanmış odada yapılmıştır. Birimi kilopaskal olarak belirlendi



Şekil 19. Basınç Ağrı Eşiği Ölçümü

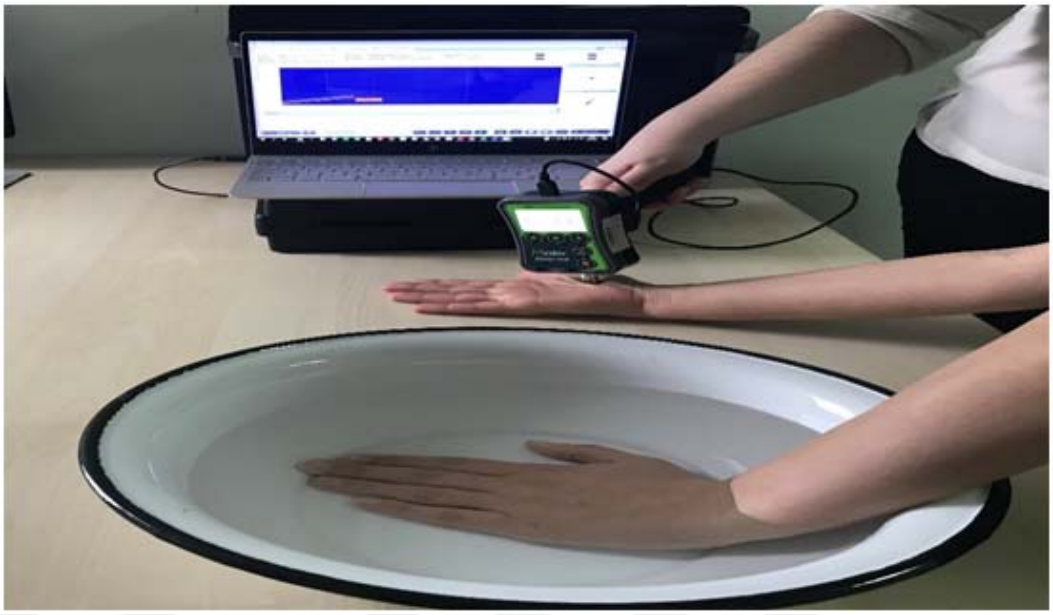
Temporal Sumasyon

Yukarıda belirtilen bölgelerin tamamında temporal summasyonu ortaya çıkarmak için 1 saniyelik interstimulus aralığına sahip basınç ağrı eşiği yoğunluğunun %110'unda kalibre edilmiş bir dijital algometre kullanılarak 10 kere tekrarlanan bir mekanik stimülasyon uygulanmıştır. Temporal sumasyon oluştururken, testlerin kontamine olmadığından emin olmak için son PPT ölçüldükten en az 2 dakika sonra prosedüre başlanmıştır. İlk uyarandan önce, çalışmaya katılanların önünde bir bulunan bir görsel analog skalaya (VAS) göre birinci, beşinci ve onuncu uyaranda ağrı düzeylerini sözel olarak belirtmeleri istenmiştir. VAS, 0'dan 10'a kadar tek haneli sayılarla sabitlenmiş, 0 "ağrı yok", 1-2 "çok hafif ağrı", 3-4 "hafif ağrı", 5-6 "orta şiddette ağrı", 7-8 "şiddetli ağrı", 9-10 ise "çok şiddetli dayanılamaz ağrı" olarak etiketlenmiştir. Son uyarıdan önce VAS 10

olarak puanlayan hastalarda ölçüm o noktada sonlandırılarak 10. sn VAS 10 olarak kabul edilmiştir. TS hesaplaması o nokta için 10. sn VAS ile 1. sn VAS farkı olarak kaydedilmiştir (354-359).

Koşullandırılmış Ağrı Modülasyonu

Koşullandırılmış ağrı modülasyonu değerlendirmesi, test uyaranı olarak BAE'ler ve koşullandırma uyaranı olarak soğuk daldırma ile gerçekleştirilmektedir. Önce bazal BAE kayıtlanır. Sonra hasta rahat bir koltuğa oturtularak BAE testi için kullanılmayan nondominant kol, 60 saniye süreyle bileğe kadar bir buz banyosuna (bir termometre ile ısısı 4 ° C'de sabit tutulan) daldırılmaktadır (Şekil 21). Koşullandırıcı ağrı uyarısı dayanılmaz hale geldiyse, katılımcılardan planlanandan daha erken uyarımı sonlandırmaları ve el çekmeden önce bildirimde bulunmaları istenmektedir, böylece BAE değerlendirmesi yapılabilmektedir. O noktada da hissettiği ağrıyı da ayrıca VAS üzerinden skorlaması istenir. Bu ağrı skorlamasında hedefin 10 üzerinden en az 5 olması önerilmektedir. Dominat eldeki BAE'lerin test edilmesi, daldırmadan hemen önce ve sonra yapılmaktadır. Koşullu ağrı modülasyonu değeri hesaplamak için soğuk sonrası ortalama BAE değeri soğuk öncesi ortalama BAE değerine bölünmüştür ve >1 olan değerler inhibitör KAM yanıtını temsil etmektedir. Çalışmamızda bu değer ≤ 1 ise KAM etkisinin olmadığı yani santral sensitizasyonun artmış olduğu kabul edilmiştir (362,363). Koşullandırılmış ağrı modülasyonu niceliksel birimi kilopaskal olarak belirlendi



Şekil 20. Koşullu Agrı Modulasyonu

3.3.İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel Yöntem IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Duncan testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama ± s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. Epilepsi ve hafif depresyonun santral sensitizasyon üzerindeki etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışma kapsamında 35 epilepsi hastası ile 35 kontrol hastasının verileri değerlendirildi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 6 ve 7'de yer almaktadır.

Tablo 6. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri

	Epilepsi	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	18 (51,4)	18 (51,4)	36 (51,4)	=0,000	1,000
Erkek	17 (48,6)	17 (48,6)	34 (48,6)		
Sigara					
Yok	18 (51,4)	17 (48,6)	35 (50)	=0,057	0,811
Var	17 (48,6)	18 (51,4)	35 (50)		
Eğitim					
İlkokul	3 (8,6)	0 (0)	3 (4,3)	=3,415	0,332
Ortaokul	4 (11,4)	3 (8,6)	7 (10)		
Lise	9 (25,7)	10 (28,6)	19 (27,1)		
Üniversite	19 (54,3)	22 (62,9)	41 (58,6)		

: Ki-kare test istatistiği

Tablo 7. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri

	Epilepsi		Sağlıklı		Test istatistiği	p
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)		
Yaş (Yıl)	28,91 ± 11,48	25,00 (16,00- 65,00)	28,11 ± 9,39	25,00 (17,00- 59,00)	U=598	0,865
VKİ	24,93 ± 3,65	24,80 (17,10- 30,70)	23,85 ± 2,55	23,90 (19,70- 29,40)	t=1,439	0,155

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği VKİ:Vücut Kitle İndeksi

Her iki grupta 18 kadın ve 17 erkek olup kadın erkek oranı eşittir (p=1,000). Yaş ortalaması epilepsi hastalarında 28,91 ± 11,48 iken kontrol grubunda 28,11 ± 9,39 olup arada anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,811). Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması epilepsi grubunda 24,93 ± 3,65, kontrol grubunda 23,85 ± 2,55 olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p=0,155).

Çalışmaya alınan hastaların tamamı epilepsi tanısını yeni almışlardı. 18 kadın ve 17 erkek hastanın ailede epilepsi öyküsü %68,6 (n=24)'sında yokken %31,4 (n=11)'unde vardı. Hastaların %65,7 (n=23)'sinde ebeveynler arasında akraba evliliği yokken %34,3 (n=12)'ünde vardı. Hastaların %71,4 (n=25) fokal, %17,1 (n=6) jeneralize epilepsi sendromlarına sahipken %11,4 (n=4)'ünün jeneralize\fokal ayrımı yapılamadı. Hastaların %60 (n=21)'ı aura tariflerken %40 (n=14) aura tariflemedi. Hastaların eeg leri incelediğinde %22,8 (n=8)'i normal, %31,4 (n=11)'ü nonspesifik ve %45,7 (n=16)'si patolojik olarak değerlendirildi. Hastaların %85,7 (n=30)'sinin beyin mr ları normalken %14,3 (n=5)'ünde patolojik bulgular vardı. Bunlar 2 tane sol hipokampal skleroz, 1 tane sol parietal lob heterotopisi, 1 tanesi sol frontal lob ensefalomalezi, 1 tanesi sağ oksipital lob ensefalomalezi şeklindeydi. (Tablo 8)

Tablo 8. Epilepsi Hastalarının Hastalık İlişkili Özellikleri

Epilepsi Hastaları	n (%)
Mr	
Normal	30 (85,7)
Normal değil	5 (14,3)
Ebeveynler arasında akraba evliliği	
Yok	23 (65,7)
Var	12 (34,3)
Aile epilepsi öyküsü	
Yok	24 (68,6)
Var	11 (31,4)
Epilepsi sendrom tipleri	
Fokal	25 (71,4)
Jeneralize\fokal ayrımı yapılamayan	4 (11,4)
Jeneralize	6 (17,1)
Aura	
Yok	21 (60)
Var	14 (40)
EEG özellikleri	
Normal	8 (22,8)
Nonspesifik	11 (31,4)
Patolojik	16 (45,7)

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Epilepsi hastaları ve sağlıklı kontrollerin santral sensitizasyonu gösteren klinik ölçekler ve kantitatif duyu testleri ile değerlendirilmesi tablo 9 ve tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Epilepsi hastaları ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre kategorik karşılaştırılması

	Epilepsi Hastaları	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
KAM fark					
<1	17 (48,6)	3 (8,6)	20 (28,6)	=13,720	**<0,001**
>1	18 (51,4)	32 (91,4)	50 (71,4)		
SSE					
<40	31 (88,6)	35 (100)	66 (94,3)	---	0,114[F]
40 ve üzeri	4 (11,4)	0 (0)	4 (5,7)		
BDÖ					
Normal	27 (77,1)	35 (100)	62 (88,6)	---	**0,005[F]**
Hafif	8 (22,9)	0 (0)	8 (11,4)		
YŞÖ					
<6,1	35 (100)	35 (100)	70 (100)	---	---
PUKİ					
<5	26 (74,3)	29 (82,9)	55 (78,6)	=0,764	0,382
5 ve üzeri	9 (25,7)	6 (17,1)	15 (21,4)		

: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

Tablo 10. Epilepsi hastaları ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması

	Epilepsi Hastaları		Sağlıklı		Test istatistiği	P
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)		
BAE sağ el	355,85 ± 136,73	337,10 (175,90- 846,25)	357,60 ± 116,08	352,80 (134,25- 583,60)	U=570,5	0,622
BAE sol el	337,55 ± 151,95	305,30 (142,55- 897,65)	402,62 ± 143,96	400,80 (153,85- 704,15)	U=425	**0,028**
BAE tibia	384,34 ± 147,15	352,80 (179,35- 725,70)	483,29 ± 155,51	470,40 (159,25- 761,00)	t=-2,734	**0,008**
BAE ortalama	359,25 ± 137,23	343,98 (170,83- 797,87)	414,50 ± 131,28	398,37 (160,05- 648,43)	U=434,0	**0,036**
TS VAS	3,34 ± 1,78	3,00 (1,00- 8,00)	2,77 ± 1,06	3,00 (0,00- 4,00)	U=533	0,336
TS 1.VAS	3,17 ± 1,58	3,00 (1,00- 8,00)	3,51 ± 1,44	3,00 (1,00- 7,00)	U=526,5	0,296
TS 5.VAS	4,80 ± 1,76	5,00 (1,00- 9,00)	4,89 ± 1,55	5,00 (2,00- 8,00)	U=600,5	0,886
TS 10.VAS	6,51 ± 2,31	6,00 (3,00- 10,00)	6,26 ± 1,62	6,00 (3,00- 10,00)	U=588,5	0,775
KAM	384,47 ± 160,33	355,70 (141,10- 834,00)	454,61 ± 157,50	454,70 (170,50- 792,80)	U=426,5	**0,029**
KAM saniye	32,43 ± 18,60	30,00 (10,00- 60,00)	36,09 ± 19,86	40,00 (10,00- 60,00)	U=557	0,508
SSE	25,06 ± 11,07	24,00 (6,00- 55,00)	20,80 ± 9,92	20,00 (2,00- 38,00)	t=1,694	0,095
BDÖ	6,14 ± 4,70	4,00 (1,00- 18,00)	4,57 ± 2,60	4,00 (1,00- 9,00)	U=538	0,378
YŞÖ	3,34 ± 1,51	3,60 (1,00- 6,00)	3,11 ± 1,23	3,00 (1,20- 5,90)	t=0,695	0,489
PUKİ	3,43 ± 1,52	4,00 (0,00- 6,00)	3,26 ± 1,36	4,00 (0,00- 5,00)	U=569	0,599
ADAminör	4,76 ± 1,53	4,57 (2,14- 8,00)	4,63 ± 1,07	4,42 (3,14- 7,00)	t=0,428	0,670
ADAmoderate	6,07 ± 1,40	6,28 (2,42- 8,28)	6,23 ± 1,16	6,28 (4,28- 8,14)	t=-0,527	0,600
ADAtotal	5,41 ± 1,35	5,42 (2,28- 8,14)	5,43 ± 0,97	5,28 (3,85- 7,50)	t=-0,067	0,947

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Gruplara göre BAE sol el ortanca değerleri farklılık göstermektedir (p=0,028). Hasta grubunun ortancası 305,30 ve sağlıklı grubunun ortancası 400,80 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre BAE tibia ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,008). Hasta grubunun ortalaması 384,34 iken sağlıklı grubunun ortalaması 483,29 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre BAE ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,036). Hasta grubunun ortalaması 359,25 ve sağlıklı grubunun ortalaması 414,50 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre KAM ortanca değerleri farklılık göstermektedir (p=0,029). Hasta grubunun ortancası 355,70 iken sağlıklı grubunun ortancası 454,70 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre KAM farklarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunun %48,6'sının ve sağlıklı grubunun %8,6'sı KAM farkı <1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre BDÖ gruplarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,005). Hasta grubunun %22,9'unun hafif depresyonu var iken sağlıklı grubunun tamamında depresyon tespit edilmemiştir. Gruplara göre diğer değişkenlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,050).

Epilepsi hastaları KAM fark değerine göre santral sensitizasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında santral sensitizasyonu olan (SaS+) hasta sayısı 17, santral sensitizasyon olmayan (SaS-) hasta sayısı ise 18 olarak hesaplanmıştır. Gruplar cinsiyet, yaş, eğitim düzeyleri, VKİ ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri Tablo11 ve Tablo 12'te özetlenmiştir.

Tablo 11. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları

	Epilepsi SaS+	Epilepsi SaS-	Sağlıklı	Test istatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	8 (47,1)	10 (55,6)	18 (51,4)	=0,253	0,881
Erkek	9 (52,9)	8 (44,4)	17 (48,6)		
Sigara					
Yok	10 (58,8)	8 (44,4)	17 (48,6)	=0,780	0,677
Var	7 (41,2)	10 (55,6)	18 (51,4)		
Eğitim					
İlkokul	1 (5,9)	2 (11,1)	0 (0)		
Ortaokul	3 (17,6)	1 (5,6)	3 (8,6)	=6,160	0,406
Lise	3 (17,6)	6 (33,3)	10 (28,6)		
Üniversite	10 (58,8)	9 (50)	22 (62,9)		

: Ki-kare test istatistiği a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

Tablo 12. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları

	Epilepsi SaS+		Epilepsi SaS-		Sağlıklı		Test istatistiği	p
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)		
Yaş (Yıl)	28,82 ± 12,45	25,00 (18,00- 65,00)	29,00 ± 10,85	24,50 (16,00- 55,00)	28,11 ± 9,39	25,00 (17,00- 59,00)	=0,059	0,971
VKİ	25,03 ± 3,44	24,20 (20,60- 30,70)	24,84 ± 3,93	24,80 (17,10- 30,10)	23,85 ± 2,55	23,90 (19,70- 29,40)	F=1,036	0,360

: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher’s Exact testi

Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı kontrollerin santral sensitizasyonu gösteren klinik ölçekler ve kantitatif duyu testleri ile değerlendirilmesi tablo 13 ve tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler göre kategorik karşılaştırılması

	Epilepsi SaS+	Epilepsi SaS-	Sağlıklı	Test istatistiği	p
SSE					
<40	13 (76,5)a	18 (100) ab	35 (100) b	χ^2=13,226	**0,001**
40 ve üzeri	4 (23,5)	0 (0)	0 (0)		
BDÖ					
Normal	11 (64,7)a	16 (88,9) ab	35 (100) b	χ^2=14,083	**0,001**
Hafif	6 (35,3)	2 (11,1)	0 (0)		
YŞÖ					
<6,1	17 (100)	18 (100)	35 (100)	70 (100) ---	---
PUKİ					
<5	13 (76,5)	13 (72,2)	29 (82,9)	χ^2=0,857	0,651
5 ve üzeri	4 (23,5)	5 (27,8)	6 (17,1)		

χ^2: Ki-kare test istatistiği, a-b: Her bir satır içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Gruplara göre SSE durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Epilepsi SaS+ hastalarının %23,5'inde santral sensitizasyonu gösteren SSE>40 iken diğer gruplarda SSE<40 bulunmuştur. Gruplara göre BDÖ dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Epilepsi SaS+ hastalarının %35,3'ünde, epilepsi SaS- hastalarının %11,1'inde hafif depresyon saptanırken sağlıklı grupta depresyon izlenmedi. Gruplara göre diğer değişkenlerin dağılımları arasında bir fark yoktur (p>0,050). (Tablo 13)

