



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SPİNAL KORD YARALANMALI HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI İLE SERUM LİZOFOSFATİDİK
ASİT VE S100 BETA PROTEİN SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Arş. Grv. Dr. Selin SÖYLER

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan TOKTAŞ

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SPİNAL KORD YARALANMALI HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI İLE SERUM LİZOFOSFATİDİK
ASİT VE S100 BETA PROTEİN SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Selin SÖYLER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan TOKTAŞ

AFYONKARAHİSAR- 2019

T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Tez başlığı : SPİNAL KORD YARALANMALI HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI İLE SERUM LİZOFOSFATİDİK
ASİT VE S100 BETA PROTEİN SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tezi hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Selin SÖYLER

Tez Savunma Tarihi : 10.04.2019

Tez Kabul Tarihi : 10.04.2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hasan TOKTAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatıma YAMAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Üye

Doç. Dr. Hasan TOKTAŞ

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıç aŐamasından itibaren her konuda yardımlarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaŐan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hasan TOKTAŞ'a teŐekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ümit DÜNDAR, Dr. Öğr. Üyesi Selma EROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Hilal YEŐİL ve Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ hocalarıma saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıŐmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, aynı iŐ ortamını paylaŐtđđım çok sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hepsini içten sevdiğim ve güzel anılarla hatırlayacağım hemŐire, sekreter, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olan, bu zorlu dönemimde gösterdiğı özveri ve anlayıŐı ile bana güç veren sevgili eŐim Dr. Ali SÖYLER'e, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan çok sevdiğim aile üyelerim; annem Selma AKAY'a, babam Bayram AKAY'a ve abim Samet AKAY'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Arş. Grv. Dr. Selin SÖYLER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VI
KISALTMALAR	VII
EKLER ÇİZELGESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SPİNAL KORD YARALANMASI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.2. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nörolojik Değerlendirme.....	4
2.1.2.1. Duyusal Muayene.....	5
2.1.2.1.1. Hafif Dokunma Duyusunun Değerlendirilmesi.....	5
2.1.2.1.2. İğne Duyusunun Değerlendirilmesi.....	5
2.1.2.1.3. Derin Anal Basınç	6
2.1.2.2. Motor Muayene	6
2.1.2.2.1. İstemli Anal Kontraksiyon	6
2.1.2.3. ASIA Bozukluk Skalası (ABS).....	6
2.1.3. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Görülen Komplikasyonlar	7
2.2. SPİNAL KORD YARALANMASI SONRASI AĞRI.....	8
2.2.1. Spinal Kord Yaralanmasında Nosiseptif Ağrı	9
2.2.1.1. Kas-İskelet Sistemi Ağrıları	9
2.2.1.2. Visseral Ağrı	10
2.2.2. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı.....	10
2.2.2.1. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Sınıflandırması	11
2.3. AĞRI.....	12
2.3.1. Ağrının Nörofizyolojisi.....	12
2.3.1.1. Nosiseptörler	13
2.3.1.2. Spinal Kordun Dorsal Arka Boynuzuna Ağrının İletimi	15

2.3.1.3. Ağrının Spinal Korddan Çıkan Yolaklar ile Serebral Kortekse İletimi	16
2.3.1.4. İnen Yolaklar ve Anti-Nosiseptif Sistem	18
2.3.2. Ağrının Tanımı.....	18
2.3.3. Ağrının Sınıflandırılması	19
2.3.3.1. Süreye Göre Ağrı Sınıflandırılması	19
2.3.3.2. Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflandırılması	19
2.3.3.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflandırılması.....	20
2.4. NÖROPATİK AĞRI.....	21
2.4.1. Nöropatik Ağrı Nedenleri	21
2.4.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	22
2.4.2.1. Periferik Mekanizmalar.....	22
2.4.2.1.1. Periferik Sensitizasyon	22
2.4.2.1.2. Ektopik Deşarj	23
2.4.2.1.3. Sempatik Aktivite.....	24
2.4.2.1.4. Sinaptik Reorganizasyon ve Fenotipik Değişiklik	24
2.4.2.2. Santral Mekanizmalar	25
2.4.2.2.1. Glutamik/NMDA-R Aracılı Santral Sensitizasyon	25
2.4.2.2.2. Mikroglia aktivasyonu	26
2.4.2.2.3. İnhibitör Etkilerin Kaybı	27
2.4.3. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Mekanizmaları.....	28
2.4.3.1. Primer Duyusal Nöron Değişiklikleri	28
2.4.3.2. Spinal ve Supraspinal Mekanizmalar.....	28
2.4.4. Nöropatik Ağrı Klinik ve Muayene	31
2.4.5. Nöropatik Ağrı Tanısı	34
2.5. LİZOFOSFATİDİK ASİT	36
2.5.1. Lizofosfatidik Asit Sentezi.....	37
2.5.2. Lizofosfatidik Asit Yıkılımı.....	37
2.5.3. . Lizofosfatidik Asit Etki Mekanizması	38
2.5.4. Lizofosfatidik Asitin Fizyolojik Rollerini.....	40
2.5.5. Lizofosfatidik Asitin Patofizyolojik Rollerini	43
2.5.6. Lizofosfatidik Asit ve Nöropatik Ağrı	45

2.6. S100 BETA PROTEİN	46
2.6.1. S100B Proteinin Fizyolojik ve Patofizyolojik Mekanizmaları	47
2.6.2. Biyobelirteç olarak S100B Protein ve İlişkili Hastalıklar.....	51
2.6.3. S100B Protein ve Nöropatik Ağrı.....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1. Olgular.....	54
3.1.1. Olguların Seçimi	54
3.1.2. Olguların Değerlendirilmesi	55
3.1.2.1. Nörolojik Muayene	55
3.1.2.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	55
3.1.2.3. Depresyon Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	56
3.1.2.4. Fonksiyonel Bağımsızlık Düzeyinin Belirlenmesi	56
3.1.2.5. Fonksiyonel Ambulasyon Düzeyinin Belirlenmesi	57
3.1.2.6. Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi	57
3.1.2.7. Spastisitenin Değerlendirilmesi	58
3.1.2.8. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	58
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	59
4. BULGULAR	60
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	60
4.2. NÖROPATİK AĞRILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	63
4.3. GRUPLAR ARASI HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ, DEPRESYON DÜZEYİ, FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ VE FONKSİYONEL AMBULASYON DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	67
4.4. SERUM LİZOFOSFATİDİK ASİT VE S100B PROTEİN SEVİYELERİNİN DEMOGRAFİK VERİLER, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI	68
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ.....	90
7. ÖZET.....	92
8. SUMMARY	94
9. KAYNAKLAR	96
10. EKLER.....	114

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1. ASIA Bozukluk Skalası	7
Tablo 2. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Görülen Komplikasyonlar	7
Tablo 3. 2012 Uluslararası SKY Ağrı Sınıflaması.....	9
Tablo 4. Nöropatik Ağrı Nedenleri	22
Tablo 5. Nöropatik ağrının negatif ve pozitif semptomları, tanımı ve klinik muayenesi	33
Tablo 6. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 7. Grupların yaralanma süresi, etiyolojileri, yaralanma seviyesi, yaralanan spinal bölge, nörolojik sınıflama ve ABS verilerinin karşılaştırılması...	62
Tablo 8. Grupların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 9. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplarda DN4 ölçeğindeki parametrelerin pozitif bulunma oranları ve gruplar arası DN4 ölçeğindeki parametrelerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 10. Nöropatik ağrılı hastaların klinik özellikleri.....	65
Tablo 11. Gruplar arası nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirme verilerinin karşılaştırılması	66
Tablo 12. Gruplar arasında SF-36, Beck Depresyon Ölçeği, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği ve WISCI parametrelerinin karşılaştırılması	68
Tablo 13. Serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu.....	69
Tablo 14. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile serum Lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.	70
Tablo 15. Gruplar arası serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyelerinin karşılaştırılması	71
Tablo 16. DN4 skoru ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.....	72
Tablo 17. Nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilmesi ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon. ...	73

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Lamina I ve lamina V'deki hücrelere afferent girdilerin anatomik temelini gösteren diyagram.....	15
Şekil 2. Ağrı duyusunu taşıyan üç traktusun özeti.....	17
Şekil 3. Periferik sensitizasyon mekanizmaları	23
Şekil 4. Santral sensitizasyon mekanizmaları.....	26
Şekil 5. Spinal kord arka boynuz aktive mikroglanın nöropatik ağrı oluşumundaki rolü	27
Şekil 6. SKY sonrası nöropatik ağrının etiyojisi.	31
Şekil 7. Lizofosfatidik asit sentezinde ve degradasyonunda biyokimyasal yollar	38
Şekil 8. Lizofosfatidik asitin pleiotropik etkileri	40
Şekil 9. S100B proteininin intrasellüler regülatör etkileri	48
Şekil 10. Mikromolar S100B proteinin astrosit ve mikroglia üzerine etkileri.....	50
Şekil 11. Serum lizofosfatidik asit ile S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.....	71

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABS	: ASIA Bozukluk Skalası
AC	: Adenilat Siklaz
AGPAT	: Açılglicerofosfat Açıl Transferaz
AIDP	: Akut İnflamatuvar Demiyelizan Polinöropati
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol Propiyonik Asit
ASIA	: American Spinal Injury Association
ASIC-1	: Acid-Sensing İon Channel-1
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATX	: Autotaxin
BAD	: Bcl-2-Associated Death Promoter
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
BDNF	: Brain Derived Nerve Factor
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BMI	: Body Mass Index
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BoTxC3	: Clostridium botulinum C3 ekzoenzimi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Cav	: Voltage-gated kalsiyum
CB1	: Cannabinoid Receptor Type 1
CCL21	: Cysteine–Cysteine Chemokine Ligand 21
CD	: Cluster of Differentiation
CGRP	: Calcitonin Gene Related Protein
CIDP	: Kronik İnflamatuvar Demiyelizan Polinöropati
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CREB	: Cyclic-AMP Response Element Binding

CRP	: C Reaktif Protein
CX3CR	: C-X3-C Motif Kemokin Reseptörü
Da	: Dalton
DAG	: Diaçil Gliserol
DGK	: Diaçil Gliserol Kinaz
DN4	: Douleur Neuropathique en 4 Questions
ECLIA	: Elektrokemiluminesan İmmunoassay
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERK	: Ekstracellular Signal Regulated Kinase
FBÖ	: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği
FOXO1	: Forkhead box protein O1
g/dL	: Gram/Desilitre
G3P	: Gliserol-3-Fosfat
GABA	: Gamma Aminobütrik Asit
GAP 43	: Growth Associated Protein 43
GDNF	: Glial-Derived Neurotrophic Factor
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein
GLT-1	: Glutamate Transporter 1
GPAT	: Gliserofosfat Açıltransferaz
GSK-3	: Glikojen sentaz kinaz 3
GTP	: Guanozin Trifosfataz
HAM-D	: Hamilton Depression Rating Scale
Hb	: Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein
HDM 2	: Human Double Minute 2
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Hz	: Hertz
IASP	: International Association for the Study of Pain
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin 1
IP3	: İnozitol Trifosfat

IQGAP1	: Ras GTPase-activating-like protein 1
IRF	: İnterferon Regülätör Faktör
IRMA	: İmmunoradiometric Assay
ISCIP	: International Spinal Cord Injury Pain
ISNCSCI	: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KCC	: Potassium Chloride Cotransporter
kDa	: Kilodalton
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Low Density Lipoprotein
LIA	: Lineimmunoassay
LPA	: Lizofosfatidik Asit
LPL	: Lizofosfolipid
LPP	: Lipid fosfat fosfataz
LysoPL	: Lizofosfolipaz
m RNA	: Messenger Ribonükleik Asit
MAG	: Monoaçil Gliserol
MAGK	: Monoaçilgliserol Kinaz
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MAS	: Modifiye Ashworth Skalası
mEq/L	: Miliekivalan/Litre
mg/dL	: Miligram/Desilitre
mmol/L	: Milimol/Litre
MPI-SCI	: Multidimensional Pain Inventory-Spinal Cord Injury
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
Nav	: Voltage-gated Sodyum Channel
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
Ng/L	: Nanogram/Litre