Tablo 14. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması

	Epilepsi SaS+		Epilepsi SaS-		Sağlıklı		Test istatistiği	P
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min- maks.)		
BAE sağ el	356,26 ± 154,69	337,10 (175,90-846,25)	355,47 ± 121,94	337,63 (179,80-579,20)	357,60 ± 116,08	352,80 (134,25-583,60)	χ^2=0,339	0,844
BAE sol el	330,14 ± 174,73	292,05 (142,55-897,65)	344,54 ± 131,66	309,45 (151,45-672,75)	402,62 ± 143,96	400,80 (153,85-704,15)	χ^2=5,269	0,072
BAE tibia	367,36 ± 154,69a	346,45 (179,35-676,20)	400,38 ± 142,21ab	401,03 (193,55-725,70)	483,29 ± 155,51b	470,40 (159,25-761,00)	F=3,912	**0,025**
BAE ortalama	351,25 ± 154,30	316,25 (170,83-797,87)	366,80 ± 123,01	356,23 (181,13-657,58)	414,50 ± 131,28	398,37 (160,05-648,43)	χ^2=5,054	0,080
TS VAS	3,76 ± 1,56	3,00 (2,00- 6,00	2,94 ± 1,92	2,00 (1,00- 8,00)	2,77 ± 1,06	3,00 (0,00- 4,00)	χ^2=4,620	0,099
TS 1.VAS	2,94 ± 1,39	3,00 (1,00- 5,00)	3,39 ± 1,75	3,00 (1,00- 8,00)	3,51 ± 1,44	3,00 (1,00- 7,00)	χ^2=1,462	0,481
TS 5.VAS	4,76 ± 1,86	5,00 (1,00- 9,00)	4,83 ± 1,72	4,50 (2,00- 8,00)	4,89 ± 1,55	5,00 (2,00- 8,00)	χ^2=0,027	0,987
TS 10.VAS	6,71 ± 2,23	7,00 (3,00- 10,00)	6,33 ± 2,43	5,50 (3,00- 10,00)	6,26 ± 1,62	6,00 (3,00- 10,00)	F=0,269	0,766
KAM	315,67 ± 153,15	301,80 (141,10-809,50)a	449,46 ± 141,88	433,15 (231,30-834,00) b	454,61 ± 157,50	454,70 (170,50-792,80) b	χ^2=13,102	**0,001**
KAM saniye	27,65 ± 18,97	15,00 (10,00- 60,00)	36,94 ± 17,58	32,50 (10,00- 60,00)	36,09 ± 19,86	40,00 (10,00- 60,00)	χ^2=2,845	0,241
SSE	27,24 ± 12,57	28,00 (6,00- 55,00)	23,00 ± 9,35	22,50 (11,00- 38,00)	20,80 ± 9,92	20,00 (2,00- 38,00)	F=2,158	0,123
BDÖ	7,41 ± 5,57	5,00 (1,00- 18,00)	4,94 ± 3,44	4,00 (1,00- 15,00)	4,57 ± 2,60	4,00 (1,00- 9,00)	χ^2=2,201	0,333
YŞÖ	3,48 ± 1,42	3,70 (1,20- 5,80)	3,20 ± 1,61	3,15 (1,00- 6,00)	3,11 ± 1,23	3,00 (1,20- 5,90)	F=0,422	0,658
PUKİ	3,53 ± 1,50	4,00 (1,00- 6,00)	3,33 ± 1,57	4,00 (0,00- 5,00)	3,26 ± 1,36	4,00 (0,00- 5,00)	χ^2=0,303	0,860
ADAminör	5,18 ± 1,50	5,14 (2,85- 8,00)	4,37 ± 1,49	4,21 (2,14- 7,00)	4,63 ± 1,07	4,42 (3,14- 7,00)	F=1,787	0,175
ADAmoderate	6,68 ± 1,01b	6,57 (4,42- 8,28)	5,48 ± 1,50a	5,21 (2,42- 8,00)	6,23 ± 1,16ab	6,28 (4,28- 8,14)	F=4,4	**0,016**
ADAtotal	5,92 ± 1,11b	5,85 (3,92- 8,14)	4,93 ± 1,40a	4,93 (2,28- 7,50)	5,43 ± 0,97ab	5,28 (3,85- 7,50)	F=3,407	**0,039**

: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Gruplara göre BAE tibia ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,025). Epilepsi SaS+ hastalarının ortalaması 367,36, epilepsi SaS- hastalarının ortalaması 400,38 ve sağlıklı grubunun ortalaması 483,29 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık sağlıklı grup ile epilepsi SaS+ grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre KAM ortanca değerleri farklılık göstermektedir (p=0,001). Epilepsi SaS+ hastalarının ortancası 301,80, epilepsi SaS- hastalarının ortancası 433,15 ve sağlıklı grubunun ortancası 454,70 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık epilepsi SaS+ grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre ADAmoderate ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,016). Epilepsi SaS+ hastalarının ortalaması 6,68, epilepsi SaS- hastalarının ortalaması 5,48 ve sağlıklı grubunun ortalaması 6,23 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık epilepsi SaS+ grubu ile epilepsi SaS- grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre ADAtotal ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,039). Epilepsi SaS+ hastalarının ortalaması 5,92, epilepsi SaS- hastalarının ortalaması 4,93 ve sağlıklı grubunun ortalaması 5,43 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık epilepsi SaS+ grubu ile epilepsi SaS- grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre diğer değişkenlerin dağılımları arasında bir farklılık yoktur (p>0,050). (Tablo 14)

Beck depresyon ölçeğine göre depresyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, eğitim düzeyleri, VKİ ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Depresyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri Tablo15 ve Tablo 16'da özetlenmiştir. Gruplara göre hastalık ilişkli özellikler incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 15. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları

	Epilepsi depresyon-	Epilepsi depresyon+	Sağlıklı	Test istatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	12 (44,4)	6 (75)	18 (51,4)	χ^2=2,307	0,316
Erkek	15 (55,6)	2 (25)	17 (48,6)		
Sigara					
Yok	13 (48,1)	5 (62,5)	17 (48,6)	χ^2=0,566	0,754
Var	14 (51,9)	3 (37,5)	18 (51,4)		
Eğitim					
İlkokul	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)		
Ortaokul	2 (7,4)	2 (25)	3 (8,6)	χ^2=7,889	0,246
Lise	8 (29,6)	1 (12,5)	10 (28,6)		
Üniversite	14 (51,9)	5 (62,5)	22 (62,9)		

χ^2: Ki-kare test istatistiği

Tablo 16. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların demografik veri dağılımları

	Depresyonu olmayan hasta		Depresyon olan hasta		Sağlıklı		Test istatist	p
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)		
Yaş (Yıl)	29,6 ± 12,6	24,0 (16,0- 65,0)	26,8 ± 6,8	26,5 (19,0- 40,0)	28,1 ± 9,4	25,0 (17,0- 59,0)	χ^2=0,030	0,985
Vki	25,1 ± 3,7	24,8 (18,8- 30,7)	24,3 ± 3,7	24,0 (17,1- 29,4)	23,8 ± 2,6	23,9 (19,7- 29,4)	F=1,208	0,305

χ^2: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği

Tablo 17. Epilepsi Hastalarının Gruplara Göre Hastalık İlişkili Özellikleri

	Epilepsi depresyon-	Epilepsi depresyon+	Sağlıklı	Test istatistiği	p
MR					
Normal	23 (85,2)	7 (87,5)	---	---	1,000[F]
Normal değil	4 (14,8)	1 (12,5)	---		
Akraba evliliği					
Yok	17 (63)	6 (75)	---	---	0,685[F]
Var	10 (37)	2 (25)	---		
Aile öyküsü					
Yok	17 (63)	7 (87,5)	---	---	0,387[F]
Var	10 (37)	1 (12,5)	---		
Epilepsi Sendromları					
Fokal	20 (74,1)	5 (62,5)			
Jen\fokalayrımı yapılamayan	3 (11,1)	1 (12,5)	---	χ^2=0,500	0,779
Jeneralize(jme+jtk)	4 (14,8)	2 (25)	---		
Aura					
Yok	15 (55,6)	6 (75)	---	---	0,431[F]
Var	12 (44,4)	2 (25)	---		
EEG					
Nonspesifik	10 (37)	1 (12,5)	---		
Normal	6 (22,2)	2 (25)	---	χ^2=1,842	0,398
Patolojik	11 (40,7)	5 (62,5)	---		

χ^2: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

Beck depresyon ölçeğine göre depresyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında gruplara göre KAM fark durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Depresyonu olmayan hastaların %40,7'sinin, depresyonu olan hastaların %75'inin ve sağlıklı grubun %8,6'sının KAM farkı <1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre SSE

değerlerinin kategorik ve niceliksel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,021). Depresyonu olmayan hasta grubunun %1'nin, depresyonu olan hasta grubunun %37,5'inin ve sağlıklı grubun %0'ının SSE>40 olarak elde edilmiştir. Santral sensitizasyon değerleri ortalaması depresyonu olmayan hastalarda 22,9, depresyonu olan hastalarda 32,3 ve sağlıklı grupta 20,8 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık depresyonu olan hasta grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre BDÖ ortanca puanları farklılık göstermektedir (p<0,001). Bu farklılık depresyonu olan hastaların puan ortancasının diğer grupların ortancalarından yüksek olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Gruplara göre ADAmoderate ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,005). Depresyonu olmayan hastaların ortalaması 5,7, depresyonu olan hastaların ortalaması 7,3 ve sağlıklı grubunun ortalaması 6,2 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık depresyonu olan hasta grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre ADAtotal ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p=0,028). Depresyonu olmayan hastaların ortalaması 5,1, depresyonu olan hastaların ortalaması 6,4 ve sağlıklı grubunun ortalaması 5,4 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık depresyonu olan hasta grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Santral sensitizasyon olan ve olmayan gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin regresyon modeli tanımlanmıştır. Buna göre epilepsi varlığı (p=0,006) hafif depresyona göre (p=0,104) anlamlı şekilde santral sensitizasyonu arttırmıştır. Gruplara göre diğer parametrelerin dağılımları arasında bir fark bulunmamıştır (p>0,050) (Tablo 18-19)

Tablo 18. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması

	Epilepsi depresyon-	Epilepsi depresyon+	Sağlıklı	Test istatistiği	p
KAM fark					
<1	11 (40,7)a	6 (75)a	3 (8,6) b	χ^2=17,269	**<0,001**
>1	16 (59,3)	2 (25)	32 (91,4)		
SSE					
<40	26 (96,3)a	5 (62,5) b	35 (100)a	χ^2=17,326	**<0,001**
40 ve üzeri	1 (3,7)	3 (37,5)	0 (0)		
YŞÖ					
<6,1	27 (100)	8 (100)	35 (100)	---	---
PUKİ grup					
<5	22 (81,5)	4 (50)	29 (82,9)	χ^2=4,396	0,111
5 ve üzeri	5 (18,5)	4 (50)	6 (17,1)		

χ^2: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, a-b: Her bir satır içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Tablo 19. Depresyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların klinik ölçekler ve kantitatif duyu testlerine göre nicel verilerin karşılaştırılması

	Epilepsi depresyon-		Epilepsi depresyon-		Sağlıklı		Test istatistiği	p
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. Sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min.- maks.)		
BAE sağ ortalama	354,4 ± 114,9	357,7 (179,8- 579,2)	360,7 ± 204,3	309,4 (175,9- 846,3)	357,6 ± 116,1	352,8 (134,3- 583,6)	χ^2=0,914	0,633
BAE sol ortalama	336,0 ± 123,4	311,7 (151,5- 672,8)	342,8 ± 235,6	259,0 (142,6- 897,7)	402,6 ± 144,0	400,8 (153,9- 704,2)	χ^2=5,702	0,058
BAE tibia	381,9 ± 150,1	347,9 (179,4- 725,7)	392,6 ± 146,2	376,3 (194,1- 649,7)	483,3 ± 155,5	470,4 (159,3- 761,0)	F=3,700	0,051
BAE ortalama	357,4 ± 122,6	353,5 (181,1- 657,6)	365,4 ± 188,7	310,8 (170,8- 797,9)	414,5 ± 131,3	398,4 (160,1- 648,4)	χ^2=4,686	0,096
TS 1 VAS	3,2 ± 1,8	3,0 (1,0- 8,0)	3,0 ± 0,8	3,0 (2,0- 4,0)	3,5 ± 1,4	3,0 (1,0- 7,0)	χ^2=1,124	0,570
TS 2 VAS	4,9 ± 1,9	5,0 (1,0- 9,0)	4,5 ± 1,4	4,0 (3,0- 7,0)	4,9 ± 1,5	5,0 (2,0- 8,0)	χ^2=0,587	0,745
TS 3 VAS	6,7 ± 2,4	8,0 (3,0- 10,0)	5,9 ± 1,7	5,0 (4,0- 9,0)	6,3 ± 1,6	6,0 (3,0- 10,0)	χ^2=1,343	0,511
TS VAS	3,5 ± 1,9	3,0 (1,0- 8,0)	2,9 ± 1,4	2,0 (2,0- 5,0)	2,8 ± 1,1	3,0 (0,0- 4,0)	χ^2=1,696	0,428
KAM	385,8 ± 148,4	376,3 (167,6- 834,0)	379,9 ± 207,5	321,4 (141,1- 809,5)	454,6 ± 157,5	454,7 (170,5- 792,8)	χ^2=4,861	0,088
KAM saniye	32,6 ± 18,6	25,0 (10,0- 60,0)	31,9 ± 19,8	30,0 (10,0- 60,0)	36,1 ± 19,9	40,0 (10,0- 60,0)	χ^2=0,526	0,769
SSE	22,9 ± 9,2b	23,0 (6,0- 41,0)	32,3 ± 14,2a	33,0 (16,0- 55,0)	20,8 ± 9,9b	20,0 (2,0- 38,0)	F=4,099	**0,021**
BDÖ	3,9 ± 1,8	4,0 (1,0- 7,0) b	13,9 ± 2,6	14,5 (11,0- 18,0)a	4,6 ± 2,6	4,0 (1,0- 9,0) b	χ^2=21,945	**<0,001**
YŞÖ	3,2 ± 1,4	3,2 (1,0- 5,7)	3,9 ± 1,8	3,9 (1,3- 6,0)	3,1 ± 1,2	3,0 (1,2- 5,9)	F=1,247	0,294
PUKİ	3,0 ± 1,5	3,0 (0,0- 5,0) b	4,8 ± 0,9	4,5 (4,0- 6,0)a	3,3 ± 1,4	4,0 (0,0- 5,0) b	χ^2=8,771	**0,012**
Adaminör	4,6 ± 1,4	4,5 (2,1- 7,1)	5,4 ± 1,9	5,5 (2,9- 8,0)	4,6 ± 1,1	4,4 (3,1- 7,0)	F=1,421	0,249
Amamoderate	5,7 ± 1,3b	5,9 (2,4- 7,9)	7,3 ± 0,7a	7,3 (6,3- 8,3)	6,2 ± 1,2b	6,3 (4,3- 8,1)	F=5,804	**0,005**
Adatotal	5,1 ± 1,3b	5,4 (2,3- 7,4)	6,4 ± 1,3a	6,2 (4,6- 8,1)	5,4 ± 1,0b	5,3 (3,9- 7,5)	F=3,791	**0,028**

χ^2: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Epilepsi SaS+, Epilepsi SaS- ve sağlıklı gruplarına göre epilepsi sendromlarının ve EEG sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,223, 0,458). Epilepsi SaS+ grubunun %82,4'ünün ve Epilepsi SaS- grubunun %61,1'inin fokal sendromu vardır. Epilepsi SaS+ grubunun %35,3'ünün nonspesifik ve patolojik eeg bulgusu varken Epilepsi SaS- grubunun %55,6'sının patolojik bulgusu vardır (Tablo 20).

Tablo 20. Santral Sensitizasyonu olan ve olmayan hastalar ile sağlıklıların epilepsi sendromu ve EEG sonuçlarına göre karşılaştırma sonuçları

	Epilepsi SaS+	Epilepsi SaS-	Sağlıklı	Test istatistiği	p
Epilepsi sendromu					
fokal	14 (82,4)	11 (61,1)	25 (71,4)		
jen\fokal	2 (11,8)	2 (11,1)	4 (11,4)	χ^2=3,001	0,223
jeneralize	1 (5,9)	5 (27,8)	6 (17,1)		
EEG sonuçları					
nonspesifik	6 (35,3)	5 (27,8)	11 (31,4)		
normal	5 (29,4)	3 (16,7)	8 (22,9)	χ^2=1,564	0,458
patolojik	6 (35,3)	10 (55,6)	16 (45,7)		

χ^2: Ki-kare test istatistiği

Epilepsi hastaları, nöbet tipleri ve EEG özelliklerine göre santral sensitizasyonu gösteren klinik ölçekler ve kantitatif duyu testleri ile değerlendiridiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiş olup detaylı sonuçlar tablo 21 ve tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 21. EEG sonuçlarına göre karşılaştırma sonuçları

	Nonspesifik		Normal		Patolojik		Test istatistiği	p
	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)		
BAE sağ el	360,20 ± 115,27	357,70 (203,85- 579,20)	319,54 ± 88,31	316,80 (175,90- 469,90)	371,02 ± 170,05	328,28 (179,80- 846,25)	χ^2=0,594	0,743
BAE sol el	330,18 ± 103,96	344,00 (166,60- 513,55)	325,36 ± 120,49	312,15 (142,55- 516,95)	348,70 ± 195,20	279,58 (151,45- 897,65)	χ^2=0,382	0,826
BAE tibia	374,62 ± 125,31	391,50 (179,35- 582,15)	332,11 ± 154,63	289,15 (194,05- 600,75)	417,14 ± 157,43	401,03 (212,15- 725,70)	χ^2=2,151	0,341
BAE ortalama	355,00 ± 111,33	354,28 (188,00- 558,30)	325,67 ± 115,47	309,95 (170,83- 529,20)	378,95 ± 164,83	337,68 (181,13- 797,87)	χ^2=0,732	0,694
TS VAS	3,82 ± 1,66	4,00 (1,00- 6,00)	3,75 ± 1,67	4,00 (2,00- 6,00)	2,81 ± 1,87	2,00 (1,00- 8,00)	χ^2=3,540	0,170
TS 1.VAS	3,00 ± 1,73	3,00 (1,00- 6,00)	3,13 ± 1,36	3,00 (1,00- 5,00)	3,31 ± 1,66	3,00 (1,00- 8,00)	χ^2=0,136	0,934
TS 5.VAS	5,00 ± 1,67	5,00 (2,00- 7,00)	5,25 ± 2,12	5,00 (2,00- 9,00)	4,44 ± 1,67	4,00 (1,00 - 8,00)	χ^2=1,376	0,503
TS 10.VAS	6,82 ± 2,23	8,00 (3,00- 10,00)	6,88 ± 2,70	6,50 (3,00- 10,00)	6,13 ± 2,25	5,50 (3,00- 10,00)	χ^2=0,743	0,690
KAM	363,31 ± 153,84	335,20 (167,60- 688,90)	330,86 ± 125,51	333,65 (141,10- 515,50)	425,83 ± 177,34	398,55 (168,60- 834,00)	χ^2=1,742	0,419
KAM saniye	30,45 ± 19,93	20,00 (10,00- 60,00)	40,00 ± 17,53	40,00 (15,00- 60,00)	30,00 ± 18,35	27,50 (10,00- 60,00)	χ^2=1,833	0,400
SSE	23,82 ± 9,26	25,00 (6,00- 38,00)	22,25 ± 12,93	17,50 (11,00- 44,00)	27,31 ± 11,49	27,50 (11,00- 55,00)	χ^2=1,321	0,516
BDÖ	4,91 ± 2,74	4,00 (1,00- 11,00)	4,88 ± 4,88	3,00 (1,00- 14,00)	7,63 ± 5,44	5,00 (2,00- 18,00)	χ^2=3,663	0,160
YŞÖ	3,09 ± 1,34	3,10 (1,20- 5,50)	3,99 ± 1,52	4,20 (1,00- 5,80)	3,18 ± 1,61	3,40 (1,10- 6,00)	F=0,977	0,387
PUKİ	3,64 ± 1,12	4,00 (2,00- 5,00)	2,88 ± 1,25	3,00 (1,00- 4,00)	3,56 ± 1,86	4,00 (0,00- 6,00)	χ^2=1,772	0,412
ADAminör	5,10 ± 1,53	5,28 (3,14- 8,00)	4,87 ± 1,62	5,00 (2,14- 7,14)	4,48 ± 1,53	4,42 (2,14- 7,00)	F=0,542	0,587
ADAmoderate	6,44 ± 1,27	6,42 (4,42- 8,28)	6,14 ± 1,30	6,43 (3,28- 7,42)	5,77 ± 1,55	5,71 (2,42- 8,00)	F=0,729	0,490
ADAtotal	5,76 ± 1,26	5,57 (3,92- 8,14)	5,50 ± 1,27	5,53 (2,71- 6,71)	5,13 ± 1,46	4,96 (2,28- 7,50)	χ^2=1,346	0,510

χ^2: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği

Tablo 22. Epilepsi sendromlarına göre karşılaştırma sonuçları

	Fokal		Jen\fokal ayrımı yapılamayan		Jeneralize(jme+jtk)		Test istatistiği	p
	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± s.sapma	Ort. (min.- maks.)		
BAE sağ el	368,58 ± 153,49	357,70 (175,90- 846,25)	300,13 ± 56,53	286,90 (247,45- 379,25)	339,98 ± 92,41	328,05 (220,50- 469,90)	χ^2=0,787	0,675
BAE sol el	341,28 ± 171,58	305,30 (142,55- 897,65)	305,53 ± 87,52	298,93 (207,25- 417,00)	343,33 ± 100,83	302,83 (248,40- 516,95)	χ^2=0,269	0,874
BAE tibia	377,40 ± 158,24	347,90 (179,35- 725,70)	297,93 ± 54,15	307,00 (224,90- 352,80)	470,88 ± 100,45	471,38 (342,00- 600,75)	χ^2=4,150	0,126
BAE ortalama	362,42 ± 155,32	352,65 (170,83- 797,87)	301,19 ± 59,33	303,24 (226,53- 371,75)	384,73 ± 81,31	351,08 (306,88- 529,20)	χ^2=1,653	0,438
TS VAS	3,72 ± 1,70	3,00 (1,00- 8,00)	2,75 ± 2,22	2,00 (1,00- 6,00)	2,17 ± 1,47	2,00 (1,00- 5,00)	χ^2=5,606	0,061
TS 1.VAS	3,00 ± 1,53	3,00 (1,00- 6,00)	3,00 ± 0,00	3,00 (3,00- 3,00)	4,00 ± 2,19	3,00 (2,00- 8,00)	χ^2=0,911	0,634
TS 5.VAS	4,84 ± 1,86	5,00 (1,00- 9,00)	4,25 ± 0,50	4,00 (4,00- 5,00)	5,00 ± 2,00	4,00 (3,00- 8,00)	χ^2=0,669	0,716
TS 10.VAS	6,72 ± 2,28	8,00 (3,00- 10,00)	5,75 ± 2,22	5,00 (4,00- 9,00)	6,17 ± 2,71	5,00 (3,00- 10,00)	χ^2=0,597	0,742
KAM	382,51 ± 181,48	336,10 (141,10- 834,00)	326,83 ± 128,55	281,75 (228,30- 515,50)	431,10 ± 38,78	423,05 (386,10- 496,90)	χ^2=3,427	0,180
KAM saniye	31,80 ± 19,68	25,00 (10,00- 60,00)	27,50 ± 6,45	27,50 (20,00- 35,00)	38,33 ± 20,17	37,50 (10,00- 60,00)	χ^2=0,678	0,712
SSE	25,16 ± 11,45	25,00 (6,00- 55,00)	20,50 ± 13,33	15,50 (11,00- 40,00)	27,67 ± 8,57	26,50 (17,00- 38,00)	F=0,491	0,616
BDÖ	5,80 ± 4,29	4,00 (1,00- 16,00)	6,75 ± 7,50	3,00 (3,00- 18,00)	7,17 ± 5,08	6,00 (1,00- 15,00)	χ^2=0,734	0,693
YŞÖ	3,27 ± 1,54	3,10 (1,20- 5,80)	2,50 ± 1,70	2,35 (1,00- 4,30)	4,18 ± 0,96	3,95 (3,20- 6,00)	F=1,652	0,208
PUKİ	3,36 ± 1,44	4,00 (1,00- 6,00)	3,00 ± 2,58	3,00 (0,00- 6,00)	4,00 ± 1,10	4,00 (2,00- 5,00)	F=0,734	0,517
ADAminör	4,75 ± 1,47	4,47 (2,14- 8,00)	3,53 ± 1,66	3,28 (2,14- 5,42)	5,66 ± 1,31	5,78 (3,71- 7,00)	F=2,550	0,094
ADAmoderate	6,16 ± 1,20	6,28 (4,14- 8,28)	4,85 ± 2,35	4,93 (2,42- 7,14)	6,47 ± 1,34	6,43 (4,57- 8,00)	F=0,702	0,533
ADAtotal	5,45 ± 1,17	5,35 (3,14- 8,14)	4,19 ± 1,99	4,11 (2,28- 6,28)	6,07 ± 1,32	6,03 (4,14- 7,50)	F=2,565	0,093

χ^2: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği

5.TARTIŞMA

Epilepside bazı hastalıkların topluma göre daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Yetişkin epilepsili hastaların yaklaşık %50 sinde komorbid bir hastalık olup bir çalışmaya göre genel popülasyona göre 8 kata kadar daha yaygın olan çeşitli koşullar bildirilmiştir. Uyku bozuklukları, depreson, migren, fibromyalji, kronik bölgesel ağrı sendromu gibi santral sensitizasyon ilişkili olduğu bilinen hastalıklar sık görülen komorbiditelerdir. Ağrılı durumlar içerisinde baş ağrısı ise en sık eşlik eden durumdur (364-371). Epilepside ağrı ile ilgili literatür ve temel kitaplar göz önüne alındığında, bilgilerin sıklıkla migren epilepsi ilişkisi, epilepsi hastalarında peri-iktal baş ağrıları, nadir olsa da bir iktal bulgu olarak (iktal ağrı) ağrı konuları kapsamında irdelendiği görülmektedir.

Epilepsi ve migren gibi ağrılı durumların arasındaki komorbidite iki hastalığın rastlantısal birlikteliği veya birbirlerini taklit etmesi ile ilişkili olabileceği gibi ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşan bir sürecin eşlik etmesi ya da kafa travması gibi edinilmiş bir risk faktörü ile de açıklanabilir. Epilepsi ve ağrılı durumlar sıklıkla iki şekilde klinikte karşımıza çıkmaktadır. Ya epilepsinin ya da nöbetlerin başağrısı ve/veya migren ile sıklıkla birlikteliği (interiktal başağrısı) ya da nöbetlerde peri-iktal bir bulgu olarak ağrının ortaya çıkmasıdır. Peri-iktal başağrıları pre-iktal baş ağrısı, iktal baş ağrısı, post-iktal baş ağrısı olarak zamansal ilişki gösterebilirler. Peri-iktal başağrısı ile epilepsi ve başağrısı birlikteliği ise sıklıkla karşılaşılan tablolardır. Epilepsi hastalarının %5-15'inde preiktal, %3-5'inde iktal başağrısı, %10-50'sinde postiktal ve %25-60'ında interiktal başağrısı geliştiği bildirilmektedir (372). 2020' de yapılan meta-analizde interiktal baş ağrısı (%42,2) ve postiktal baş ağrısının (%43,1) birleştirilmiş tahmini prevalansı, gerilim tipi baş ağrısı (%26,2), auralı migren (%26,0) ve aurasız migren (%10,4) ile karşılaştırıldığında daha yüksek izlenmiştir (373). Başka bir çalışmada ise interiktal baş ağrılarından şikayet edenlerin (%77.9) %39'u gerilim tipi baş ağrılarından, %31.7'si migrenden, %7.8'i aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrılarından ve %16'sı

travmatik kafa travmasına atfedilen olası kalıcı bir baş ağrısından şikayet etmiştir (374).

Migren ise epilepsi ile komorbidesi artık en iyi bilinen prototip hastalıktır. Çok fazla klinik ve epidemiyolojik veri migren ve epilepsinin yüksek oranda komorbid olduklarını göstermektedir (375-381). İki bin yirmi yılında yapılan bir meta-analizde epilepsi hastalarında baş ağrısının birleştirilmiş prevelansı %48,4 (36.6-61.2), auralı migren prevelansı %26,0 ve aurasız migren prevelansı %10,4 olarak saptanmıştır (373). Oysa başka bir çalışmada migren, genel popülasyonda 1 yıllık prevalansı %15 civarlarında izlenmiştir (382). 2015 yılında yapılmış bir meta analiz, epilepsili hastalarda migren prevalansının, migrenli hastalarda da epilepsi prevalansının kontrollere oranla sırası ile %52 ve %79 oranında artmış olduğunu göstermektedir (383).

Baş ağrısı, özellikle migren en iyi tanımlanmış prototip hastalıktır. İlk defa 1907 yılında Govers epilepsi ile migren arasında benzerlikler olduğunu iddia etmiştir (384). 1987 yılına gelindiğinde ise Anderman iki hastalık arasında ortak patofizyolojilerin olabileceğini ifade etmiştir (385). Epilepside ağrı eşlik eden bir komorbidite olmasının yanı sıra çok nadir izlenen migren aura tetikli nöbetlerin (migralepsi) varlığı da literatürde yer almaktadır (386).

Migren ve epilepsi birlikteliğinin nöbet tipi, etyolojisi, başlangıç yaşı, cinsiyet veya ailede epilepsi öyküsünden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (387). Bununla birlikte migren hastalarında epilepsi prevelansının kadınlarda ve 20-44 yaş arası hastalarda arttığını gösterilmiştir (388). Başka bir çalışma da ise epilepsi hastası erkeklerde migrenin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısının epilepsi hastalarında sıklığının arttığı belirtilmiştir (389). Fokal başlangıçlı ve kriptojenik epilepsiler, jeneralize başlangıçlı nöbetlere göre daha yüksek migren oranı ile ilişkili bulunmuştur (390). Başka bir çalışmada sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi ve çocukluk absans epilepsisi olan hastaların yaklaşık %43'ünde ailede baş ağrısı öyküsü tespit edilmiştir (391). Schankin'in yaptığı bir çalışmada JME'li hasta grubunun 1.derece akrabalarda migren prevalansı %22,5 bulunmuştur (392). Daryan'ın yaptığı başka bir çalışmada JME'li hastalarının ailede migren veya epilepsi prevalansı %70,2 olarak bildirilmiştir

(393). Ailede epilepsi (%39) ve fotosensitivite (%12,5) açısından pozitiflik öyküsü, komorbiditesi olan olgularda sık görülmüştür (394). Aile öyküsü ve prognoz ilişkisi incelendiğinde her iki hastalığında hipereksitabıl bir süreç olduğunu ve ortak genetik bir yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Epilepsinin spesifik alt tipleri (çocukluk çağı oksipital nöbetleri ve sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi) ve migren (ailesel hemiplejik migren), kromozom 17'de CACNA1A, ATP1A2 ve SCN1A'daki genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (410). Ailesel hemiplejik migrenin yanı sıra SLC1A3 genindeki mutasyona bağlı epizodik ataksi tip 6, MT-TL1, MT-ND5, POLG, C10orF2 mutasyonlarına bağlı mitokondriyal hastalıklar, NOTCH3 mutasyonuna bağlı subkortikal enfarktüslü serebral otozomal dominant arteriyopati ve lökoensefalopati (CADASIL) migren ve epilepsi ilişkili bulunmuşlardır (397). Epileptik hastalar arasında, politerapi alan, sık nöbet geçiren, vücut kitle indeksi yüksek olanlarda migrene daha sık rastlanılmıştır (395,396). Ayrıca kafa travması sonrası epilepsi gelişenlerde migren riski artmış bulunmuştur (390).

Migrenli epileptik hastalar, migrensiz epilepsi hastalarına göre genellikle daha uzun epilepsi süresine, daha yüksek nöbet sıklığına ve daha yüksek ilaca dirençli epilepsi prevalansına sahip olduğu bulunmuştur (396). Aynı çalışmada migrenli hastaların 2/3'ünde epileptik nöbetleri migren ağrılarından önce ortaya çıktığı görülmüştür. Epilepsi ve migren arasında sıkı bir ilişkinin olmadığını ifade eden bir çalışmada dahi aktif epilepsili hastalarda (%45), remisyonda veya nöbetsiz durumdaki epilepsili hastalara (%14) kıyasla daha yüksek bir migren prevalansı tanımlamıştır. Ek olarak, migren hastaları (%1), özellikle auralı migren hastaları (%1,8), migreni olmayanlara göre (%0,5) daha aktif epilepsi izlenmiştir (397). Epilepsi ve migren komorbiditesi olan hastalarda migren atakları da daha şiddetli seyretmiştir.

Sonuçta epilepsili hastalarda başta migren olmak üzere ağrılı tabloların birlikteliği dikkat çekici olup, halen daha aralarındaki nedensellik ilişkisi açığa kavuşturulamamıştır. Bu prototip birliktelikten yola çıkarak, epilepsili hastalarda ağrıya duyarlılığındaki normallerden farklılık olup olmadığının araştırılması çalışmamızın çıkış noktası olmuştur.

Başağrısı ve migren ile epilepsi arasındaki ilişkiye yönelik toplum ve hastane temelli bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışma varken, epilepsili kişilerin ağrıya duyarlılığının nasıl olduğu konusunda bilimsel bir araştırma henüz yoktur. Hayvanda ve insanda çalışılmış iktal ve peri iktal ağrı duyarlılığı konusunda çok nadir çalışma varken, interiktal ağrı duyarlılığı konusunda çalışma yok denecek kadar az olup aşağıda tartışılacağı gibi bu çalışmalarda bilimsel katkı sağlayamacak kadar yetersizdir.

İnsanda ağrı çalışmaları, ağrı algısının kişisel farklılıklar göstermesi ve bir çok faktörden etkilenmesi, objektif bir ölçümün ve standard bir metadolojinin olmaması gibi nedenlerle güçtür. Epilepsi varlığında ise ağrı ve nöbetlerin birbirini taklit emte ihtimali ve hastaların daha korkutucu ve kısıtlayıcı olan nöbet varlığında ağrıyı ihmal etmeleri bu ilişkinin değerlendirilmesini daha güç kılmaktadır. Bu tez çalışmasında hastalar ve kontroller seçilirken santral sensitizasyona sebep olabilecek veya ağrı eşiğini düşürebilecek ek hastalıkları olmayan kişilerden seçilerek oldukça naif gruplar oluşturulmaya çalışılmıştır. Ağrı algısını ve eşiğini değiştirebilecek komorbid durumlar ve ilaç kullanımları dışlama kriterlerine dahil edilmiştir. Hasta ve kontrolleri benzer demografik özelliklere sahip gruplardan oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin tamamı sağ dominant ellidir. Hastaların neredeyse tamamı az sayıda nöbet geçirmiş, yeni tanı almış epilepsi hastalarından seçilmiştir. Metod oluşturulurken aynı fiziksel koşullarda, tekrarlanabilir ve niceliksel olarak ölçülebilir bir çalışma dizaynı tasarlanmıştır. Böylece hasta ve sağlıklı gruplar homojen özelliklere sahip aradaki en büyük farkın epilepsinin varlığı olacak şekilde oluşturulmuştur

Güncel literatür bilgilerimize göre bu tez çalışması epilepsi hastalarında interiktal dönemde basınç algometre ile ağrı duyarlılığının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu tezin sonuçları değerlendirildiğinde epilepsi hastalarının ağrı duyarlılığının sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu görülmüştür Bu çalışmaya demografik özelliklerine göre anlamlı farklılık bulunmayan 35 epilepsi hastası ve 35 sağlıklı kişi alınmıştır. Kantitatif duyusal test sonuçları hasta ve kontrol grupları için karşılaştırıldığında hasta grubunda sağlıklı gruba göre BAE ortalamaları ($p=0,036$) anlamlı farklılık gösterecek şekilde düşük saptanmıştır. Alt gruplar incelendiğinde bu

farkın oluşmasında sol abductor pollicis brevis (ortanca değerler arasındaki anlamlılık p=0,028) ve sağ tibialis anterior (ortalama değerler arasındaki anlamlılık p=0,008) üzerinden yapılan ölçümlerin katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu farkın sağ elin dominant kullanılmasından doğan fiziksel uyaranlara daha fazla maruziyet ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu bulgunun olası nedenlerine yönelik tartışma daha ileriye götürülememiştir. Literatürde var olan çalışmalar ağrılı hastalıklarda ağrı eşiği çalışmaları olup, hastalığın etkilediği vücüt bölgesine göre uzunluk ilişkili santral ve periferik sensitizasyon değerlendirilmesi yapılırken epilepsi hastalarında bir referans noktasının olmaması nedeniyle bu noktada net bir yorum yapmak mümkün olmamıştır. Temporal sumasyon açısından yapılan değerlendirmelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Koşullu ağrı modülasyonu, niceliksel ortalamaları epilepsi grubunda düşük olmakla birlikte sağlıklılarla arasında anlamlı farklılık izlenmezken, kategorik olarak değerlendirildiğinde hastalarının 17'sinde (%48,6) <1 saptanarak sağlıklı kontrollere göre (N=3 (%8,6)) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterecek şekilde santral sensitizasyon varlığını göstermiştir. Sağlıklı kontrollere göre epilepsi hastalarındaki ağrıya duyarlılığın santral sensitizasyona bağlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Epilepsi hastaları bu veriye göre santral sensitizasyonu olan ve olmayan şekilde alt gruplara bölünmüştür. Gruplar arası BAE değerleri incelendiğinde tibial BAE değerleri arasında anlamlı farklılık (p=0.025) olsa da kişinin BAE değerleri arasında anlamlı farklılık olmamakla (p=0,080) birlikte santral sensitizasyonu olan grupta daha düşük olarak saptanmıştır. Temporal sumasyon açısından yapılan değerlendirmelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda kantitatif duyu testleri ile yapılan santral sensitizasyon değerlendirilmesi klinik ölçeklerle korelasyon yaparak incelenmiştir. Klinik ölçek sonuçları SaS+ ve SaS- epilepsi hastaları ile kontrol grupları için karşılaştırıldığında SSE, ADA-moderate ve ADA-total değerleri (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,016, 0,039) arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Santral sensitizasyon ölçeğine göre epilepsi hastalarının 4 tanesinde (%11.4) tanesinde santral sensitizasyon tespit edilirken sağlıklı grubun tamamında SSE<40 çıkarak santral sensitizasyon olmadığı yönünde değerlendirilmiştir. Bu 4 hastanın da KAM<1 grubunda olduğu izlenmiştir. Koşullu ağrı modulasyonuna göre santral sensitizasyonu olan grupta ağrı duyarlılık anketleri değerlendirildiğinde

ADAmoderate ve ADAtotal değerlerinin anlamlı derecede yüksek geldiği izlenmiştir. Böylece klinik ölçek sonuçlarının kantitatif duyu testlerini destekleyecek nitelikte olduğu görülmüştür.