NGF	: Nerve Growth Factor
NK1	: Neurokinin 1
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik asit
Nmol/ml	: Nanomolar/mililitre
NO	: Nitrik Oksit
NPSI	: Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRM	: Nükleus Rafe Magnus
NYS	: Nörolojik Yaralanma Seviyesi
P2X	: Pürinerjik Reseptör 2X
PA	: Fosfatidik Asit
PGE2	: Prostaglandin E2
PGM	: Periakuaduktal Gri Madde
PI3K	: Fosfoinozotid 3-kinaz
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PIP3	: Fosfatidil İnozitol Trifosfat
PKA	: Protein Kinaz A
PKC	: Protein Kinaz C
PLA1	: Fosfolipaz A1
PLA2	: Fosfolipaz A2
PLC	: Fosfolipaz C
PLD	: Fosfolipaz D
PLs	: Fosfolipidler,
PLT	: Platelet
PPARg	: Peroksizom Proliferatörle Aktifleştirilen Reseptör Gamma
PSQI	: Pittsburgh Sleep Quality Index
RAF	: Ras Associated Factor
RAGE	: Receptor for Advanced Glycosylation End Products
Ras	: Rat Sarkoma Virüs
ROCK	: Rho-associated Protein Kinase
ROM	: Range of Motion
ROS	: Reactive Oxygen Species
SF-36	: Short-form 36

SKY	: Spinal Kord Yaralanması
SP	: Substans P
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TBY	: Travmatik Beyin Yaralanması
Th	: T helper
TLR	: Toll Like Reseptor
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TREK-1	: Tandem Pore Domain Weak İnward rectifying K ⁺ channel (TWIK) - related K ⁺ - 1
TRESK	: Tandem Pore Domain Weak İnward rectifying K ⁺ channel (TWIK) - related Spinal Cord Potassium Channel
Trk	: Tyrosine kinase
Trk-RET	: Tyrosine kinase- Rearranged in Transfection
TRP	: Transient Receptor Potential
TRPV1	: Transient Receptor Potential Vanilloid-1
VAS	: Vizüel Analog Skala
VGCC	: Voltage-Gated Calcium Channel
VRL-1	: Vanilloid Receptor Like-1
Wbc	: White Blood Cell
WDR	: Wide Dynamic Range
WISCI	: Walking Index Spinal Cord Injury

EKLER ÇİZELGESİ

Ek 1 Hasta Değerlendirme Formu

Ek 2 ASIA Değerlendirme Formu

Ek 3 SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği

Ek 4 Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Ek 5 Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)

Ek 6 Walking Index Spinal Cord Injury (WISCI)

Ek 7 Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)

Ek 8 Vizüel Analog Skala (VAS)

Ek 9 Modifiye Ashworth Skalası (MAS)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord yaralanması (SKY), hem bireysel hem de toplumsal boyutları olan fiziksel, psikososyal ve ekonomik problemleri beraberinde getiren ciddi bir klinik tablodur (1). Ağrı, spinal kord yaralanmasından sonra sık görülen komplikasyonlardan biridir. SKY'li bireylerdeki ağrı rehabilitasyon sonuçlarını olumsuz yönde etkilemekte ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açmaktadır. SKY'li vakalardaki ağrı nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, diğer ağrı tipleri ve bilinmeyen ağrılar olarak kategorize edilmektedir (2). Nöropatik ağrı, spinal kord yaralanmasından sonraki ilk yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır ve şiddetinde azalma olmadan yıllarca devam etme eğilimindedir (3). Spinal kord yaralanmasından sonra lezyon seviyesi ve lezyon seviyesinin altında oluşan nöropatik ağrının, normal aktivasyon eşiklerinin altındaki uyaranlara abartılı nöronal tepkiler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu hipereksitabilite; çeşitli reseptörlerin, iyon kanallarının, glial hücre ekspresyonunun değişmesinden ve spinal dorsal horn'daki endojen inhibitör nöronların azalmasından kaynaklanabilmektedir. Primer somatosensoriyel korteksin reorganizasyonu ve nöroplastisite gibi supraspinal düzeydeki nörofizyolojik değişikliklerin de nöropatik ağrının altında yatan mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir (4).

Lizofosfatidik asit (LPA), molekül ağırlığı 430 - 480 dalton olan en küçük ve yapısal olarak en basit gliserofosfolipiddir (5). Lizofosfatidik asit hücreyel proliferasyon, apoptozisin önlenmesi, hücre migrasyonu, sitokin ve kemokin sekresyonu, trombosit agregasyonu dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip biyoaktif bir lipid mediatörüdür. İn vivo çalışmalarda, LPA'nın siyatik sinir hasarı sonrası nöropatik ağrının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (6). Lizofosfatidik asitin hayvan modelli çalışmalarında LPA1 reseptörü aracılığıyla demiyelinizasyona ve ağrıyla ilişkili mediatörlerin değişmiş ekspresyonlarına neden olarak sinir yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıyı başlattığı gösterilmiştir (7).

S100B protein, çoğunlukla glial hücreler tarafından salgılanan, S100 protein ailesine ait bir kalsiyum (Ca²⁺) bağlayıcı proteindir. S100B protein, nöronların ve glial hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle eder, protein fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla sinyal iletiminde rol oynar, hücre morfolojisinin düzenlenmesine katkıda bulunur ve Ca²⁺ homeostazının düzenlenmesinde görev almaktadır. S100B protein, aynı zamanda ileri glikozilasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ile etkileşerek doku homeostazı ve inflamasyonda rol almaktadır (8). S100B proteinin RAGE ile etkileşimi, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu indükleyen NF-κB (Nükleer Faktör Kappa B) aktivasyonuna yol açan sinyal yollarını aktive etmektedir (9). S100B proteinin proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarabilme özelliğiyle kronik ağrı fazında rol oynayabileceği düşünülmektedir (10). Ratlarda yapılan bir araştırmada spinal kord yaralanması ile ilişkili santral nöropatik ağrıda kontüze spinal kordda S100B proteinin western blot tekniğiyle yükseldiği gösterilmiştir (11).

Lizofosfatidik asit ve S100B proteinin nöropatik ağrı ile ilişkili olabileceği yapılan hayvan modelli araştırmalarla literatürde bildirilmiştir. Yapılan literatür taramasında SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı ile bu biyobelirteçlerin serum düzeylerini karşılaştıran insan modelli araştırma saptanmamıştır. Bu çalışmada spinal kord yaralanmalı, nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalarda serum lizofosfatidik asit ve S100B protein düzeyleri belirlenerek gruplar arasında karşılaştırılması hedeflenmektedir. Spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı ile bu biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirerek açıklığa kavuşturmayı ve literatüre önemli bir katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPİNAL KORD YARALANMASI

Spinal kord yaralanması (SKY), travmatik ya da non-travmatik birçok nedene bağlı olarak gelişen spinal kordun veya spinal korddan çıkan sinir köklerinin spinal kanal içinde hasarlanmasıdır (12). Spinal kord yaralanması kişinin hayatını tıbbi, fonksiyonel, psikolojik ve sosyal açıdan dramatik bir şekilde değiştiren ağır bir nörolojik tablodur (13).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Spinal kord yaralanmasının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki insidansı milyonda 25 ile 59 arasında değişmekte olup, ortalama milyonda 40 olarak bildirilmektedir. Travmatik spinal kord yaralanmasının global insidans hızı milyonda 23'tür. Yılda 179.312 yeni travmatik SKY vakası olduğu tahmin edilmektedir (14,15).

Travmatik SKY, global prevalans aralığı bir milyon kişide 236 ile 4187 arasında değişmektedir. ABD'de SKY prevalansı ise bir milyon kişide 721-4187 (ortalama bir milyonda 853) arasında değişmektedir (15).

Spinal kord yaralanmasında yaş dağılımı bimodaldir; 15 ve 29 yaşları arasında gözlenen ilk büyük pik ve 65 yaşından sonra gözlenen ikinci pikten oluşmaktadır. Spinal kord yaralanması insidansı 15 yaş altında en az iken, 16-30 yaşları arasında en yüksek olarak saptanmıştır. ABD veri tabanına kayıtlı kişiler arasında yaralanma yaş ortalaması 36.9'dur (14,16,17).

Spinal kord yaralanması erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülmektedir. ABD'de yeni spinal kord yaralanmalı vakalarda erkek hasta oranı % 77.1 olarak belirtilmektedir (14).

Spinal kord yaralanması etiyolojileri travmatik ve non-travmatik olmak üzere iki gruba ayrılır. Non-travmatik SKY, tüm spinal kord yaralanmalarının üçte

birini oluşturmaktadır. Travmatik SKY ise tüm spinal kord yaralanma vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (18).

Otomobil, motorsiklet gibi motorlu araç kazaları, travmatik SKY'nin en sık nedeni olarak saptanmıştır. Motorlu araç kazaları nedeniyle oluşan spinal kord yaralanması vakaların % 42'sini oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla düşme (%27.1), şiddet eylemleri (% 15.3) ve sportif aktiviteler (% 7.4) takip etmektedir. Motorlu araç kazaları 45 yaşına kadar SKY'nin en başta gelen nedeni iken 45 yaşından sonra SKY'nin en başta gelen sebebi düşmedir (19). SKY'ye neden olan en sık sportif aktivite suya dalmadır. Rugby, kayak ve binicilik ise SKY'ye neden olan diğer sportif aktivitelerdir (15).

Yaralanma sonrası en sık izlenen nörolojik kategori inkomplet tetrapleji (%40.6) olup daha sonra sırasıyla inkomplet parapleji (%18.7), komplet parapleji (%18) ve komplet tetrapleji (%11.6) takip etmektedir. Servikal spinal kord yaralanmasının %27.2'sini C1-C4 seviyeli lezyonlar, % 29'unu ise C5-C8 seviyeli yaralanmalar oluşturmaktadır. C5 en sık görülen hasar seviyesidir, bunu sırasıyla C4, C6, T12 ve L1 seviyeleri izlemektedir (13,14,19).

Non-travmatik SKY etiyolojik nedenleri arasında miyelopati ile birlikte olan spinal stenoz, neoplazmlar, multipl skleroz, transvers miyelit, infeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal, parazitik), vasküler iskemi, radyasyon miyelopatisi, siringomiyeli ve vitamin B12 eksikliği vardır. ABD'de non-travmatik SKY'ye yol açan en sık nedenler spinal stenoz ve spinal kord tümörüdür. Tüberküloz ve diğer bulaşıcı hastalıklar Hindistan, Peru ve İsveç gibi ülkelerde non-travmatik SKY nedeni olarak öne çıkmaktadır (12,19).

2.1.2. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nörolojik Değerlendirme

Spinal kord yaralanması geçiren bir hastayı değerlendirmenin en duyarlı yöntemi standart bir nörolojik muayene yapmaktır. Standart bir nörolojik muayene, bu hastalıkla ilgilenen profesyoneller için ortak bir dil oluşturmakta ve

aynı zamanda bilimsel çalışmalarda standardizasyonu ve sağlık merkezleri arasında verilerin karşılaştırılmasını sağlamaktadır.

ASIA (American Spinal Injury Association) tarafından oluşturulan ve Uluslararası Omurilik Derneği tarafından da kabul edilen Spinal Kord Yaralanmasının Nörolojik Sınıflandırılması için Uluslararası Standartlar (ISNCSCI), en yaygın kullanılan ve mevcut ölçekler arasında en yüksek duyarlılığa sahip olan en gelişmiş sınıflandırmadır. 1982 yılında ASIA Bozukluk Skalası (ABS) oluşturulmuş ve muayene yöntemleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Daha sonrasında 1996, 2000, 2011 ve 2013 yıllarında revize edilmiştir (20,21).

2.1.2.1. Duyusal Muayene

Duyu muayenesi, sağ ve sol taraftaki 28 dermatomun (C2'den S4-5'e) vücudun kolayca bulunabilen anatomik kemik bölgeleri kullanılarak saptanan her bir anahtar noktasının hafif dokunma ve iğne duyusunun test edilmesiyle yapılmaktadır. Anahtar noktaların her birinin hafif dokunma ve iğne duyusu normal referans olarak yüzün mandibular bölgesinin (trigeminal sinirden duyusunu alması nedeniyle) duyusu ile karşılaştırılır.

2.1.2.1.1. Hafif Dokunma Duyusunun Değerlendirilmesi

Hafif dokunma duyusu kişinin gözleri kapalı olarak 1 cm'lik bir deriyi geçmeyecek bir bölgeye ucu sivri bir pamuğun dokundurulması ile test edilir ve üç puandan oluşan skalada ayrı ayrı skorlanır. (22,23)

2.1.2.1.2. İğne Duyusunun Değerlendirilmesi

Standart bir çengelli iğne kullanılır. İğnenin sivri ucu ile keskin, yuvarlak ucu ile künt duyu testleri yapılır. Yapılacak olan muayene hakkında hasta bilgilendirildikten sonra hastanın gözleri kapalı olacak şekilde muayene eden kişi her anahtar duyu noktasını iğne ile test etmelidir. Her dokunuşta hastaya

dokunulup dokunulmadığı sorulmalıdır. Hastadan hissettiği iğne duyusunun keskin ya da künt olduğunu belirtmesi istenmelidir. İğnenin keskin ve künt uçlarının dokunuşları düzensiz aralıklarla ve değiştirilerek yapılmalıdır. Birden fazla dokunuştan sonra muayene eden kişi hastanın muayene edilen anahtar duyu noktalarında keskin/künt duyuları ayırt edip edemediğine karar vermelidir. Sonrasında hastaya referans noktası olan yüz ile test edilen noktada keskin/künt duyunun aynı olup olmadığı sorulur. Her duyu anal anahtar noktanın testi yapıldıktan sonra derecelendirme kaydedilir (22).