Epilepsi hastalarındaki ağrı eşiği düşüklüğünün santral sensitizasyonla ilişkisinin bu şekilde gösterilmiş olması epilepsi hastalarındaki ağrılı tabloların komorbiditesini açıklayabilecek bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde ise karşılaştırma yapmamıza uygun çalışmalar bulunmamaktadır. İnsanda iktal ve ineriktal başağrısı değerlendiren çalışmaları vardır. Bu çalışmalar da epilepside ağrı duyarlılığının arttığının belirteci olan çalışmalardır. İktal ve postiktal dönemde yapılan araştırmaların bir kısmı dolaylı olarak çalışma sonuçlarımızı desteklediği düşünülse de çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Bu interiktal ve iktal başağrısı çalışmalarının sonuçlarını, çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırmak zordur. Çünkü bu çalışmalar öncelikle ağrı eşiği çalışmaları değildir. Epilepside ağrı hassasiyetinin ne şekilde değiştiğini irdeleyen sınırlı sayıda hayvan çalışması ve çok nadir ve daha sonradan da desteklenmeyen çok az sayıda insan çalışması olup sonuçlarda çelişkiler mevcuttur (237,370,398-403).

Epilepsi hastalarında nosiseptif eşiği gösterir tek çalışma 1992 yılında Guieu ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Çalışmada 10 JTK nöbetli ve 5 temporal lob epilepsili hastada, bacak nosiseptif fleksiyon refleksine bakılarak nosiseptif eşik hakkında bilgi edinilmeye çalışılmış jeneralize epilepsili hastalarda nosiseptif eşik kontrollerden farklı bulunmazken, TLE'li beş hastada kontrollere oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada metodlar ve ağrı eşiği değerlendirme yöntemi oldukça sübjektif olup, nöbetlerin tanımlanması ve ağrı-iktal aktivite ilişkisini gösterir objektif bir elektrofizyoloji kayıtlama olmaksızın elde edilen sonuçlardır. Bu kapsamada tartışmaya açıktır ve çalışmada çalışmamızın aksine nosiseptif eşik uzun bulunmuştur (403). Bu çalışmada algometre ve/veya diğer kantitif duyu testinin kullanılmaması ve hasta sayısının çok az olması sonuçlarını tartışılır kılmaktadır.

İkinci insan çalışması ise bir anket çalışması olup, hastalara nöbet anındaki deneyimleri hakkında sorular sorularak ağrı eşikleri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. 2015 yılında Szucs ve arkadaşlarınca yapılan bu anket çalışmasında çalışmacılar epilepsili hastalarını, telefonla arayarak veya yüz yüze uyguladıkları bir

anket ile epilepsili hastalarının %51 inde nöbet sırasında ağrı algılamadıklarını saptamışlar. Bu hastalardan da 7 tanesinde temporal lob nöbetleri esnasında sıcak bir materyali tuttukları ve o esnada da ağrı duyusu hissetmediklerini dile getirdiklerini saptadıklarını rapor etmişlerdir. İdyopatik jeneralize epilepsili 9 hastadan 8' ininde absans nöbetlere sahip olduğunu ve bu hastaların nöbetleri esnasında bir ağrı duyumsamalarını deneyimleyecek bir olay yaşamadıkları için bir veri elde edemediklerini yazmışlardır. Bu çalışmada anketi tam cevaplayan 51 hastanın 26'sında (%51) nöbet anında hipoaljezi tanımlanmıştır (399). Bu açıdan bizim sonuçlarımızla uyumsuz bir sonuç buldukları görülmektedir. Szucs çalışmasını insanda ve çoğu olgu fokal epilepside, ağrı ölçme tekniği olarak da oldukça sübjektif bir metodla yapmış olup, çalışmamızla karşılaştırma yapmak olanaklı gözükmemektedir. Çalışmanın metodlarına bakıldığında nöbet anındaki ağrı deneyiminin objektif bir ölçümü içermeyip, nöbet anında kognitif disfonsiyonlarının ve/veya farkındalıklarının objektif olarak bilinmeden geçmişe dönük deneyimin anımsanması temeline dayanarak yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan metodlar ve ağrı eşiği değerlendirme yöntemleri oldukça subjektif olup, nöbetlerin tanımlanması ve objektif bir elektrofizyolojik kayıtlama olmaksızın elde edilen sonuçlar olması sebebiyle tartışmaya açıktırlar.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar incelendiğinde 1999 yılında Scholz ve arkadaşları epileptik nöbetlerin nadiren santral ağrıya neden olabileceğini belirtmişlerdir (404). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda epileptik nöbetlerin, somatosensoriyel algı değişikliklerinin de dahil olduğu çeşitli olaylara neden olabileceği ifade edilmektedir (402,405). Mares ve Rokyta çalışmalarında flurothyl ile uyarılan JTK nöbet sonrası ağrı duyarlılığını değerlendirmişler ve postiktal ağrı eşiği latansının uzadığını tespit etmişlerdir (237). Diğer taraftan 2004'den 2009'a kadar yapmış oldukları birçok çalışmada Freitas ve arkadaşları, sıçanlarda deneysel olarak oluşturdukları JTK nöbetlerin postiktal dönemlerinde analjezi gözlemlemişler ve beyin sapındaki birçok ağrı ile ilişkili nukleusun, endojen opioidlerin, serotonin ve asetil kolin gibi birçok nörotransmitterin postiktal analjezide rol oynadığını öne sürmüşlerdir (406). İlk kez 2017 yılında ınteriktal nosiseptif duyarlılığın değerlendirildiği, genetik absans epilepsili hayvan çalışmasında ağrının santral mekanizmaları ile absans epilepsinin patofizyolojik mekanizmalarının talamoparietal

ağda ortak bir noktada buluşabileceği hipotez edilerek epilepsinin ağrı duyarlılığını değiştirdiği öne sürülmüştür. Bu çalışmada interiktal ağrı eşiğindeki kontrollere göre düşme düzeyindeki istatistiksel anlamlılık aktif epilepsili yaşlarda nöbetler gelişmeden önceki yaşa göre daha fazla olmuştur. Ayrıca iktal ağrı eşiği değerleri, interiktal ağrı eşiği değerlerine göre düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, iktal dönemde de ağrıya karşı duyarlılığın arttığını göstermiştir (407,408). İki bin yirmi yılında yapılan başka bir çalışmada genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanları ve ne epilepsisi ne de ağrıya yatkınlığı olmayan Wistar sıçanları karşılaştırılmış ve WAG/Rij sıçanlarının ağrıya daha duyarlı oldukları ve bu yatkınlığın nöbetler başlamadan önce ortaya çıktığı izlenmiştir (409).

Epilepsi ve ağrı duyarlılığı konusunda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar içerse de anatomik elemanlar, santral sensitizasyon ve epilepsi mekanizmalarında rol oynatan yolaklar ve ortak tedavi yaklaşımları göz önüne alındığında her iki durumun da nörotransmitter ve iyon kanal disfonksiyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hangi noktada bu yolakların kesiştiği net olarak bilinmemektedir.

Hem migren hem de nöbetlerin altında yatan ortak patofizyolojiye ilişkin önde gelen hipotez, kortikal nöronal uyarılabilirlikteki paroksismal dalgalanmadır. Kortikal yayılan depresyon (KYD) kortikal ve subkortikal yapılarda 2-6 mm/dk hızında yavaş ilerleyen, nöronal-glial eksitasyon ve ardından da uzamış inhibisyona neden olan bir depolarizasyon dalgasıdır (411). Migren, KYD ve auraların sıklıkla gözlendiği geçici hipereksitabilite ve ardından tipik olarak dakikalar süren nöronal baskılanma ile ilişkilidir (412). Kortikal yayılan depolarizasyonun, vazodilatasyon sonrasında gelişen uzamış vazokonstriksiyon ve bunlara eşlik eden artmış elektrokortikal aktivite dalgası ve hemen sonra bunu takip eden devamlı azalmış kortikal aktivite dalgasından oluştuğu öne sürülmüştür. Lashley 1941 yılında kendi aura semptomunu inceleyerek bir spekülasyon yapmıştır. Önce bir yoğun eksitasyon dalgası oluştuğunu hemen sonra bunu tam bir inhibisyon dalgasının takip ettiğini ve dalganın yaklaşık 3 mm /dk hızla görme korteksinden başlayıp beyinin temporal alanlarına yayıldığını ifade etmiştir (413). Daha sonra 1944 yılında Leao anestezi altındaki tavşanlarda epileptik odak oluştururken Lashley'in bildirdiği inhibisyon

dalgası ile bazı benzerlikler gösteren bir fenomeni yani kortikal yayılan depresyonu tanımlamıştır. Böylece Leao, deneysel kortikal epilepsi ve kortikal yayılan depresyonun yakın ilişkili fenomenler gibi gözüktüğünü söylemiştir (414). Leao ile çalışan Grafstein, takiben yaptığı ve 1956 yılında yayınladığı deneysel çalışmasında da KYD'nin nöronal aktivasyonu takip ettiğini göstermiştir (415).

Kortikal yayılan depresyon, artan hücre içi kalsiyum ve hücre dışı potasyum ile ilişkili voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyonu yoluyla başlar. Gap junctionlar yoluyla yayılarak iyon hemostazını eksitabilite yönünde değiştirir, nöroinlamasyonu başlatır, CGRP ve nitrik oksit gibi nöropeptidler ile vazodilatasyona oluşturur, metalloproteinazlar yoluyla kan beyin bariyerinde bozulmaya sebep olur. Bu değişiklikler pia materde bulunan trigeminal sinirin perivasküler sonlanmaları, trigeminal ganglion ve trigeminal kaudal çekirdekleri uyarır. Bu uyarı santral sensitizasyona sebep olarak kortikal yapılara ağrı olarak taşınırken dural trigeminal sonlanmalarda benzer inflamatuvar ve nöropeptidal değişikliklere sebep olarak vaskuler pulsasyonun dahi ağrı olarak algılandığı periferik sensitizasyona sebep olur. Kortikal yayılan depresyon ile ilişkili depolarizasyon sürecini tetiklemek için epileptik nöbetlere göre daha düşük bir eşik yeterli olabilir ve dokuların hipereksitabilitesine katkıda bulunan sinaptik uyarılabilirliği ve etkinliği arttırır. Böylece kortikal epileptik deşarjların oluşmasını kolaylaştırabilir (416-422). Fokal epilepsi nöbetleri 70-100 mm/sn hızındaki deşarjla ilişkili iken, migren atakları ise patofizyolojisinde öne sürülen 3mm/dk hızındaki oksipital lobdan beyinin ön tarafına doğru yol alan kortikal yayılan depolarizasyon ile ilişkilidir. Burada KYD nin altında yatan mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte, günümüze kadar yapılan bilimsel çalışmalar migrende de beyinin hipereksitabilitesine dikkat çekmektedir.

Çeşitli beyin bölgelerinden ve deneysel oluşturulmuş lezyonlardan elde edilen kayıtlarda diken dalga deşarjlarının oluşumunda korteks, talamusun retiküler nükleusu ve relay nükleusununun tek başına değil birlikte temel bir rol oynadığını gösterilmiştir (423). Birçok çalışma, hipokampusun epilepsinin gelişmesinde rol oynadığını öne sürmüştür. Hipokampusun, nosiseptif algının affektif ve motivasyonel bileşenlerinde önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar da vardır.

Nöroanatomik bir çalışmada, somatosensoriyel korteks, medial septal alan, lateral septal alan, Broca'nın diyagonal bandı ve dentat girustan dorsal hipokampusa afferent bağlantılar bulundu ki tüm bu alanların konvulsif aktiviteyi modüle etmesi açısından önemlidir (424). Ayrıca dorsal hipokampusta median raphe nükleusundan, dorsal raphe nükleusundan ve locus coeruleustan gelen outputlar tanımlanmıştır. Tüm bu yapılar endojen ağrı modülatör sistemini içerir ve epileptik hastalar tarafından yaygın olarak bildirilen postiktal pronosisepsiyon veya antinosisepsiyonda yer alabilir. Pronosisepsiyona örnek nosiseptif bir uyarının tekrarlanan uyarılar şeklinde uygulanması halinde tek bir uyarının oluşturduğu ağrıdan daha şiddetli bir ağrı oluşturması olup buna temporal summasyon adı verilir. Temporal sumasyon daha çok C liflerinin sorumluluğunda kabul edilmekle birlikte C liflerini sensitize etmeyen şiddetteki uyaranlarla da görülebilir. Koşullu ağrı modülasyonu ise merkezi sinir sistemindeki ağrının azalan kontrolünü temsil eden bir anti-nosiseptif mekanizma olup spinal kord seviyesinde ağrı işlenmesini modüle eden ve endojen analjezik sistemin etkinliğini kullanan diffüz zararlı inhibe edici kontrol ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu kavramların değerlendirilmesi santral sensitizasyonu ortaya koyar (424-426).

Migren hastalarında epilepside olduğu gibi iyi tanımlanmış EEG bulguları olmasa da unilateral ya da bilateral posterior delta/teta aktivitesi, posterior ritmlerin kaybolması, periodik yavaş dalga deşarjları veya oksipital interiktal epileptiform deşarjlar da kaydedilmiştir (377).

Tedavi yaklaşımları ve etkinlikleri incelendiğinde valproik asit, lamotrijin, karbamazepin, topiramat ve gabapentin gibi bazı nöbet önleyici ilaçlar migrenin önlenmesinde etkili olduğu dikkati çekmektedir. Mekanizmalar, kortikal ve PAG nöronları üzerinde Na ve Ca2+ kanallarının modülasyonunu, ligand kapılı kanalların, özellikle hem iyonotropik hem de metabotropik glutamat reseptörlerinin inhibisyonunu, GABAerjik iletimin güçlendirilmesini ve kortikal yayılan depresyonun doza bağlı baskılanmasını içerir. Fenitoin, okskarbazepin, vigabatrin ve klonazepam gibi tek etki mekanizmalı antiepileptik ilaçlar ağrıyı engellemede daha az etkilidir. Levetirasetam ve zonisamid için çalışmalar devam etmektedir. Epileptik hastalarda migreni önlemeye çalışan nonfarmakolojik yaklaşımlar arasında vagus

stimülasyonuda bulunmaktadır (397). Kronik ağrı ve epilepsi tedavisinde derin beyin stimülasyonlarının kullanılması ortak santral yolakların varlığını ve interiktal ağrı duyarlılığının artmış olabileceğini destekler niteliktedir. Buradaki ortak bileşke, talamus ventral posterolateral ve ventral posteromedial nükleuslar, periakuaduktal mezensefalik gri cevher ve amigdala, insular ve singulat korteks olarak bildirilmektedir (427). Kompleks bölgesel ağrı sendromu olan bir hastada bölgesel intravenöz sinir blokajı ile semptomları geriledikten 1 saat sonra başlayan, SPECT ve EEG ile sağ parietal lob ilişkili olduğu gösterilen tekrarlayan nöbetler geçiren hastanın şikayetlerinin tekrar başladığı bildirilmiştir. Hastanın intravenöz diazepam ve fenitoin tedavileri altında hem nöbetlerinin tekrarlamadığı hem de allodini ilişkili semptomlarının tekrar gerilediği görülmüştür (428). Travma sonrası kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişen bir hastanın refraktör status epileptikus sonrası antiepileptik tedavi altında şikayetlerinin gerilemekle birlikte 3 hafta sonra tekrar başladığı bildirilmiştir (429). Bir ganglioma vakasında primer ve sekonder somatosensör korteksler, insula ve amigdalada yer alan epileptik deşarjların, bir konjenital epilepsi hastasında, talamusta hipoperfüzyonun iktal ağrı ve allodini ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Sağ kol ve yüzde ağrı şikayeti ile gelen glioblastoma vakasında ise operkuloınsular korteks kaynaklı somatosensorial nöbetler tanımlanmış ve antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınmıştır (430). Başka bir çalışmada nazal ağrı şeklinde auraları olan temporal lobe epilepsili hastalarda amigdaladan şüphelenilmiştir (431). Nadir bir iktal ağrı örneği olan abdominal epilepsinin ise insula, amigdala, operkulum kaynaklı nöbetler olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (432,433).

Santral sensitizasyon ilişkili migren, huzursuz bacak sendromu, depresyon, fibromyalji, uyku bozukluğu ve kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıkların çalışmaya katılan bireylerden alınan anamnez ve yapılan nörolojik muayenelerle olmadığı öğrenilmiş olsa da anketlerle bunun doğrulanması ve subklinik hastalık varlığının değerlendirilmesi açısından çalışmamızda anketler uygulanmıştır. Yorgunluk şiddet ölçeği ve Pittsburg uyku kalite indeksi sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşılık Beck depresyon ölçeği hem epilepsi hastalarının sağlıklı bireylerle yapılan karşılaştırılmalarında hem de KAM'a göre santral sensitisazyonu olan alt gruplarla yapılan karşılaştırılmalarında hafif depresyonu

gösterecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Epilepsi hastalarının %22,9'unda (p=0,005) BDÖ hafif depresyonla uyumlu olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Santral sensitizasyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrollerin BDÖ dağılımları arasında anlamlı farklılık (p=0,001) izlenmiştir ve SaS+ epilepsi hastalarının %35,3'ünde, SaS- epilepsi hastalarının %11,91'inde hafif depresyon saptanırken sağlıklı grupta depresyon tespit edilmemiştir. Tersten baktığımızda BDÖ'ye göre depresyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında gruplara göre koşullu ağrı modülasyonu, niceliksel ortalamaları depresyonu olan epilepsi grubunda düşük olmakla birlikte sağlıklılarla arasında anlamlı farklılık izlenmezken, kategorik olarak değerlendirildiğinde depresyonu olmayan hastaların %40,7'sinin, depresyonu olan hastaların %75'inin ve sağlıklı grubun %8,6'sının santral sensitizasyonu destekler şekilde KAM farkı <1 (p<0,001) olarak elde edilmiştir. Gruplara göre depresyonu olan epilepsi grubunda; SSE değerlerinin kategorik ve niceliksel dağılımları, ADA-moderate ve ADA-total değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,021, p=0,005, p=0,028). Depresyonu olmayan hasta grubunun %3,7'sinin, depresyonu olan hasta grubunun %37,5'inin SSE >40 (santral sensitizasyon lehine) olarak saptanırken sağlıklı grupta depresyon SSE' ye göre santral sensitizasyon izlenmemiştir. Bu hastaların hiç biri aktif şikayeti olan, psikiyatri tanılı ve antidepresan ilaç kullanan hastalar değillerdi. Bu bulgular santral sensitizasyonun varlında depresyonun da ek olarak bir risk olduğunu düşündürmüştür. Bu durum epilepsinin hastalarda psikososyal sebeplerle anksiyete ve depresyona neden olması olarak gösterilebileceği gibi altta yatan ortak bir nörobiyolojik mekanizmanın yansıma olarak da açıklanabilir. Literatür incelendiğinde epilepsi hastalarında depresyonun tahmini prevalansı %23,1 civarındadır (435). Üçüncü basamak ve cerrahi tedavi merkezleri temelli seçilmiş popülasyon çalışmalarında ise bu oran daha yüksek (%30–%50) saptanmıştır (436,437). Epilepsi hastalarında depresyon açısından 1,43 ile 2,7 arasında değişen artmış göreceli risk bulunmuştur (438,439). Yeni tanı epilepsi hastalarında yapılmış olan çalışmalarda %11-44,7 arasında depresyon prevalansı izlenmiştir (440). Depresyon öyküsünün, şiddetiyle korele olarak yeni başlangıçlı epilepsi geliştirme riskini birkaç kat artmasıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (440). Jansen yaptığı bir

çalışmada hastaların %31'inin epilepsinin başlangıcından önce bile psikiyatrik bozuklukları olduğunu ortaya koymuştur (441). Bir hayvan çalışmasında her iki bozukluğun altında yatan ortak fizyopatolojiye işaret eden, nöbet başlamadan önce artan anksiyete ve depresyon benzeri davranış seviyeleri gözlenmiştir (440). Depresyon patogenezinde hipotalamik- pituiter-adrenal (HPA) aksın hiperaktivitesi ve glutamat ve GABAerjik sistemin disfonksiyonu, nöroinflamasyon, BDNF gibi mediatörler, nöroadrenerjik, seratonerjik ve dopaminerjik sistem disfonksiyonları gibi mekanizmaların rol oynadığı bilinmekte olup epileptogenez ve endojen analjezi mekanizmaları içerisinde bu yolakların etkilendiği bilinmektedir. Hem epilepside hem de depresyonda nörotransmitter aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar, bir bozukluğun ortaya çıkmasının diğerinin gelişimini kolaylaştırabileceğini önermektedir. Hem depresyon hem de epilepside hipokampal ve frontal lob hacimlerinin azaldığı kortikal değişiklikler gözlenmiştir. Depresyon ve epilepsi çalışmalarının nöbet tipi ve nöbet sıklığıyla ilişkilendirilmesine yönelik çelişen sonuçlar mevcuttur. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, depresyonun kötü nöbet kontrolü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Tedaviye dirençli epilepsinin daha yüksek oranda depresyon riski taşıdığı bilinmekle birlikte yakın zamanlı bir meta-analizde tedaviye duyarlı ve dirençli epilepsili bireylerde depresyon riski açısından fark olmadığı da bildirilmiştir. Başka bir çalışma ise depresyonun fokal epilepsilerde (TLE) daha yüksek oranda saptanmış fakat takip eden çalışmalarda fokal ve jeneralize epilepside depresyonun eşit oranda görüldüğü gösterilmiştir (442). Öte yandan depresyon tanısı almış bireylerde kronik ağrı prevalansı daha yüksektir ve buna karşılık kronik ağrılı bireylerde depresyon prevalansı da yüksektir. Aslında depresyon, popülasyon temelli çalışmalarda %5 ila %22 arasında değişen prevalansı ile kronik ağrı ile ilişkili en sık bildirilen psikiyatrik durumdur (443) Bir çok çalışmada kronik ağrı, santral sensitizasyon ve depresyon arasında ortak genetik, monoaminerjik, glutamaterjik, nörotrofik, opioid ve inflamatuar sitokin süreçlerin patofizyolojisine işaret etmiştir (444-447). Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda santral sensitizasyon olan ve olmayan gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin regresyon modeline göre epilepsi varlığı (p=0,006) hafif depresyona göre (p=0,104) anlamlı derecede santral sensitizasyonu arttırmıştır.

Bu çalışma literatüre katkı sağlama potansiyelindedir ancak çalışmaya alınan birey sayısının az alması en önemli kısıtlayıcı faktörüdür. Daha büyük çalışma gruplarıyla belli aralıklarla tekrarlanan değerlendirmelerle daha çok bilgi elde edilebilir. Hastalık süresi ve diğer faktörlerle ilişkili olarak santral sensitizasyonu gösteren kantitatif duyu testlerinin ve klinik ölçeklerin değişimi, eşlik edebilecek komorbiditelerin öngörülmesi ve yönetilmesi, uygun medikal tedavinin düzenlenmesi hatta tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkün olabilir. Ancak bu aşamada yapılacak çıkarımlar spekülatif olacaktır. Bu araştırma ile yapılabilecek en objektif yorum hipereksitabiliteye yatkınlığın ağrıya yatkınlıkla ilişkili olabileceği şeklindedir. Ortak patofizyolojik mekanizmalar olduğu bilinse de hangi noktada kesiştikleri net olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile santral sensitizasyon mekanizmalarından şüphelenilmiş olsa da kesin nedenleri ortaya koymak için bu çalışma yeterli değildir. Bir sonuca varabilmek için daha birçok mekanizmanın aydınlatıldığı bilimsel çalışmalara gereksinim vardır.

6.SONUÇLAR

1.Bu prospektif çalışmaya Haziran 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine epileptik nöbet kliniği ile başvurup 2017 ILAE kriterlerine göre epilepsi tanısı alan ve nöbet önleyici ilaç tedavisi planlanan 18 kadın ve 17 erkek olmak üzere toplam 35 hasta ve hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip 35 sağlıklı birey dahil edildi.

2.Epilepsi hastaları ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında BAE tibia ortalama değerleri ve kişinin BAE ortalama değerleri anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Hasta grubunun %48,6'sının ve sağlıklı grubunun %8,6'sı KAM farkı <1 olarak elde edilmiş olup santral sensitizasyonu gösterecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta grubunun %22,9'unun hafif depresyonu var iken sağlıklı grubunun tamamında depresyon tespit edilmemiştir.

3.Epilepsi hastaları KAM fark değerine göre santral sensitizasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında 17 hastada santral sensitizasyon saptanırken 18 hastada izlenmedi. Epilepsi SaS+ hastalarının %23,5'inde santral sensitizasyonu gösteren SSE>40 iken diğer gruplarda SSE<40 elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Epilepsi SaS+ hastalarının %35,3'ünde, epilepsi SaS- hastalarının %11,1'inde hafif depresyon saptanırken sağlıklı grupta depresyon izlenmemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplara göre ADAmoderate ve ADAtotal ortalama değerleri anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplara göre BAE tibia ortalama değerleri farklılık göstermiştir.Epilepsi SaS+ hastalarının ortalaması 367,36, epilepsi SaS- hastalarının ortalaması 400,38 ve sağlıklı grubunun ortalaması 483,29 olarak elde edilmiştir.

4.Beck depresyon ölçeğine göre depresyonu olan ve olmayan epilepsi hastaları ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında depresyonu olmayan hastaların %40,7'sinin, depresyonu olan hastaların %75'inin ve sağlıklı grubun %8,6'sının KAM farkı <1 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplara göre SSE değerlerinin kategorik ve niceliksel dağılımları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Depresyonu olmayan hasta grubunun %1'nin, depresyonu olan hasta grubunun %37,5'inin ve sağlıklı grubun %0'ının SSE>40 olarak elde edilmiştir. Santral sensitizasyon değerleri ortalaması depresyonu olmayan hastalarda 22,9, depresyonu olan hastalarda 32,3 ve sağlıklı grupta 20,8 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ADAmoderate ve ADAtotal ortalama değerleri farklılık göstermektedir.

5.Santral sensitizasyon olan ve olmayan gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin regresyon modeli tanımlanmıştır. Buna göre epilepsi varlığı (p=0,006) hafif depresyona göre (p=0,104) anlamlı şekilde santral sensitizasyonu arttırmıştır.

6.Bu sonuçlar göz önüne alındığında yapılabilecek en net yorum epilepsi hastalarında ağrı duyarlılığının artmış olduğudur. Bu durum hangi aşamada kesiştikleri bilinmese de ortak bir patofizyolojik sürecin varlığını düşündürmektedir. Bu çalışma ile santral sensitizasyon mekanizmalarından şüphelenilmiş olsa da kesin bir sonuca varabilmek daha geniş hasta gruplarını içeren ileri bilimsel çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bazil CW, Morrel MJ, Pedley TA. Epilepsy. Rowland LP, ed. Merrit's Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005: 990-1014

2. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34 (4): 592-6.

3. Stephen L.Hauser. Nobctlcr ve epilepsi. Harrison Noroloji. Boliim 14; 2008.

4. Lowenstein D.H. Seizures and epilepsy. Harrison's Neurology in clinical medicine Ed: Stephen L.Hauser. 16 th edition 2006; (14) 187-212. 68

5. Ogul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Noroloji Bursa: Uludag Universitesi Basimevi, 2002; 131-158.

6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982.

7. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives [published correction appears in Lancet Neurol. 2016 Jan;15(1):28]. Lancet Neurol. 2016;15(1):106-115.

8. Rasker JJ, Wolfe F, Klaver-Krol EG, Zwarts MJ, Ten Klooster PM. The relation of fibromyalgia and fibromyalgia symptoms to self-reported seizures. PLoS One. 2021;16(2): e0246051. Published 2021 Feb 4.

9. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia-an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(11):CD010567. Published 2013 Nov 11.

10. Wiffen, P. J., Collins, S., McQuay, H. J., Carroll, D., Jadad, A., & Moore, R. A. (2005). Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. issue 3,, Published by John Wiley & Sons, Ltd

11. Jensen TS (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 6: 61-68.

12. Eadie M. Epilepsy—from the Sakikku to hughlings Jackson. Journal of Clinical Neuroscience. 1995;2(2):156-62.

13. Masia SL, Devinsky O. Epilepsy and behavior: a brief history. Epilepsy & Behavior. 2000;1(1):27-36.

14. Reynolds EH, Wilson JV. Neurology and psychiatry in Babylon. Brain. 2014; 137:2611-9.

15. Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. Epilepsia. 2008; 49:1488-90.

16. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. Cureus. 2021;13(3): e13953. Published 2021 Mar 17.

17. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. Epilepsy Behav. 2010;17(1):103-108.

18. Eadie M. Epilepsy-from the Sakikku to hughlings Jackson. J Clin Neurosci. 1995;2(2):156-162.

19. Manyam BV. Epilepsy in ancient India. Epilepsia. 1992;33(3):473-475.

20. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In: Bora İ, Yeni S. N, Gürses C, editors. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 3.

21. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. Epilepsy Res. 1992;12(2):65-74.

22. Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. Iran Red Crescent Med J. 2012;14(3):174-177.

23. Reynolds E. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. The Lancet. 2001;358(9281):575-7.

24. Zifkin BG, Avanzini G. Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram. Epilepsia. 2009;50 Suppl 3:30-38.

25. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? Epilepsia Open. 2020;5(1):22-35. Published 2020 Jan 10.

26. Sharma S, Anand A, Garg D, et al. Use of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1989, 2010, and 2017 Classification of Epilepsy in children in a low-resource setting: A hospital-based cross-sectional study. Epilepsia Open. 2020;5(3):397-405. Published 2020 Jun 21.

27. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-472.

28. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482.

29. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55:475-82.

30. Asensio Vicent C. La Epilepsia, la enfermidad de la que nunca se habla [Epilepsy, the disease never spoken about]. Rev Enferm. 2010;33(10):54-62.

31. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet. 2013;380(9859):2197-223.

32. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2016:10.1212/WNL. 0000000000003509.

33. Yıldırım İ, Dericioğlu N. Hastaların Epilepsi Cerrahisine Yönlendirilmesi (Algoritma 10), Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 sf:91

34. Akpınar ÇK, Ataklı D, Velioğlu S. İlk Nöbete Yaklaşım, Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 sf:9

35. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2020;54(2):185-191.

36. Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. Epileptic Disorders, 2004, 6:3–13.

37. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(6):1052-1057.

38. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-521.

39. Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. Epilepsy Behav. 2009;14(1):16-25.

40. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. Pharmacol Rev. 2018;70(1):142-173.

41. Shi YW, Zhang Q, Cai K, et al. Synaptic clustering differences due to different GABRB3 mutations cause variable epilepsy syndromes. Brain. 2019;142(10):3028-3044.

42. Lepeta K, Lourenco MV, Schweitzer BC, et al. Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders- A review from students to students. J Neurochem. 2016;138(6):785-805.

43. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. An Introduction to Epilepsy [Internet]. West Hartford (CT): American Epilepsy Society; 2006. Chapter 1, Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy.

44. Wetherington J, Serrano G, Dingledine R. Astrocytes in the epileptic brain. Neuron. 2008;58(2):168-178.

45. Wong M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. J Neurodev Disord. 2019;11(1):30. Published 2019 Dec 16.

46. Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012:795259.

47. Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. Glia. 2018;66(6):1235-1243.

48. Yang H, Wu J, Guo R, et al. Glycolysis in energy metabolism during seizures. Neural Regen Res. 2013;8(14):1316-1326.

49. Aggarwal M, Kondeti B, McKenna R. Anticonvulsant/antiepileptic carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2013;23(6):717-724.

50. Qin R, Cao S, Lyu T, Qi C, Zhang W, Wang Y. CDYL Deficiency Disrupts Neuronal Migration and Increases Susceptibility to Epilepsy. Cell Rep. 2017;18(2):380-390.

51. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol. 2000;57(12):1689-1692.

52. Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. Life Sci. 2021; 265:118826.

53. Jutila L, Immonen A, Partanen K, et al. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. Adv Tech Stand Neurosurg. 2002; 27:5-22.

54. Curia G, Lucchi C, Vinet J, et al. Pathophysiogenesis of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? Curr Med Chem. 2014;21(6):663-688.

55. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6): a022426. Published 2015 Jun 1.

56. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. Lancet Neurol. 2011;10(2):173-186.

57. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(6): a005710. Published 2012 Jun 1.

58. Bertocchi I, Eltokhi A, Rozov A, et al. Voltage-independent GluN2A-type NMDA receptor Ca^{2+} signaling promotes audiogenic seizures, attentional and cognitive deficits in mice [published correction appears in Commun Biol. 2021 Feb 9;4(1):187]. Commun Biol. 2021;4(1):59. Published 2021 Jan 8.

59. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(8): a022863. Published 2015 Jun 22.

60. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. Pharmacol Biochem Behav. 2012;100(4):656-664.

61. Hayashi MK. Structure-Function Relationship of Transporters in the Glutamate-Glutamine Cycle of the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2018;19(4):1177. Published 2018 Apr 12.

62. Lüscher C, Huber KM. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. Neuron. 2010;65(4):445-459.

63. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 2001;42 Suppl 3:8-12.

64. Chebib M, Johnston GA (1999). The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol., 26(11):937-940.

65. Kang TC, Kim HS, Seo MO, et al. The temporal alteration of GAD67/GAD65 ratio in the gerbil hippocampal complex following seizure. Brain Res. 2001;920(1-2):159-169.

66. Walls AB, Nilsen LH, Eyjolfsson EM, et al. GAD65 is essential for synthesis of GABA destined for tonic inhibition regulating epileptiform activity. J Neurochem. 2010;115(6):1398-1408.

67. Sarlo GL, Holton KF. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. Seizure. 2021; 91:213-227.

68. Jiménez-González C, Pirttimaki T, Cope DW, Parri HR. Non-neuronal, slow GABA signalling in the ventrobasal thalamus targets δ-subunit-containing GABA(A) receptors. Eur J Neurosci. 2011;33(8):1471-1482.

69. Liu R, Wang J, Liang S, Zhang G, Yang X. Role of NKCC1 and KCC2 in Epilepsy: From Expression to Function. Front Neurol. 2020; 10:1407. Published 2020 Jan 17.

70. Verhoog QP, Holtman L, Aronica E, van Vliet EA. Astrocytes as Guardians of Neuronal Excitability: Mechanisms Underlying Epileptogenesis. Front Neurol. 2020; 11:591690. Published 2020 Nov 26.

71. Kinboshi M, Ikeda A, Ohno Y. Role of Astrocytic Inwardly Rectifying Potassium (Kir) 4.1 Channels in Epileptogenesis. Front Neurol. 2020; 11:626658. Published 2020 Dec 23.

72. Robel S, Sontheimer H. Glia as drivers of abnormal neuronal activity. Nat Neurosci. 2016;19(1):28-33.

73. Jin B, Zhang H, Binder DK, Verkman AS. Aquaporin-4 – dependent K^+ and water transport modeled in brain extracellular space following neuroexcitation. J Gen Physiol. (2013) 141:119–32.

74. Kluger G, Blank R, Paul K, Paschke E, Jansen E, Jakobs C, Wörle H, Plecko B. Pyridoxine-dependent epilepsy: Normal outcome in a patient with late diagnosis after prolonged status epilepticus causing cortical blindness. Neuropediatrics. 2008; 39:276-279

75. Bartolini E, Campostrini R, Kiferle L, et al. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. Neurol Sci. 2020;41(4):749-761.

76. Kubista H, Boehm S, Hotka M. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. Int J Mol Sci. 2019;20(3):577. Published 2019 Jan 29.

77. Wasade, V., & Spanaki, M. (Eds.). (2019). Pathophysiology of Epilepsy Understanding Epilepsy: A Study Guide for the Boards. Cambridge: Cambridge University Press. Sf:8

78. Meng, F.; Yao, L. The role of inflammation in epileptogenesis. Acta Epileptol. 2020, 2, 15.

79. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. Epilepsy Curr. 2007;7(2):45-50.

80. Zhang Q, Li G, Zhao D, Yang P, Shabier T, Tuerxun T. Association between IL-1β and recurrence after the first epileptic seizure in ischemic stroke patients. Sci Rep. 2020;10(1):13505. Published 2020 Aug 11.

81. Jia Q, Jiang F, Ma D, Li J, Wang F, Wang Z. Association Between IL-6 and Seizure Recurrence in Patients with the First Post-Ischemic Stroke Seizure. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020; 16:1955-1963. Published 2020 Aug 11.

82. Semple BD, O'Brien TJ, Gimlin K, et al. Interleukin-1 Receptor in Seizure Susceptibility after Traumatic Injury to the Pediatric Brain. J Neurosci. 2017;37(33):7864-7877.

83. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2017;14(1):10. Published 2017 Jan 13.

84. Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, et al. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: A video-EEG study. J Neuroimmunol. 2018; 316:50-55.

85. Xia L., Pan S.Q, Zhang Q.M, Zhou Q., Xia L., Lu Z.N. Elevated IL-6 and IL-1β are associated with temporal lobe epilepsy: a study in Chinese patients. Europ. J. Inflamm. 2018; 16: 1-5

86. Paudel YN, Angelopoulou E, Akyuz E, Piperi C, Othman I, Shaikh MF. Role of Innate Immune Receptor TLR4 and its endogenous ligands in epileptogenesis. Pharmacol Res. 2020; 160:105172.

87. Arulsamy A, Shaikh MF. Tumor Necrosis Factor-α, the Pathological Key to Post-Traumatic Epilepsy: A Comprehensive Systematic Review. ACS Chem Neurosci. 2020;11(13):1900-1908.