2.1.2.1.3. Derin Anal Basınç

Muayene eden kişi işaret parmağı ile hastanın anorektal duvarına hafif bir basınç uygular. Alternatif olarak muayene eden kişinin içerideki işaret parmağı ile dışarıdaki başparmağı arasına hastanın anüsünün nazikçe sıkıştırılması ile de yapılabilir. Sürekli olarak algılanan basınç var veya yok olarak derecelendirilmelidir (24).

2.1.2.2. Motor Muayene

Motor muayene, beş adet üst ekstremitede (C5-T1) ve beş adet alt ekstremitede (L2-S1) olmak üzere toplam 10 çift miyotoma karşılık gelen anahtar kasların fonksiyonlarının test edilmesiyle yapılır. Her kas fonksiyonunun gücü altı dereceli bir ölçekle belirlenmiştir (25,26).

2.1.2.2.1. İstemli Anal Kontraksiyon

Muayene eden kişinin parmağıyla dış anal sfinkterin istemli tekrarlanabilir kasılmalarını hissetmesi ile test edilir ve sonrasında var veya yok olarak derecelendirilir (23).

2.1.2.3. ASIA Bozukluk Skalası (ABS)

2013'te son güncellemesi yapılan ASIA Bozukluk Skalası Tablo 1'de gösterilmiştir (23).

Tablo 1. ASIA Bozukluk Skalası

ASIA Bozukluk Skalası	SKY	Tanım
A	Komplet	Sakral segmentlerde (S4-S5) motor ve duyuşal fonksiyon korunmamıştır.
B	Duyusal İnkomples	S4-S5 sakral segmentlerini içeren duyuşal fonksiyon (hafif dokunma, iğne duygusu veya derin anal basınç DAB) korunmuştur, nörolojik seviyenin altında motor fonksiyon yoktur ve vücut her iki yarısında motor seviyenin üç seviye altında motor fonksiyon korunmamıştır.
C	Motor İnkomples	Nörolojik seviyenin altında motor korunmuştur ve tek nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahtar kasların yarısından fazlası 3'ten az (0- 2) kas gücü derecesine sahiptir.
D	Motor İnkomples	Nörolojik seviyenin altında motor fonksiyon korunmuştur ve nörolojik seviye altında anahtar kas fonksiyonlarının en az yarısı >3 kas gücü derecesine sahiptir.
E	Normal	ISNCSCI ile değerlendirilen duyu ve motor fonksiyonlar tüm segmentlerde normal olarak değerlendirilir ve hastada önceden nörolojik defisit mevcut ise ABS derecesi E'dir. Başlangıçta spinal kord yaralanması olmayan kişi bir ABS derecesi almaz.

2.1.3. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Spinal kord yaralanması sonrası birçok akut ve kronik komplikasyon görülebilmektedir ve Tablo 2 'de gösterilmiştir (28,29).

Tablo 2. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Görülen Komplikasyonlar

<ul style="list-style-type: none">✓ Spinal Şok✓ Kardiyovasküler Komplikasyonlar✓ Ortostatik Hipotansiyon✓ Otonomik Disrefleksi✓ Pulmoner Komplikasyonlar✓ Termoregülasyon Bozuklukları✓ Heterotopik Ossifikasyon✓ Ağrı	<ul style="list-style-type: none">✓ Spastisite✓ Obstrüktif Uyku Apne Sendromu✓ Tromboembolizm✓ Nörojenik Mesane ve Barsak✓ Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları✓ Basınç Ülserleri✓ Seksüel Bozukluklar✓ Osteoporoz ve Kemik Fraktürleri
---	---

2.2. SPİNAL KORD YARALANMASI SONRASI AĞRI

Spinal kord yaralanması sonrasında gelişen ağrı yaşam süresince devam edebilen ve başa çıkılması zor bir klinik durum olarak belirtilmektedir. Ağrı, hastaların günlük yaşam aktivitelerini, uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve yaşam kalitelerini azaltmaktadır (29). SKY'den sonra görülen ağrı prevalansı geniş aralıkta (%11-94) bildirilmiş olup yaralanmadan sonra ağrı yaşayanların büyük kısmı (%18-63) şiddetli ağrıdan yakınmaktadır (30). Ağrı tiplerinin başlangıç zamanına yönelik çalışmalarda farklı veriler saptanmıştır. Bir çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunda yaralanmadan sonraki ilk yıl içinde (% 78) ve özellikle ilk altı aylık süreçte (% 63) ağrının başladığını bildirilmiştir ancak ağrı yaralanmadan birkaç yıl sonra da başlayabilir. Ayrıca hastaların büyük bir kısmında ağrının kronikleştiği gözlenmiştir. Hastaların sadece küçük bir kısmında ağrının spontan düzeldiği bildirilmiştir (31).

Literatürde SKY sonrası ağrı ile cinsiyet arasındaki ilişki ile ilgili bulgular tutarsızdır. Araştırmaların çoğunda erkekler ve kadınlar arasında ağrı prevalansında bir fark bulunmamıştır (32).

Lezyon düzeyi ve lezyonun komplet veya inkomplet olmasının ağrı ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ağrının inkomplet olgularda komplet olgulardan daha fazla olduğu ve paraplejiklerde tetraplejiklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (33). Başka bir çalışmada SKY'li hastalarda ağrı yoğunluğu ile cinsiyet, komplet/inkomplet yaralanma durumu ve parapleji/tetrapleji ile ilişki bulunamamıştır (34). SKY'li hastalarda ağrı gelişimini, ağrının şiddetini, ağrının süresini ve tedaviye yanıtını etkileyen çok sayıda psikolojik ve sosyal faktör bildirilmiştir. Ağrı durumunu psikososyal faktörlerin fiziksel faktörlerden daha fazla etkilediği yaygın olarak kabul edilmektedir (33).

2012 yılında spinal kord yaralanmalı bireylerde ağrı tiplerini kategorize eden IASP (International Association for the Study of Pain) tarafından Uluslararası SKY Ağrı Sınıflaması oluşturulmuştur ve Tablo 3'de gösterilmiştir (35). Spinal kord yaralanmalı hastalarda farklı ağrı tiplerinin eş zamanlı

bulunabilmesi ve ağrının heterojen olmasından dolayı her ağrı mümkün olduğunca ayrı ayrı değerlendirilmelidir (29). SKY sonrası ağrı etiyojisinde en sık neden kas-iskelet sistemi hastalıkları olarak bildirilmektedir (36).

Tablo 3. 2012 Uluslararası SKY Ağrı Sınıflaması

Ağrı tipi	Ağrı subtipi	Örnekler
Nosiseptif ağrı	Kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrı	Glenohumeral artrit, lateral epikondilit, femur fraktürü, kuadratus lumborum kas spazmı
	Visseral ağrı	Miyokard infarktüsü, konstipasyona bağlı abdominal ağrı, kolesistit
	Diğer nosiseptif ağrılar	Otonomik disrefleksiye sekonder baş ağrısı, migren baş ağrısı
Nöropatik ağrı	Lezyon seviyesinde	Spinal kord, sinir kökü ve kauda ekuina kompresyonu
	Lezyon seviyesinin altında	Spinal kord iskemisi, spinal kord kompresyonu
	Diğer nöropatik ağrı nedenleri	Karpal tünel sendromu, diyabetik polinöropati, trigeminal neuralji
Diğer ağrı tipleri		Fibromiyalji, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1, interstisyel sistit, irritabl barsak sendromu
Sebebi bilinmeyen ağrı		

2.2.1. Spinal Kord Yaralanmasında Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, genellikle travma, hastalık veya inflamasyonla ilişkili olarak somatik veya visseral nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nosiseptif ağrı, duyuusal veya motor defisit ile ilişkili değildir (37).

2.2.1.1. Kas-İskelet Sistemi Ağrıları

Spinal kord yaralanması sonrası akut fazda kas-iskelet sistemi ağrıları tipik olarak vertebral fraktür, dislokasyon, tendon hasarı ve intervertebral ayrılma gibi henüz iyileşmemiş spinal instabilite ile ilişkilidir.

Spinal kord yaralanmasında kronik kas-iskelet sistemi ağrıları en sık üst ekstremitelerde gözlenir. Üst ekstremitenin sık sık tekerlekli sandalye ile günlük transferler için kullanımı kümülatif strese, eklemlerin anormal yüklenmesine ve

ağrıya neden olur. Kas-iskelet sistemi ağrılarında, ağrının şiddeti hareketle veya pozisyondaki değişikliklerle artar/azalır ve ağrının karakteri değişebilir. Fizik muayenede palpasyonla kas iskelet sistemi yapılarında hassasiyet mevcuttur. Eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve kas spazmı eşlik edebilir. Kas-iskelet sistemi patolojisine yönelik yapılan görüntüleme yöntemleri ile ağrı bölgesi arasında tutarlılık saptanır. Ağrının antienflamatuar veya opioid ilaçlara yanıtı iyidir (35–38).

2.2.1.2. Visseral Ağrı

SKY sonrası visseral ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş oluşumu, barsak distansiyonu gibi visseral yapılardaki hastalık, inflamasyon veya distansiyonun neden olduğu nosisepsiyondan kaynaklanır. Gıda alımı veya visseral fonksiyonlar ile zamansal ilişki mevcut olabilir. Fizik muayenede palpasyonla hassasiyet olabilir ancak nörolojik yaralanma seviyesi ve duyuşal bozukluğun derecesi ağrının özelliklerinin ve bulgularının saptanmasında etkili olur. Alt torasik lezyonları olan kişiler, SKY olmayan genel popülasyon ile aynı karakterde visseral ağrıya sahip olabilirler. Bununla birlikte, servikal veya üst torasik kord lezyonu gibi daha yüksek seviyeli lezyonları olan kişilerin ağrıyı lokalize etmesi ve yorumlaması zordur. Bu kişiler belirsiz veya kötü tanımlanmış genel semptomlar yaşayabilirler. Visseral yapılardan kaynaklanan sensöriyel impulslar hasarlı olduğundan tanı genellikle zordur (35,37,38).

2.2.2. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı

Spinal kord yaralanması sonrası nöropatik ağrı hastaların uyku, duygudurum, fiziksel ve sosyal aktivitelerini negatif yönde etkileyerek yaşam kalitesini ve bağımsızlığını azaltmaktadır (39). SKY sonrası nöropatik ağrı sıklığı %18,3-53 arasında değişmektedir (40). Hastaların yaklaşık yarısı ağrı şiddetini orta/şiddetli olarak bildirmektedir. SKY'den sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkan nöropatik ağrı kronikleşmeye meyillidir (41).

Travmatik spinal kord yaralanması sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı ile ilgili bir çalışmada, hastaların %34'ünde nöropatik ağrı lezyon seviyesinde bildirilirken hastaların %66'sında lezyon seviyesinin altında nöropatik ağrı bildirilmiştir (42). SKY'de nöropatik ağrı genellikle yaralanmadan sonraki ilk 3-6 aylık dönemde başlamaktadır. Lezyon seviyesinde ortaya çıkan nöropatik ağrı, lezyon seviyesi altında ortaya çıkan nöropatik ağrıdan daha erken başlamaktadır (43).

Bir çalışmada komplet yaralanması olan hastalarda inkomplet yaralanmalı olanlara göre daha sık lezyon seviyesinde nöropatik ağrı saptanmıştır. Ayrıca paraplejik hastalarda lezyon seviyesinde nöropatik ağrı daha sık bildirilirken, tetraplejik hastalarda lezyon seviyesinin altında nöropatik ağrı daha sık bildirilmiştir. Çoğunlukla araştırmalarda ağrı şiddeti ile yaralanma özellikleri veya demografik değişkenlerle ilişki saptanmamıştır (2).

2.2.2.1. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Sınıflandırması

International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) grubu tarafından spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı sınıflandırması oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmaya göre nöropatik ağrı; lezyon seviyesinde nöropatik ağrı, lezyon seviyesinin altında nöropatik ağrı ve diğer nöropatik ağrı nedenleri olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır (44).