88. Ha J, Choi J, Kwon A, et al. Interleukin-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with febrile seizures. Seizure. 2018; 58:156-162.

89. Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? Epilepsy Res. 2008;82(2-3):171-176.

90. Scorza C, Marques M, Gomes da Silva S, Naffah-Mazzacoratti M, Scorza F, Cavalheiro E. Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent Proechimys, an animal model resistant to epileptogenesis. Neurosci Lett. 2017; 10.1016/j.neulet.2017.02.049.

91. Shi L, Chen R, Zhang H, Jiang C, Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1β and erythropoietin concentrations in children after seizures. Childs Nerv Syst. 2017;33(5):805–811.

92. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. J Neuroinflammation. 2018;15(1):144. Published 2018 May 15. doi:10.1186/s12974-018-1192-7

93. Meng, F.; Yao, L. The role of inflammation in epileptogenesis. Acta Epileptol. 2020, 2, 15.

94. Pracucci E, Pillai V, Lamers D, Parra R, Landi S. Neuroinflammation: A Signature or a Cause of Epilepsy? Int J Mol Sci. 2021;22(13):6981. Published 2021 Jun 29.

95. van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. Semin Cell Dev Biol. 2015; 38:26-34.

96. Luo J, Wang W, Xi Z, et al. Concentration of soluble adhesion molecules in cerebrospinal fluid and serum of epilepsy patients. J Mol Neurosci. 2014;54(4):767-773.

97. Wang W, Wang L, Luo J, et al. Role of a neural cell adhesion molecule found in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for epilepsy.

98. Gaudet AD, Fonken LK, Watkins LR, Nelson RJ, Popovich PG. MicroRNAs: Roles in Regulating Neuroinflammation. Neuroscientist. 2018;24(3):221-245.

99. Fu M, Tao J, Wang D, et al. Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy. Brain Res. 2020; 1749:147130.

100. Wang, X., Yin, F., Li, L., Kong, H., You, B., Zhang, W., et al. (2018). Intracerebroventricular injection of miR-146a relieves seizures in an immature rat model of lithium-pilocarpine induced status epilepticus. Epilepsy Res. 139, 14–19.

101. Wang P, Zhang Y, Wang Z, Yang A, Li Y, Zhang Q. miR-128 regulates epilepsy sensitivity in mice by suppressing SNAP-25 and SYT1 expression in the hippocampus. Biochem Biophys Res Commun. 2021; 545:195-202.

102. Ashhab, M. U., Omran, A., Kong, H., Gan, N., He, F., Peng, J., et al. (2013). Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy. J. Mol. Neurosci. 51, 950–958.

103. Liu, Q., Wang, L., Yan, G., Zhang, W., Huan, Z., and Li, J. (2019). MiR-125a-5p Alleviates Dysfunction and Inflammation of Pentylenetetrazol-induced Epilepsy Through Targeting Calmodulin-dependent Protein Kinase IV (CAMK4). Curr. Neurovasc. Res. 16, 365–372.

104. Ji, Y. F., Wang, D., Liu, Y. R., Ma, X. R., Lu, H., and Zhang, B. A. (2018). MicroRNA-132 attenuates LPS-induced inflammatory injury by targeting TRAF6 in neuronal cell line HT-22. J. Cell Biochem. 119, 5528–5537.

105. Wang J, Zhao J. MicroRNA Dysregulation in Epilepsy: From Pathogenetic Involvement to Diagnostic Biomarker and Therapeutic Agent Development. Front Mol Neurosci. 2021; 14:650372. Published 2021 Mar 12.

106. Kim JK, Lee JH. Mechanistic Target of Rapamycin Pathway in Epileptic Disorders. J Korean Neurosurg Soc. 2019;62(3):272-287.

107. Porcher C, Medina I, Gaiarsa JL. Mechanism of BDNF Modulation in GABAergic Synaptic Transmission in Healthy and Disease Brains. Front Cell Neurosci. 2018; 12:273. Published 2018 Aug 28.

108. Ferrer-Ferrer M, Dityatev A. Shaping Synapses by the Neural Extracellular Matrix. Front Neuroanat. 2018; 12:40. Published 2018 May 15.

109. Dityatev A. Remodeling of extracellular matrix and epileptogenesis. Epilepsia. 2010;51 Suppl 3:61-65.

110. Commission on Classification and Terminolgy of the ILAE. proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia.1981;22:489-501.

111. Commission on Classification and Terminolgy of the ILAE. proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30:389-98.

112. Berg AT, Berkovic SF, Brodie Mj, Buchhalter j, Cross jH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010; 51:676-85.

113. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts fororganization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. Epilepsia 2011;52(12):2155-60.

114. Epilepsy ILA. Seızure Classification 2014 [updated 15.07.2015]. Available: from: www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html.

115. Fisher RS, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-42.

116. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French j, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.

117. Lüders H, Acharya j, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia. 1998;39(9):1006-13.

118. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Lüders HO. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. Epileptic Disord. 2005;7(4):308-16.

119. Ökten AĠ (2016). Ağrı ve sanat. Türk Nöroşirurji Dergisi 26: 1-4.

120. Edirne S., Çağlar boyu ağrı, Ağrı ve Analjezikler (2007)

121. Sabatowski R, Schäfer D, Kasper SM, Brunsch H, Radbruch L. Pain treatment: a historical overview. Curr Pharm Des. 2004;10(7):701-716.

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

123. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982.

124. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. Pain Rep. 2018;3(2): e634. Published 2018 Mar 5.

125. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 2011; 11:770. Published 2011 Oct 6.

126. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, Kerns R, Von Korff M, Porter L, Helmick C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults- United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:1001–1006.

127. Tsang A, Von Korff M, Lee S, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders [published correction appears in J Pain. 2009 May;10(5):553. Demytteneare, K [added]]. J Pain. 2008;9(10):883-891.

128. de Souza JB, Grossmann E, Perissinotti DMN, de Oliveira Junior JO, da Fonseca PRB, Posso IP. Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. Pain Res Manag. 2017; 2017:4643830.

129. Loncarić-Katušin M, Milošević M, Žilić A, Mišković P, Majerić-Kogler V, Žunić J. practıcal chronıc paın assessment tools ın clınıcal practıce. Acta Clin Croat. 2016;55 Suppl 1:19-26.

130. Ferreira Kdos S, Speciali JG. Epidemiology of chronic pain in the office of a pain specialist neurologist. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(7):582-585.

131. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. Br J Anaesth. 2019;123(2): e273-e283.

132. Erdine S, Hamzaoğlu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Türkiye'de erişkinlerin ağrı prevalansı. Ağrı 2001;13(2): 22-30.

133. Arslantaş D. Metintaş S. Kalyoncu C. ve ark. Eskişehir kırsal kesimi erişkinlerinde bel ağrısı sıklığı. Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor Dergisi 2003;9(4):391-5.

134. Altinel L, Köse KC, Ergan V, Işik C, Aksoy Y, Ozdemir A, et al. The prevalence of low back pain and risk factors among adult population in Afyon region, Turkey. Acta Orthop Traumatol Turc 2008; 42:328-33.

135. Akdeniz S, Kelsaka E, Güldoğuş F. 2000-2010 yılları arasında algoloji polikliniğine başvuran kronik ağrılı hastaların geriye dönük değerlendirilmesi [Retrospective evaluation of the patients with chronic pain admitted to the algology polyclinic between 2000-2010]. Agri. 2013;25(3):115-122.

136. Arici T, Uzuner B. The evaluation of diagnosis and treatment of the patients who referred to the pain clinic. Ortadogu Tıp Derg. 2020;12(2), 159-164.

137. Turk DC, Okufuji A. Pain Terms and Taxonomies of Pain, Bonica's management of pain. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; Sayfa:239-240

138. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. Lancet. 1999;353(9169):2051-2058.

139. Uyar M, Köken İ (2017) Kronik ağrı nörofizyolojisi. Neurophysiology of chronic pain TOTBİD Dergisi 16:70–76.

140. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ (2019). Chronic pain as a symptom or a disease. Pain 160: 19-27.

141. Armstrong SA, Herr MJ. Physiology, Nociception. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 9, 2021.

142. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. p: 18

143. Saggini R, Bellomo RG, Carmignano SM, Saggini A. Cancer pain—the role of an integrated, comprehensive rehabilitation program in its management. Updates on Cancer Treatment. 2015; 61:116

144. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS (2021) Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiol Rev 101:259–301

145. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain. 2016;157(7):1382-1386.

146. https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain, Accessed 10th Jan 2019

147. Shimoji, K., Yokota Y. Theories of Pain, Chronic pain management in general and hospital practice. Singapore: Springer (2021) p:11-12

148. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol. 2013;109(1):5-12.

149. So A, Gritsenko K. The Disease-Based Treatment of Pain, Deer's treatment of pain: An illustrated guide for practitioners (2019) p:4

150. Naunyn B. Ueber die Auslösung von Schmerzempfindung durch Summation sich zeitlich folgender sensibler Erregungen. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1889; 25:272–305. Access Volume 45, Issue 1 January 2001, pp. 134–135

151. Perl ER. Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. Prog Neurobiol. 2011;94(1):20-38.

152. Bardoni R, Takazawa T, Tong CK, Choudhury P, Scherrer G, Macdermott AB. Pre- and postsynaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1279:90-96.

153. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. Pain. 2014;155(2):210-216.

154. Trachsel LA, Cascella M. Pain Theory. [Updated 2021 Aug 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545194/

155. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. Neuron. 2014;82(3):522-536.

156. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. J Dent Educ. 2001;65(12):1378-1382.

157. Papadimitriou G. The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in Psychiatry. Psychiatriki. 2017;28(2):107-110.

158. Bevers K, Watts L, Kishino ND, Gatchel RJ. The biopsychosocial model of the assessment, prevention, and treatment of chronic pain. US Neurol. 2016;12(2):98–104.

159. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. J Clin Psychol. 2011;67(9):942-968.

160. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. Neuron. 2015;87(3):474-491.

161. Smith ES, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. 2009;195(12):1089-1106.

162. George T, Demesmin D. Nerve Function and Neurons, Deer's treatment of pain: An illustrated guide for practitioners (2019) p:30

163. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest. 2010;120(11):3760-3772.

164. Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception, Neurobiology of Pain, Walland Melzack's Textbook Of Pain p:2

165. Basbaum AI, Jessell TM. The Perception of Pain, Principles of Neural Science, 4th ed. McGraw-Hill Education, New York; Sayfa: 473-475

166. Zaky S, Zaky CS, Abd-Elsayed A. Anatomy of the nervous system, Pain: A Review Guide. Springer Berlin Heidelberg; 2019. p:3-9

167. A. Basbaum, D. Bautista, G. Scherrer, D. Julius Cellular and Molecular Mechanisms of Pain Cell., 139 (2009), pp. 267-284

168. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. Cureus. 2017;9(10): e1754. Published 2017 Oct 6

169. Farag E, Yared M, Esa WAS, Ritchey M, Soliman LM (2018). Surgical Pain. In: Cheng J, Rosenquist R (Eds.), Fundamentals of Pain Medicine. Springer, Cham, Pages: 103–111.

170. Baldry PE, Thompson JW. Neurophysiology of pain, Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain (Third Edition), 2005

171. Duitama M, Vargas-López V, Casas Z, Albarracin SL, Sutachan JJ, Torres YP. TRP Channels Role in Pain Associated With Neurodegenerative Diseases. Front Neurosci. 2020; 14:782. Published 2020 Aug 4.

172. Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T. TRPV1: on the road to pain relief. Curr Mol Pharmacol. 2008;1(3):255-269.

173. Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. Compr Physiol. 2013;3(1):221-242.

174. Deng SY, Tang XC, Chang YC, et al. Improving NKCC1 Function Increases the Excitability of DRG Neurons Exacerbating Pain Induced After TRPV1 Activation of Primary Sensory Neurons. Front Cell Neurosci. 2021; 15:665596. Published 2021 May 25.

175. Huang WX, Yu F, Sanchez RM, Liu YQ, Min JW, Hu JJ, Bsoul NB, Han S, Yin J, Liu WH, He XH, Peng BW (2015). TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain. Brain Behav Immun 48: 68-77.

176. Andersen HH, Olsen RV, Møller HG, Eskelund PW, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. A review of topical high-concentration L-menthol as a translational model of cold allodynia and hyperalgesia. Eur J Pain. 2014;18(3):315-325.

177. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Int J Mol Sci. 2018;19(8):2164. Published 2018 Jul 24.

178. Benbow T, Cairns BE. Dysregulation of the peripheral glutamatergic system: A key player in migraine pathogenesis? Cephalalgia. 2021;41(11-12):1249-1261.

179. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiol Rev. 2012;92(4):1699-1775.

180. Choi SI, Hwang SW. Depolarizing Effectors of Bradykinin Signaling in Nociceptor Excitation in Pain Perception. Biomol Ther (Seoul). 2018;26(3):255-267.

181. Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. Front Pharmacol. 2017; 8:661. Published 2017 Sep 25.

182. Kuan YH, Shyu BC. Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome. Mol Brain. 2016;9(1):58. Published 2016 May 26.

183. Tsuda M, Inoue K. Neuron-microglia interaction by purinergic signaling in neuropathic pain following neurodegeneration. Neuropharmacology. 2016; 104:76-81.

184. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. Mol Neurobiol. 2007;35(3):224-35.

185. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron 2006; 52:77-92.

186. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganizastion in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by A_afferents. J Neurosci 2000;20(4):538-1549.

187. Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L, Viktrup L, Tive L. Nerve Growth Factor Signaling and Its Contribution to Pain. J Pain Res. 2020; 13:1223-1241

188. Schou WS, Ashina S, Âmin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. J Headache Pain. 2017;18(1):34.

189. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain. 2017;158(4):543-559.

190. Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity. Cell Tissue Res. 2019;375(1):227-241.

191. Jha MK, Song GJ, Lee MG, et al. Metabolic Connection of Inflammatory Pain: Pivotal Role of a Pyruvate Dehydrogenase Kinase-Pyruvate Dehydrogenase-Lactic Acid Axis. J Neurosci. 2015;35(42):14353-14369.

192. Emery, E. C., and Ernfors, P. (2018). “Dorsal root ganglion neuron types and their functional specialization,” in The Oxford Handbook of the Neurobiology of Pain, ed. J. N. Wood (Oxford: Oxford University Press), 1–30.

193. Rexed B (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol 96: 415-495.

194. Gardner EP, Martin JH, Jessell TM. The Bodily Senses,Pain, Principles of Neural Science, Fifth Edition. McGraw Hill; 2014. P:449

195. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. Wall & Melzack's textbook of pain: expert consult-online and print. Elsevier Health Sciences; 2013.

196. Deberry JJ, Randich A, Ness JT. Substrates of Spinal Cord Nociceptive Processing, Bonica's management of pain. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; Sayfa:305-345

197. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Brain Res. 2004;1000(1-2):40-56.

198. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. Neuron. 2014;82(3):522-536.

199. Merighi A. The histology, physiology, neurochemistry and circuitry of the substantia gelatinosa Rolandi (lamina II) in mammalian spinal cord. Prog Neurobiol. 2018; 169:91-134.

200. Benarroch EE. Dorsal horn circuitry. Neurology. 2016; 86:1060–9.

201. Dafny N. Chapter 3: Anatomy of the Spinal Cord, Neuroscience Online, an Open-Access Neuroscience Electronic Textbook, https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s2/chapter03.html

202. Dostrovsky JO, Craig ADB. Ascending Projection Systems Walland Melzack's Textbook Of Pain p:182-197

203. Standring S, FitzGerald MJ. Neuroanatomy. In: Standring S eds. Gray's Anatomy. 39th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.227- 418

204. Napadow V, Sclocco R, Henderson LA. Brainstem neuroimaging of nociception and pain circuitries. Pain Rep. 2019;4(4): e745. Published 2019 Aug 7.

205. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. Neurology. 2008;71(3):217-221.

206. Millan MJ (2002). Descending control of pain. Prog Neurobiol 66: 355-474.

207. Melzac R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR (ed). Skin senses. New York: Springfield, IL., 1968: 423-35

208. Cross SA. Pathophysiology of pain. Mayo Clin Proc. 1994;69(4):375-383.

209. Ab Aziz CB, Ahmad AH. The role of the thalamus in modulating pain. Malays J Med Sci. 2006;13(2):11-18.

210. Yen CT, Lu PL. Thalamus and pain. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2013;51(2):73-80.

211. Kuner R, Kuner T. Cellular Circuits in the Brain and Their Modulation in Acute and Chronic Pain. Physiol Rev. 2021;101(1):213-258.

212. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. Mol Neurobiol. 2019;56(2):1137-1166.

213. Xie YF, Huo FQ, Tang JS. Cerebral cortex modulation of pain. Acta Pharmacol Sin. 2009;30(1):31-41.

214. Tan LL, Kuner R. Neocortical circuits in pain and pain relief. Nat Rev Neurosci. 2021;22(8):458-471.

215. Hauck M, Lorenz J. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception, Bonica's management of pain. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; Sayfa:377-415

216. Vanderah, T. W., Gould, D. J., & Nolte, J. (2021). Cerebral Cortex, Nolte's The human brain: an introduction to its functional anatomy. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier. P:553-555

217. Heinricher MM, and Cleary DR (2017). Anatomy and Physiology of Pain, Youmans & Winn neurological surgery: Volume 2 Sections IV P:596-597

218. Treede RD, Apkarian AV (2008). Nociceptive Processing in the Cerebral Cortex, The senses: A comprehensive reference. Amsterdam: Elsevier.P:673-676

219. Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature, 306(5944), 686-688.

220. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. JAppl Biobehav Res. (2018) 23:e12137.

221. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009;10(9):895-926.

222. Bourke JH, Wodehouse T, Clark LV, et al. Central sensitisation in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia; a case control study. J Psychosom Res. 2021; 150:110624.

223. Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, Pietropaoli D, Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: A Pathogenetic Hypothesis. Pain Res Manag. 2017; 2017:5957076.

224. de Tommaso M, Sciruicchio V. Migraine and Central Sensitization: Clinical Features, Main Comorbidities and Therapeutic Perspectives. Curr Rheumatol Rev. 2016;12(2):113-126.

225. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-508.

226. Stiasny-Kolster K, Pfau DB, Oertel WH, Treede RD, Magerl W. Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome. Pain. 2013;154(8):1457-1463.

227. Payne LA, Seidman LC, Sim MS, Rapkin AJ, Naliboff BD, Zeltzer LK. Experimental evaluation of central pain processes in young women with primary dysmenorrhea. Pain. 2019;160(6):1421-1430.

228. Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(2):202-210.

229. Price DD, Zhou Q, Moshiree B, Robinson ME, Verne GN. Peripheral and central contributions to hyperalgesia in irritable bowel syndrome. J Pain. 2006; 7:529–535

230. Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):146-166.

231. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, et al. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. Cephalalgia. 2007;27(5):383–93.