1- Lezyon seviyesinde nöropatik ağrı: Nörolojik yaralanma seviyesi (NYS) dermatomu içerisinde herhangi bir yerde ve/veya bu seviyenin altındaki üç dermatom içinde segmental olarak algılanır. Ağrı NYS'nde veya altında bir veya daha fazla dermatomda bulunursa ve NYS'nin üzerindeki bir dermatoma uzanırsa yine lezyon seviyesinde nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir. Periferik sinir sistemi veya spinal kordda sinir kökü lezyonu/hastalığı segmental ağrı paterni ile sonuçlanır. Eğer kauda ekuina hasarının sebep olduğu nöropatik ağrı mevcut ise nöropatik ağrı NYS'nin 3 seviye altındaki bölgelere yayılabilir. Kauda ekuina hasarına bağlı nöropatik ağrı genellikle radiküler tarzdadır ve bu nedenle ağrı

dağılımına bakılmaksızın lezyon seviyesinde nöropatik ağrı olarak tanımlanır. Lezyon seviyesinde nöropatik ağrının karakteristik özellikleri mevcuttur;

- a) Ağrı dağılımına eşlik eden duyuşsal bozukluklar
- b) Ağrı dağılımı içinde bulunan allodini veya hiperaljezi
- c) "Yanma", "karıncalanma", "uyuşma", "iğnelenme ve batma", "keskin", "zonklayıcı", "sıkıştırıcı", "acı verici soğuk" ve "elektrik şoku benzeri" ağrı tanımlayıcılarından bir veya daha fazlası bulunmalıdır.

2- Lezyon seviyesi altında nöropatik ağrı: Nörolojik yaralanma seviyesi dermatomundan üç seviye ve daha fazla altındaki dermatomlarda algılanan nöropatik ağrıdır. Lezyon spinal korddadır ve lezyon seviyesinin altında nöropatik ağrının karakteristik özellikleri mevcuttur;

- a) Ağrı dağılımına eşlik eden duyuşsal bozukluklar
- b) Ağrı dağılımı içinde bulunan allodini veya hiperaljezi
- c) "Yanma", "karıncalanma", "uyuşma", "iğnelenme ve batma", "keskin", "zonklayıcı", "sıkıştırıcı", "acı verici soğuk" ve "elektrik çarpması benzeri" ağrı tanımlayıcılarından bir veya daha fazlası bulunmalıdır.

3- Diğer nöropatik ağrı: Nörolojik yaralanma seviyesinde, seviyenin altında veya üstünde bulunabilen ancak patolojik olarak SKY ile ilgili olmayan nöropatik ağrı anlamına gelir. Postherpetik nevralji, karpal tünel sendromu, lomber radikülopati gibi örnekler verilebilir (35,44).

Bilinmeyen ağrı: Yukarıda tanımlanmış diğer kategorilerden herhangi birine kesin olarak girmeyen ağrı türlerini ifade eder. Etiyolojisi bilinmeyen ağrı anlamına gelir ve nosiseptif/nöropatik ağrı karakterlerini içerebilir. Etiyolojisi bilinmeyen tanımlanmış ağrı sendromlarına örnek olarak fibromiyalji gösterilebilir (35).

2.3. AĞRI

2.3.1. Ağrının Nörofizyolojisi

Nosisepsiyon, vücudumuzun duyuşsal sinir sistemlerinin gerçek veya potansiyel olarak zararlı uyarılara karşı tepkisidir (45). Nosisepsiyon, vücudun bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının nosiseptörler ile alınıp santral sinir

sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı uyarının algılanması ve buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesinden meydana gelmektedir. Ağrının nosisepsiyonunda dört aşama vardır: transdüksiyon, transmisyon, persepsiyon ve modülasyon (46,47).

Trandüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması ve stimulusun elektriksel aktiviteye dönüşmesini içermektedir. Doku yaralanmasına bağlı olarak oluşan kimyasal uyarılar ile sinir uçları aktive olabilir. Hasar görmüş hücrelerden nosiseptör hassaslaştırıcı bradikinin, histamin, prostaglandin, serotonin ve P maddesi gibi maddelerin salınması aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur (48).

Transmisyon: Aksiyon potansiyellerinin aksonlar boyunca nosiseptörlerin periferik terminallerinden merkezi sinir sistemindeki terminallerine iletimini ifade etmektedir (47).

Persepsiyon: Algılama bireyin spesifik duyuşal deneyimine yol açan, beyindeki afferent girdinin çözümlenme/yorumlanması olarak ifade edilebilir. Ağrılı uyarılar retiküler ve limbik sisteme uğrayarak ağrı algısının gerçekleştiği beyin korteksine iletilir ve bilinçli ağrı farkındalığı sağlanır (47).

Modülasyon: Duyuşal girdilerin arttırılması veya azaltılması şeklinde değiştirilmesine karşılık gelmektedir (47).

2.3.1.1. Nosiseptörler

Nosiseptif sistem, ağrı verisini alan ve kortekse taşıyan duyuşal nöronlardan oluşmaktadır. Bu sistem periferden kortekse kadar uzanan, ağrı bilgisini birbirlerine sinapslarla ileten 3 ana sensöriyel nöron grubunu kapsamaktadır (49). I. duyuşal nöron grubu cilt, kemik, ligamanlar, kaslar ve diğer organlardan başlayarak periferik sinirler aracılığıyla spinal kordun dorsal boynuzuna ulaşır. II. duyuşal nöron grubu dorsal boynuzdan kontralateral tarafa

geçerek spinal korddan talamusa ve dorsolateral pons gibi diğer beyin bölgelerine ulaşır. III. duyuşal nöron grubu talamustan başlar ve serebral kortekse ulaşır (50).

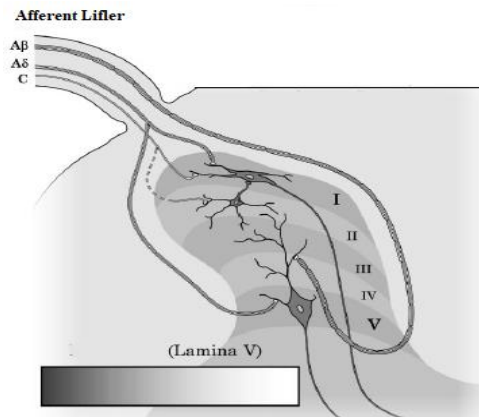
Nosiseptörler, ağırlı uyarılara hassas sinir sistemi haricinde bütün organlarda bulunan primer afferent serbest sinir sonlanmalarıdır. Nosiseptörler, nöronal fizyolojiyi düzenleyen G-protein bağılı reseptörler ve plazma membranında bulunan kapıları ile iyon akışının kontrol edildiğı iyon kanalları gibi çok çeşitli özel membran proteinleri içerir. Ağırlı stimuluslar ASIC-1 (Acid-sensing ion channel-1), P2X pürinerjik reseptörlerin ve TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid-1) gibi kanalların aktivasyonuna neden olur. Bu reseptörlerin ve kanalların aktivasyonu, ağırlı sinyallerinin elektriksel mesaja (transdüksiyon) dönüştürülmesi ile ağırlı yolağının ilk basamağını başlatan membran depolarizasyonunu ortaya çıkarır (51).