232. McKernan LC, Johnson BN, Crofford LJ, Lumley MA, Bruehl S, Cheavens JS. Posttraumatic Stress Symptoms Mediate the Effects of Trauma Exposure on Clinical Indicators of Central Sensitization in Patients With Chronic Pain. Clin J Pain. 2019;35(5):385-393.

233. Ohashi Y, Fukushima K, Inoue G, et al. Central sensitization inventory scores correlate with pain at rest in patients with hip osteoarthritis: a retrospective study. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):595. Published 2020 Sep 5.

234. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2012;41(4):556-567.

235. Klyne DM, Moseley GL, Sterling M, Barbe MF, Hodges PW. Are Signs of Central Sensitization in Acute Low Back Pain a Precursor to Poor Outcome? J Pain. 2019;20(8):994-1009.

236. Reimer M, Rempe T, Diedrichs C, Baron R, Gierthmühlen J. Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome. PLoS One. 2016;11(5): e0154553. Published 2016 May 5.

237. Mares J, Rokyta R. Algesthesia after epileptic seizure. Physiological Research. 2009;58(2):279.

238. Smart K M, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. (2012). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (±leg) pain. Manual Therapy, 17(4), 336-344

239. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Gatchel RJ. (2012). The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. Pain Practice, 12(4), 276-285

240. Neblett R, Cohen H, Choi Y, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. J Pain. 2013;14(5):438-445.

241. Düzce, E. Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik&Güvenilirliği, in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2017, Trakya Üniversitesi.

242. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. Pain. 2009;146(1–2):65–74.

243. Ruscheweyh R, Verneuer B, Dany K, Marziniak M, Wolowski A, Çolak-Ekici R ve ark. Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in chronic pain patients. Pain. 2012;153(6):1210–8.

244. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. Musculoskelet Sci Pract. 2018; 36:61–7.

245. Van Boekel RLM, Timmerman H, Bronkhorst EM, Ruscheweyh R, Vissers KCP, Steegers MAH. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in Dutch Healthy Volunteers. Pain Res Manag. 2020; 2020:1050935. Published 2020 Jul 23.

246. Valeberg BT, Pedersen LM, Girotto V, Christensen VL, Stubhaug A. Validation of the Norwegian Pain Sensitivity Questionnaire. J Pain Res. 2017; 10:1137-1142

247. Ibancos-Losada MDR, Osuna-Pérez MC, Cortés-Pérez I, Montoro-Cárdenas D, Díaz-Fernández Á. Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ-S). J Clin Med. 2021;11(1):151. Published 2021 Dec 28.

248. Inal FY, Gul K, Yilmaz Camgoz Y, Daskaya H, Kocoglu H. Validation of the Turkish version of the Pain Sensitivity Questionnaire in patients with chronic pain. J Int Med Res. 2021;49(12):3000605211060158.

249. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values [published correction appears in Pain. 2006 Nov;125(1-2):197]. Pain. 2006;123(3):231-243.

250. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. Quantitative sensorische Testung (QST). Schmerz. 2021;35(Suppl 3):153-160.

251. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. Expert Rev Neurother. 2012;12(5):577-585.

252. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003;60(6):898-904.

253. Kanner R. Definitions, Pain Management Secrets. 2009 p:10

254. Fang, W. C., Chou, K. M., Sun, C. Y., Lee, C. C., Wu, I. W., Chen, Y. C., & Pan, H. C. (2020). Thermal Perception Abnormalities Can Predict Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Kidney and Blood Pressure Research, 45(6), 926-938.

255. Mano H, Yoshida W, Shibata K, et al. Thermosensory Perceptual Learning Is Associated with Structural Brain Changes in Parietal-Opercular (SII) Cortex. J Neurosci. 2017;37(39):9380-9388.

256. Atherton DD, Facer P, Roberts KM, et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. BMC Neurol. 2007; 7:21. Published 2007 Aug 3. doi:10.1186/1471-2377-7-21

257. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):655-658.

258. Gopalakrishnan R, Machado AG, Burgess RC, Mosher JC. The use of contact heat evoked potential stimulator (CHEPS) in magnetoencephalography for pain research. J Neurosci Methods. 2013;220(1):55-63.

259. https://www.medoc-web.com/pathway-model-ats

260. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? Ann Rheum Dis 2015; 74:682-688.

261. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. Pain 1999; 82:141-S147.

262. Neogi T, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of joint inflammation with pain sensitization in knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. Arthritis Rheumatol 2016; 68:654-661.

263. Kenshalo D, Bergen D. A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species. J Applied Physiol 1975; 39:1038-1040.

264. Yarnitksy D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli J. (1995). Heat pain thresholds: normative data and repeatability. Pain, 60(3), 329-332

265. VerdugoR, Ochoa JL, Quantitative somatosensory test. A key method for functional evaluation odf small caliber afferent channels. Brain 1992; 115: 893-913

266. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. Eur J Pain, 2006; 10:77-88. 91.

267. Suokas AK, Walsh DA McWilliams DF, Condon L, Moreton B, Wylde V, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage, 2012; 20(10):1075-85.

268. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified pain DETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. (2013) 21:1236–42.

269. Cardoso JS, Riley JL III, Glover T, Sibille KT, Bartley EJ, Goodin BR, et al. Experimental pain phenotyping in community-dwelling individuals with knee osteoarthritis. Pain. (2016) 157:2104–14.

270. Wright A, Moss P, Sloan K, Beaver RJ, Pedersen JB, Vehof G. et al. Abnormal quantitative sensory testing is associated with persistent pain one year after TKA. Clin Orthop Relat Res. (2015) 473:246–54.

271. Clauw DJ, Williams D, Lauerman W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson AL, et al. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. Spine. (1999) 24:2035–41

272. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. Arthritis Rheum. (2004) 50:613–23.

273. Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Pain sensitivity and autonomic factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. J Pain. (2013) 14:T63–74 e61-66.

274. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C, et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study–the OPPERA study. J Pain. (2011) 12:T4–11.e112.

275. Ziegler D, Mayer P, Wiefels K, Gries FA. Assessment of small and large fiber function in long term type-1 (insulin dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. Pain. 1988a; 34: 1–10.

276. Ziegler D, Mayer P, Gries FA. Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type-1 diabetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1988b; 1420–1424.

277. Navarro X, Kennedy WR. Evaluation of thermal and pain sensitivity in type 1 diabetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1991; 54: 60–64.

278. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, et al. Small fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. Ann Neurol. 1998; 44: 47–59.

279. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. Brain. 1996; 119: 347–354.

280. Petersen KL, Fields HL, Brennum J, Sandroni P, Rowbotham MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post herpetic neuralgia. Pain. 2000; 88: 125–133

281. Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. Pain. 1992; 49: 163–173.

282. Yosipovitch G, Yarnitsky D, Mermelstein V, l. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. Muscle Nerve 1995; 18:768-71.

283. Guy RJ, Clark CA, Malcolm PN. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. Diabetologia. 1985; 28: 131–137

284. Masson EA, Veves A, Fernando DJS, Boulton AJM. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes melitus. Diabetologia. 1989; 32: 724–728.

285. Dahlin LB, Elqzyri T, Löndahl M, Ekman L, Lindholm E. Improved metabolic control using glucose monitoring systems leads to improvement in vibration perception thresholds in type 1 diabetes patients. Acta Diabetol 2019

286. Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, Uetake H, Tavakoli M. Improvement in neuropathy outcomes with normalizing HbA1c in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42(1):110–8.

287. Ekman L, Lindholm E, Brogren E, Dahlin LB. Normative values of the vibration perception thresholds at finger pulps and metatarsal heads in healthy adults. PLoS One. 2021;16(4): e0249461. Published 2021 Apr 6.

288. Tack CJ, Netten PM, Scheepers MH, et al. Comparison of clinical examination, current and vibratory perception threshold in diabetic polyneuropathy. Netherlands J Med. 1994; 44: 41–49.

289. Holland NR, Stocks A, Hauer P, et al. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. Neurology. 1997; 1998: 708–711

290. Nielson VK. The peripheral nerve in chronic renal failure IV: An analysis of the vibratory perception threshold. Acta Med Scand. 1972; 191: 287–296.

291. La Touche, R., et al., Evidence for Central Sensitization in Patients with Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Pain Pract, 2018. 18(3): p. 388-409.

292. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011; 152:2-15

293. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 1998;392:394-397.

294. Laird J, De La Rubia PG, Cervero F. Excitability changes of somatic and viscero-somatic nociceptive reflexes in the decerebrate-spinal rabbit: role of NMDA receptors. J Physiol 1995; 489:545- 555.

295. Li J, Simone DA Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. Pain 1999; 79:75-82.

296. Magerl W, Wilk SH, Treede R-D. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. Pain 1998; 74:257-268.

297. Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. J Neurosci 1986; 6:1433-1442.

298. Allison C, Korey L, John Z S. A novel computational technique for the quantification of temporal summation in healthy individuals. Musculoskelet Sci Pract. 2021; 54:102400.

299. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. Nat Rev Neurol. 2013;9(10):572-582.

300. Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. J Pain. 2007;8(11):893-901.

301. Middlebrook N, Heneghan NR, Evans DW, Rushton A, Falla D. Reliability of temporal summation, thermal and pressure pain thresholds in a healthy cohort and musculoskeletal trauma population. PLoS One. 2020;15(5): e0233521. Published 2020 May 29.

302. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, So¨rensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L (2000) Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. Pain 85(3):483–491

303. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS (1996) The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 67(1):69–77

304. Kong JT, Johnson KA, Balise RR, Mackey S. Test-retest reliability of thermal temporal summation using an individualized protocol. J Pain. 2013;14(1):79-88.

305. Nie H, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L (2009) Spatial and temporal summation of pain evoked by mechanical pressure stimulation. Eur J Pain 13(6):592–599

306. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup SH, Bak P (1994) Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 68:266–273

307. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, Jensen TS (1997b) Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. Muscle Nerve 20 (10):1311–1313

308. Drewes AM, Petersen P, Qvist P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L (1999) An experimental pain model based on electric stimulations of the colon mucosa. Scand J Gastroenterol 34(8):765–771

309. Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. Handb Exp Pharmacol. 2015; 227:79-102

310. Arendt-Nielsen L. (2007) Evaluation of Pain in Humans. In: Schmidt R., Willis W. (eds) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin, Heidelberg.

311. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. Arthritis Rheum 2013; 65:363-372.

312. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. Pain 2012; 153:1193-1198.

313. Attal N, Baron R, Bouhassira D, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. Pain 2013; 154:1807-1819.

314. Anderson RJ, Craggs JG, Bialosky JE, et al. Temporal summation of second pain: variability in responses to a fixed protocol. Eur J Pain. 2013;17(1):67-74.

315. Eckert NR, Vierck CJ, Simon CB, et al. Methodological Considerations for the Temporal Summation of Second Pain. J Pain. 2017;18(12):1488-1495.

316. Staud R, Weyl EE, Riley JL, 3rd, Fillingim RB. Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. PLoS One 2014;9:e89086.

317. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. Pain. (2010) 149:573–81.

318. Carlesso LC, Segal NA, Frey-Law L, Zhang Y, Na L, Nevitt M, et al. Pain susceptibility phenotypes in those free of knee pain with or at risk of knee osteoarthritis: The multicenter osteoarthritis study. Arthritis Rheumatol. (2019) 71:542–9.

319. Petersen KK, Olesen AE, Simonsen O, Arendt-Nielsen L. Mechanistic pain profiling as a tool to predict the efficacy of 3-week nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus paracetamol in patients with painful knee osteoarthritis. Pain. (2019) 160:486–92.

320. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23(5):611-615.

321. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. Eur J Pain. 2015;19(6):805-806.

322. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. J Physiol. 2017;595(13):4159-4166.

323. Damien J, Colloca L, Bellei-Rodriguez CÉ, Marchand S. Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. Int Rev Neurobiol. 2018; 139:255-296.

324. Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation-A comprehensive review. Neurophysiol Clin. 2021;51(3):197-208.

325. Millan, M.J. Descending control of pain. Prog. Neurobiol. 2002, 66, 355–474. [CrossRef]

326. Nir, R.-R.; Yarnitsky, D.; Honigman, L.; Granot, M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. Pain 2012, 153, 170–176.

327. Berna C, Leknes S, Ahmad AH, Mhuircheartaigh RN, Goodwin GM, Tracey I. Opioid-Independent and Opioid-Mediated Modes of Pain Modulation. J Neurosci. 2018;38(42):9047-9058.

328. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. Pain. 2013;154(8):1377-1382.

329. Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, Marchand S. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. Pain. 2014;155(6):1064-1069.

330. Kennedy, D.L., et al., Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. Pain, 2016. 157(11): p. 2410-2419.

331. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. Pain. 2008;138(1):22-28.

332. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. Pain. 2014;155(4):663-665.

333. Fernandes C, Pidal-Miranda M, Samartin-Veiga N, Carrillo-de-la-Peña MT. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. Pain. 2019;160(12):2679-2690.

334. Ibancos-Losada MDR, Osuna-Pérez MC, Castellote-Caballero MY, Díaz-Fernández Á. Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population. Brain Sci. 2020;10(9):599. Published 2020 Aug 30.

335. Granovsky Y, Yarnitsky D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. Rambam Maimonides Med J. 2013;4(4): e0024. Published 2013 Oct 29.

336. Reynolds, W.S., et al., Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? Nat Rev Urol, 2016. 13(8): p. 481-91.

337. Pinto, R., et al., Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Eur Urol, 2010. 58(3): p. 360-5.

338. Deitos, A., et al., Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. Clin J Pain, 2015. 31(11): p. 959-67.

339. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. Curr Rheumatol Rev. 2016;12(1):55-87.

340. Seifert F, Maihofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. Current opinion in anaesthesiology. 2011;24(5):515-23.

341. Tracey I. Imaging pain. Br J Anaesth. 2008;101(1):32-39.

342. Yıldız N, Altundere B[a], Yıldız S. Nöropatik Ağrının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2010;3(4):45-53

343. Tunalı G. Soma Tasensariyel Uyarılmış Potansiyeller. J. Exp. Clin. Med. 2009; 9(3-4): -.

344. Savrun F. Ağrıda Nörofizyolojik Yöntemlerin Yeri. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2017;10(4):339-46

345. Acar Özen N. P., Ünal Çevik I. Santral Sensitizasyon-Tanı Yöntemleri. Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2017;10(3):247-51

346. http://www.itfnoroloji.org/otonom/otonom.htm

347. Dıvanlıoğlu D. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Endikasyonlar, Teknik ve Komplikasyonlar, Türk Nöroşirürji Dergisi 2021;31(3):379-390

348. Beck A.T, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory. Arch Gen Psychiatry 1961;4(6):561-71.

349. Hisli, N, (1988). Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği üzerine bir çalışma. Türk Psikoloji Dergisi, 6, 118-126.

350. Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. Türk Psikoloji Dergisi, 7, 3-13.

351. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121-1123.

352. Gencay-Can, A. and S.S. Can, Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int, 2012. 32(1): p. 27-31.

353. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.

354. Ağargün MY, K.H., Anlar Ö, Pittsburgh Uyku Kalitesi Endeksinin geçerliği ve güvenirliği. Türk Psikiyatri Derg, 1966. 7: p. 107-115.

355. Kuppens K, Hans G, Roussel N, et al. Sensory processing and central pain modulation in patients with chronic shoulder pain: A case-control study. Scand J Med Sci Sports. 2018;28(3):1183-1192.

356. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. Rheumatology (Oxford). 2012;51(3):535-543.

357. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):655-658.

358. Persson AL, Brogårdh C, Sjölund BH. Tender or not tender: test-retest repeatability of pressure pain thresholds in the trapezius and deltoid muscles of healthy women. J Rehabil Med. 2004;36(1):17-27.

359. Cathcart S, Winefield AH, Rolan P, Lushington K. Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. Pain Res Manag. 2009;14(6):433-438.

360. Rathleff MS, Rathleff CR, Stephenson A, et al. Adults with patellofemoral pain do not exhibit manifestations of peripheral and central sensitization when compared to healthy pain-free age and sex matched controls- An assessor blinded cross-sectional study. PLoS One. 2017;12(12):e0188930. Published 2017 Dec 8.

361. Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. J Pain. 2005;6(6):348-355.

362. O'Leary H, Smart KM, Moloney NA, Blake C, Doody CM. Pain sensitization associated with nonresponse after physiotherapy in people with knee osteoarthritis. Pain. 2018;159(9):1877-1886. 32

363. Skovbjerg S, Jørgensen T, Arendt-Nielsen L, Ebstrup JF, Carstensen T, Graven-Nielsen T. Conditioned Pain Modulation and Pressure Pain Sensitivity in the Adult Danish General Population: The DanFunD Study. J Pain. 2017;18(3):274-284.

364. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. Future Neurol. 2009;4(5):663-668.

365. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2016;12(2):106-116.

366. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. Epilepsia. 2011;52(2):308-315.

367. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. Epilepsia. 2012;53(8):1282-1293.

368. Sirven JI. Management of Epilepsy Comorbidities. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(1 Epilepsy):191-203.

369. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives [published correction appears in Lancet Neurol. 2016 Jan;15(1):28]. Lancet Neurol. 2016;15(1):106-115.26

370. Pavone F, Castellano C, Oliverio A. Strain-dependent effects of shock-induced release of opioids: dissociation between analgesia and behavioral seizures. Brain Res. 1986;366(1-2):326-8.

371. Rasker JJ, Wolfe F, Klaver-Krol EG, Zwarts MJ, Ten Klooster PM. The relation of fibromyalgia and fibromyalgia symptoms to self-reported seizures. PLoS One. 2021;16(2): e0246051. Published 2021 Feb 4.

372. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. Current pain and headache reports. 2010;14(4):276-83.

373. Duko B, Ayalew M, Toma A. The epidemiology of headaches among patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2020;21(1):3. Published 2020 Jan 10.

374. Mameniškienė R, Karmonaitė I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. Seizure. 2016; 41:120-126.

375. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. Epileptic disorders. 2010;12(1):22-37.

376. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology. 1994;44(11):2105-.

377. Andermann F, Lugaresi E. Migraine and epilepsy. Andermann E AF, editor. Boston:Butterworth-Heinemann; 1987.

378. Velioglu S, Boz C, Özmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. Cephalalgia. 2005;25(7):528-35.

379. Velioglu S, Özmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. Cephalalgia. 1999;19(9):797-801.

380. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. Epilepsia. 2009;50(11):2428-33.

381. Marks DA Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. Neurology. 1993;43(12):2476-83.

382. Stovner, L.J., Andree, C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 11, 289–299 (2010).

383. Keezer M, Bauer P, Ferrari M, Sander J. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta---analysis. European Journal of Neurology. 2015;22(7):1038-47.

384. Govers WR.Clinical Lectures on the borderland of epilepsy.III.-Migraine.Brit Med J 1906;2(2397):1617-1622.

385. Anderman F (1987). Clinical features of migraine–epilepsy syndrome. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. Migraine and epilepsy. Boston: Butterworth, 20-89.

386. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. Seizure. 2011;20(4):271-275.

387. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology. 1994;44(11):2105-2110.

388. T. Harnod, Y.-C. Wang, C.-H. Kao, High risk of developing subsequent epilepsy in young adults with migraine: a nationwide population-based cohort study in Taiwan, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 108, Issue 6, June 2015, Pages 449–455

389. Mameniškienė R, Karmonaitė I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. Seizure. 2016; 41:120-126.

390. Silberstein SD, Lipton RB, Haut S. Migraine. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 2733–43.

391. Papavasiliou AS, Bregianni M, Nikaina I, Kotsalis C, Paraskevoulakos E, Bazigou H. Pediatric Headache and Epilepsy Comorbidity in the Pragmatic Clinical Setting. Neuropediatrics. 2016;47(2):107-111.

392. Schankin, C.J., Rémi, J., Klaus, I., Petra Sostak, P., Reinisch, V.M, Noachtar, S., ve ark. (2011). Headache in juvenile myoclonic epilepsy. J Headache Pain,12: 227-233.

393. Dedei Daryan, M., Güveli, B.T., Baslo, S.A., Mulhan, K., Sarı, H., Balçık, Z.E. ve ark. (2018). Prevalence and clinical characteristics of headache in juvenile myoclonic epilepsy: experience from a tertiary epilepsy center. Neurol Sci.,39: 519-525.

394. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. J Headache Pain. 2010;11(3):235-240.

395. Jabbehdari S, Hesami O, Chavoshnejad M. Prevalence of migraine headache in epileptic patients. Acta Med Iran 2015;53(6):373–5

396. Velioğlu SK, Boz C, Ozmenog˘lu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. Cephalalgia 2005;25(7):528–35.

397. Costa, C., Sarchielli, P., Romoli, M., Caproni, S., & Calabresi, P. (2019). Epilepsy, headache, and chronic pain. The Comorbidities of Epilepsy, 187–205 p:189

398. Freitas A, Jaquin E, Michoud A, Vaccaril S. Pain in the arteriosclerotic patient. Soins; la revue de référence infirmière. 2005(696):51.

399. Szucs A, Horvath A, Rasonyi G, Fabo D, Szabo G, Sakovics A, et al. Ictal analgesia in temporal lobe epilepsy- The mechanism of seizure-related burns. Medical hypotheses. 2015;85(2):173-7.

400. de Freitas RL, de Oliveira RC, de Carvalho AD, Felippotti TT, Bassi GS, Elias-Filho DH, et al. Role of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors in an experimental model of epilepsy-induced analgesia. Pharmacol Biochem Behav. 2004;79(2):367-76.

401. Coimbra N, Freitas R, Savoldi M, Castro-Souza C, Segato E, Kishi R, et al. Opioid neurotransmission in the post-ictal analgesia: Involvement of μ 1-opioid receptor. Brain research. 2001;903(1):216-21.

402. Coimbra NC, Castro-Souza C, Segato EN, Nora JE, Herrero CF, Tedeschi-Filho W, Garcia-Cairasco N (2001). Post-ictal analgesia: involvement of opioid, serotoninergic and cholinergic mechanisms. Brain Res 888: 314-320.

403. Guieu R, Mesdjian E, Roger J, Dano P, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1992;12(1):57-61.

404. Scholz J, Vieregge P, Moser A. Central pain as a manifestation of partial epileptic seizures. Pain. 1999;80(1-2):445-450.

405. Homayoun H, Dehpour AR (2004). Differential contribution of cholecystokinin receptors to stressinduced modulation of seizure and nociception thresholds in mice. Pharmacol Biochem Behav 78:209-215.

406. Freitas RL,Ferreira CM, Ribeiro SJ, Carvalho AD, Elias-Filho DH, GarciaCairasco N, Coimbra NC (2005). Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study. Exp Neurol 191: 225-242

407. Velioglu SK, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A. Does pain sensitivity increase during ictal period? Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. Epilepsy Behav. 2018; 87:14-17.

408. Velioglu SK, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A. Epilepsy may cause increased pain sensitivity: Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. Epilepsy Behav. 2017; 75:146-150.

409. De Caro C, Di Cesare Mannelli L, Branca JJV, et al. Pain Modulation in WAG/Rij Epileptic Rats (A Genetic Model of Absence Epilepsy): Effects of Biological and Pharmacological Histone Deacetylase Inhibitors. Front Pharmacol. 2020; 11:549191. Published 2020 Dec 3

410. Huang Y, Xiao H, Qin X, Nong Y, Zou D, Wu Y. The genetic relationship between epilepsy and hemiplegic migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017; 13:1175-1179. Published 2017 Apr 24.

411. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. Biol Rev Camp Philos Soc 2006;81: 457-81.

412. Costa C, Tozzi A, Rainero I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. J Headache Pain. 2013;14(1):62. Published 2013 Jul 23.

413. Lashley, KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. Arch Neurol Psychiatry 1941; 42: 259–64.

414. Leão, AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 391–6.

415. Grafstein, 1956 (Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. J Neurophysiol 1956; 19: 154–171)

416. Scemes E, Giaume C. Astrocyte calcium waves. Glia 2006; 54:716-25.

417. Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C. Perspectives on spreading depression. Brain Res Rev 2000; 32:215-34.

418. Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M, et al. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(46):18985-18990.

419. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression- new insights and persistent questions. Cephalalgia 2009; 29:1115-24.

420. Colonna DM, Meng W, Deal DD, Busija DW. Calcitonin gene-relatedpeptide promotes cerebrovascular dilation during cortical spreading depression in rabbits. Am J Physiol 1994; 266:H1095-102.

421. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. Brain Res 1994; 637:204-10.

422. Gürsoy-Özdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest 2004;113:1447-55.

423. Luıjtelaar, GV, Sıtnıkova, E. From Generalized to Focal Absence Seizures, Journal of the Turkish Chapter of ILAE, 2004 10(2):112

424. de Freitas RL, Bolognesi LI, Twardowschy A, Corrêa FM, Sibson NR, Coimbra NC. Neuroanatomical and neuropharmacological approaches to postictal antinociception-related prosencephalic neurons: the role of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors. Brain Behav. 2013;3(3):286-301.

425. Dickenson AH, Le Bars D, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on trigeminal nucleus caudalis neurones in the rat. Brain Res. 1980;200(2):293-305.

426. Maclachlan LR, Collins NJ, Matthews MLG, Hodges PW, Vicenzino B. The psychological features of patellofemoral pain: a systematic review. Br J Sports Med. 2017;51(9):732-742.

427. Boccard SG, Pereira EA, Aziz TZ. Deep brain stimulation for chronic pain. J Clin Neurosci. 2015;22(10):1537-1543.

428. Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Complex Regional Pain Syndrome Revived by Epileptic Seizure Then Disappeared Soon during Treatment with Regional Intravenous Nerve Blockade: A Case Report. Anesthesiol Res Pract. 2011; 2011:494975.

429. Kim W, Kim D, Lee H, Kim DW. Recovery from Complex Regional Pain Syndrome after Super Refractory Status Epilepticus Epilia: Epilepsy Commu. 2019;1(1):38-40.

430. Garcez D, Marques J, Fernandes M, Foreid JP. Paroxysmal pain as the only presentation of focal epilepsy. Clin Case Rep. 2020;8(10):1971-1973. Published 2020 Jul 20.

431. Heo K, Kim KM, Han SM, Cho KH, Chu MK. Nasal pain as an aura: Amygdala origin? Seizure. 2020; 83:13-16.

432. Mpondo BCT, Mwasada G, Nyundo AA. Abdominal epilepsy, an uncommon cause of chronic andrecurrent abdominal ap in: a case report. Clin case rep.2016;4:117-19.

433. Cerminara C, Malhany N.El, Roberto D, Curatolo P.Focal epilepsy with ictal abdominal pain: a case report. Ital J Pediatr. 2013; 39: 76-80

434. Beck AT, R. A.Steer, and M. G.Carbin, Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev, 1988. 8: p. 77–100.

435. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. Epilepsia 2007;48(12):2336–44

436. Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J Jr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. Arch Neurol 1994;51(2):155–63.

437. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(5):601–4.

438. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. Epilepsia. (2009) 50:1051–8.

439. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology. (2013) 80:590–9.

440. Forthoffer N, Tarrada A, Brissart H, Maillard L, Hingray C. Anxiety and Depression in Newly Diagnosed Epilepsy: A Matter of Psychological History? Front Neurol. 2021; 12:744377. Published 2021 Oct 5.

441. Jansen C, Francomme L, Vignal J-P, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: prevalence and influence of the localization of the epilepsy. Epilepsy Behav. (2019) 94:288–96

442. Tolchin B, Hirsch LJ, LaFrance WC Jr. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. Psychiatr Clin North Am. 2020;43(2):275-290.

443. Adams LM, Turk DC. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):96-108.

444. Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H., et al. (2008). Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. Pain, 140, 332-343.

445. Pollard, L. C., Ibrahim, F., Choy, E. H., & Scott, D. L. (2012). Pain thresholds in rheumatoid arthritis: The effect of tender point counts and disease duration. Journal of Rheumatology, 39, 28-31.

446. Tietjen, G. E., Brandes, J. L., Peterlin, B. L., et al. (2009). Allodynia in migraine: Association with comorbid pain conditions. Headache, 49, 1333-1344.

447. Maletic, V. & Raison, C. L. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia, and neuropathic pain. Frontiers in Bioscience, 14, 5291-5338.

8.EKLER

1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Adı: Epilepsi Hastalarında Ağrı Hassasiyetinin Değerlendirilmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Çalışma bir araştırma mıdır?

Çalışma bir araştırmadır.

Araştırmanın amacı nedir?

Bu çalışmada epilepsi hastalığı olan kişilerde ağrı hassasiyeti araştırılacaktır.

Araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir?

Araştırmada tedavi uygulanmayacaktır.

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü nedir?

Katılma koşullarını karşılayan ve onamı alınan hastalara DR. AYŞE GÜL KARAMAN tarafından algometre cihazı kullanılarak seçilen vücut bölgelerine basınç uygulanacaktır. Basınç hissinin ağrı duyumuna dönüştüğü anda işlem sonlandırılacaktır. Bu hastanın dur demesi veya verilen butona basmaları ile sağlanacaktır. Bu şekilde basınç ağrı eşiği değerlendirilecektir. 2 dakika sonra 10 kere 1 saniye aralıklarla tekrarlanan uyarılar verilecek ve takiben aktif kullanılmayan

el 4 ° C sıcaklıktaki suya 60 saniye süre ile batırılarak diğer elden basınç verilmesi tekrarlanacaktır. Bu şekilde basınç ağrı eşiği, temporal sumasyon ve koşullandırılmış ağrı modülasyonu değerlendirilecektir.

Gönüllünün sorumlulukları nelerdir?

Sorumluluğu yoktur.

Araştırmanın deneysel kısımları nelerdir?

Bu çalışma KTÜ Nöroloji bölümüne başvurmuş ve çalışmaya katılım konusunda onam vermiş olan poliklinik ve servis hastalarında belirlenen ağrı paradigmalarının bilgisayarlı algometre, CPM çalışmasında buz küveti ve sıcaklık takibi için termometre kullanılarak değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar nelerdir?

Bu proje herhangi tıbbi bir risk içermemektedir. Katılımcılara özellikle, testin bir eşik değeri tespit etmek olduğu ve bir tolerans ölçüsü olmadığı için ağrıya katlanmaya çalışmamaları talimatı verilmektedir

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek midir?

Araştırma sürecinde sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri nelerdir?

Gönüllüye araştırma sırasında herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

Gönüllüye verilecek tazminat veya sağlanacak tedaviler nelerdir?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacaktır.

Hangi Koşullarda Araştırma Dışı Bırakılabilirim?

İstediğim zaman çalışmadan vazgeçebileceğim anlatıldı. Bu işlemler için benden hiçbir ücret talep edilmeyeceği ve hiçbir koşul altında toplanan bilgilerin bilimsel yayın dışında paylaşılmayacağı, büyük bir titizlikle gizli tutulacağı ve mahremiyetime saygı gösterileceği açıkça anlatıldı.

Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları nelerdir?

Sorumlu araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 04623775257 telefondan DR. AYŞE GÜL KARAMAN a başvurabilirsiniz.

Araştırmaya katılmayı kabul etmemem veya araştırmadan ayrılmam durumunda ne yapmam gerekir?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 2 yıldır.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir?

Proje maliyetinin elverdiği ölçüde gönüllü alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılmasının sakıncalı olduğu bilinen ilaçlar/besinler nelerdir?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

Çalışma kapsamındaki giderler karşılanacak mıdır?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmayı destekleyen kurum var mıdır?

Çalışma için BAP ve TÜBİTAK'a başvurulmuştur.

Katılmama ilişkin bilgiler konusunda gizlilik sağlanabilecek midir?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 (üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI&SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI		İMZASI
ADI&SOYADI		
TARİH		

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ (BÖLÜM A)

Ad Soyad..... Tarih.....

Lütfen en doğru cevabı her ifadenin sağında daire içine alınız

1) Uykudan uyandığımda yorgun ve dinlenmemiş hissediyorum	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
2) Kaslarımda katılık ve ağrı hissediyorum	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
3) Endişe ve kaygı ataklarım oluyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
4) Dişlerimi gıcırdatıyorum veya sıkıyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
5) İshal ve/veya kabızlık sorunlarım var.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
6) Günlük işlerimi yaparken yardıma ihtiyaç duyuyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
7) Parlak ışıklardan rahatsız oluyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
8) Bedensel bir iş yaptığımda çok kolay yoruluyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
9) Tüm vücudumda ağrı hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
10) Baş ağrılarım oluyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
11) Mesanemde rahatsızlık hissediyorum ve/veya idrar yaparken yanma oluyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
12) İyi uyuyamıyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
13) Konsantre olmakta (dikkatimi yoğunlaştırmakta) güçlük çekiyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
14)Kuruluk, kaşıntı veya döküntü gibi cilt problemlerim oluyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
15) Stres bedensel şikayetlerimi kötüleştiriyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
16) Üzgün ya da çökkün (depresif) hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
17) Enerjim düşüktür.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
18) Boyun ve omuzlarımda kas gerginliği hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
19) Çenemde ağrı hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
20) Parfüm gibi bazı kokular başımın dönmesine ve midemin bulanmasına neden oluyor.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
21) Sık sık idrara çıkıyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
22) Geceleri uyumak için yattığımda bacaklarımda rahatsızlık ve huzursuzluk hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
23) Bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çekiyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
24) Çocukluğumda travma geçirdim.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
25) Cinsel organlarım etrafında ağrı hissediyorum.	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ (BÖLÜM B)

Ad Soyad: .....

Tarih: .....

Daha önce bir doktor tarafından aşağıdaki hastalıklardan birinin tanısını aldınız mı?

Her tanı için sağdaki kutucuğu işaretleyin ve tanı yılını yazınız.

		Evet	Hayır	Tanı yılı
1	Huzursuz Bacak Sendromu			
2	Kronik Yorgunluk sendromu			
3	Fibromiyalji sendromu			
4	Temporomandibuler Eklem Bozukluğu			
5	Migren / Gerilim tipi başağrısı			
6	İritabl Barsak sendromu			
7	Multipl kimyasal duyarlılığı			
8	Boyun kamçı travması			
9	Anksiyete / panik atak			
10	Depresyon			

AĞRI DUYARLILIK ANKETİ

Bu anket kendinizi belli durumlarda hayal etmenizi gerektiren bir dizi soru içermektedir. Sonrasında bu durumların sizin için ağrılı olup olmadığına ve cevabınız evetse ne kadar ağrılı olduğuna karar vereceksiniz. 0 ağrı yoka karşılık gelsin; 1 ancak fark edilebilir ağrıya karşılık gelsin ve 10 hayal edebildiğiniz veya mümkün olduğunu düşündüğünüz en ciddi ağrıya karşılık gelsin. Lütfen ölçeği sizin için en doğru olan numaranın üzerine çarpı koyarak işaretleyin. Doğru veya yanlış cevaplar olmadığını aklınızdan çıkarmayın, sadece durumun sizin tarafınızdan bireysel değerlendirmesi geçerlidir. Lütfen hayl edilen durumun korku veya endişesinin ağrı değerlendirmenizi etkilemesine mümkün olduğunca izin vermeyin.

1.Dilinizi sıcak bir içecekle yaktığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

2.Kaslarınızın fiziksel aktivite sonucunda hafif ağrılı olduğunu hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

3.Parmağınızı çekmeceye sıkıştırdığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

4.Ilık suyla duş aldığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

5.Omuzlarınızda hafif güneş yanığı olduğunu hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

6.Bisikletten düşüp dizinizde sıyrık oluştuğunu hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

7.Yemek yerken yanlışlıkla dilinizi veya yanağınızı ısırdığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

8.Soğuk döşemeli bri zeminde çıplak ayakla yürüdüğünüzü hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

9.Parmağınızda küçük bir kesik olduğunu ve yaraya limon suyu temas ettiğini hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

10.Parmak ucunuza gül dikeni battığını hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

11.Çıplak ellerinizi birkaç dakikalığına kara soktuğunuzu veya ellerinizi bir süre karla temas ettirdiğinizi, mesela kar topu yapmak, hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

12.Normal el sıkan bir kişi ile tokalaştığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

13.Çok güçlü el sıkan bir kişi ile tokalaştığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

14.Sıcak bir tencereyi aynı derecede sıcak saplarından tutarak kaldırdığınızı hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

15.Sandalet giydiğinizi ve ağır botlar giyen bir kişinin ayağınıza bastığını hayal edin.

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

16.Dirseğinizi masanın kenarına çarptığınızı hayal edin (“dirseğin çarpınca karıncalanan yeri”)

0 —— 1 —— 2 —— 3 —— 4 —— 5 —— 6 —— 7 —— 8 —— 9 —— 10

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1
(0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2
(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3
(0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4
(0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5
(0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6
(0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7
(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8
(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9
(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10
(0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11
(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12
(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13
(0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14
(0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15
(0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16
(0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17
(0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18
(0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19
(0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20
(0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21
(0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Yorgunluk Şiddet Ölçeği

The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler

1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
3	Kolay yorulurum.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.	Hiç Katılmıyorum	0	1	2	3	4	5	6	7	Katılıyorum	☐

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu

Skor (ham toplam/9): _____

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____

2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?_____ dakika

3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____

4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat

5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Tuvalete gittiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
f	Aşırı derecedesıcaklık hissettiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
g	Kötü rüyalar gördünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
h	Ağrı duydunuz	❑0	❑1	❑2	❑3
i	Diğer nedenler	❑0	❑1	❑2	❑3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	❑0	❑1	❑2	❑3

6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

❑0 Çok iyi ❑1 Oldukça iyi ❑2 Oldukça kötü ❑3 Çok kötü

7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

❑0 Hiç problem oluşturmadı ❑2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
❑1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ❑3 Çok büyük bir problem oluşturdu

10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

❑0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ❑2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
❑1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ❑3 Partner aynı yatakta

11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	❑0	❑1	❑2	❑3