Primer duyuşal nöronların distal aksonlarında üç tip afferent duyuşal lif mevcuttur. Aβ lifleri 6-12 mikrometre çapında miyelinli liflerdir, iletim hızı 30-50 m/s olup stimülasyon eşiğı düşüktür ve bu lifler dokunma ve vibrasyon ile aktive olmaktadır. Bu lifler tipik olarak ağırlı duyuşu taşımamaktadır ancak nöropatik ağırlıda patolojik olarak ağırlı duyuşunu taşıyabilirler. Aδ lifleri ince miyelinli, 2-5 mikrometre çapında ve iletim hızı 2-25 m/s olan liflerdir. Yoğun mekanik stimülasyona ve termal uyarılara yanıt veren yüksek eşik değere sahip liflerdir. Aδ lifleri CGRP (Calcitonin Gene Related Protein) ve başka peptidler içermektedir. Bunun yanı sıra NGF (Nerve Growth Factor) ailesinden nörotrofinlere ait TrkA (Tyrosine kinase A), TrkB ve TrkC gibi reseptörler ile VRL-1 (Vanilloid Receptor Like-1) reseptörleri taşır. Aδ lifleri, miyelinsiz C liflerinden daha hızlı ağırlı iletirler ve refleks cevap başlatırlar. C lifleri miyelinsiz lifler olup yüksek eşiğe sahiptir, 0.2-1.5 mikrometre çapındadır ve 2 m/s hızla iletim sağlar. C lifleri polimodaldır ve zararlı mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap verirler. C liflerinin iki alt tipi mevcuttur. Tip 1 C lifleri Substans P (SP) ve CGRP gibi peptidler içermektedir. Fibroblastlar ve schwann hücrelerinden salgılanan NGF'nin bağılandığı TrkA reseptörleri taşırlar. Tip 2 C lifleri ise SP ve CGRP gibi peptid taşımazlar. Schwann hücrelerinde sentezlenen

GDNF (Glial-derived Neurotrophic Factor)'nin bağlandığı Trk-RET (Tyrosine kinase- Rearranged in Transfection) reseptörü ve ATP (Adenozin trifosfat)'nin bağlandığı pürinerjik reseptörleri taşır (50,52,53).

2.3.1.2. Spinal Kordun Dorsal Arka Boynuzuna Ağrının İletimi

Spinal kordun dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uzantılarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Afferent ağrı lifleri, Lissauer traktusunu geçtikten sonra arka boynuzun gri maddesinde ağırlıklı olarak da marjinal zonda sonlanırlar. Liflerin çoğu spinal korda giriş segmentlerinde sonlanırken bazıları ipsilateral olarak bir veya iki kaudal segmente uzanır. Bazıları ise anterior komissür yoluyla kontralateral arka boynuzda geçer (49). Aδ liflerine ait dorsal kök gangliyon nöronlarının santral uzantıları spinal kordun arka boynuzunun lamina I ve lamina V tabakalarında sonlanır. C liflerinin dorsal kök gangliyonunun santral uzantıları spinal kordun arka boynuzunun lamina I ve lamina II'nin dış tabakalarında sonlanır. Afferent ağrı liflerinin dorsal kök gangliyonunun santral uzantıları arka boynuzdaki lamina II'nin iç tabakalarında bulunan ara nöronlarla bağlantı kurmaktadır (50,52,53). Lamina I'de Aδ ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları ve lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya ara nöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı wide dynamic range (WDR) projeksiyon nöronları bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronları nosiseptif aktivite ile depolarize olarak impulsu üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar (49,54).



Şekil 1. Lamina I ve lamina V'deki hücrelere afferent girdilerin anatomik temelini gösteren diyagram (55).

2.3.1.3. Ağrının Spinal Korddan Çıkan Yolaklar ile Serebral Kortekse İletimi

Spinal kord, periferiden gelen ağrı sinyallerini çıkan yollar vasıtasıyla üst merkezlere iletir (55).

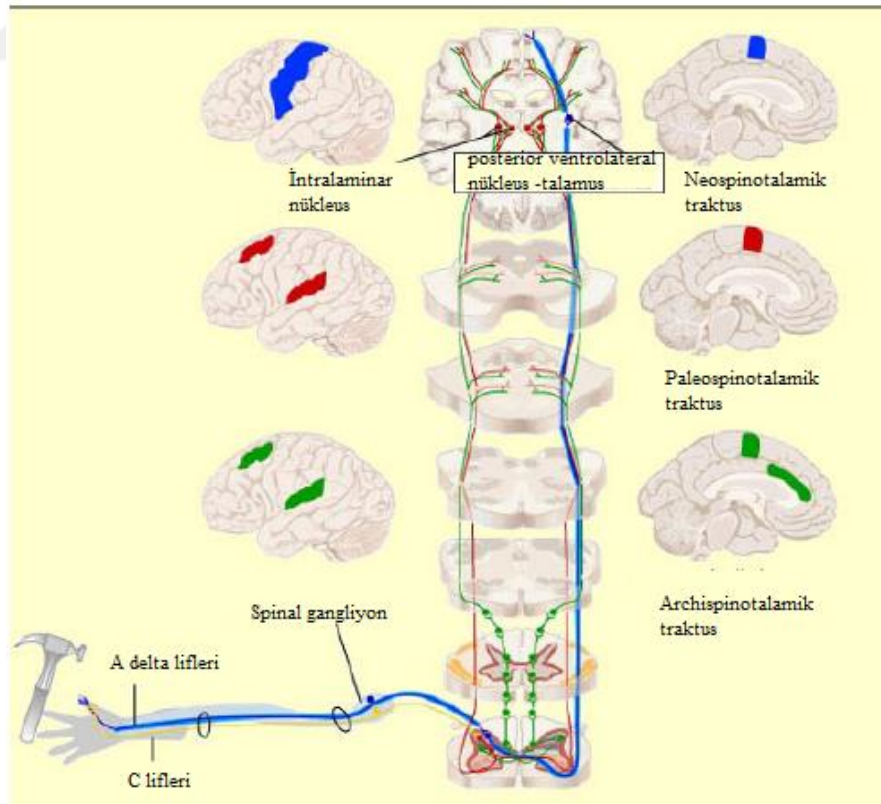
1) Neospinotalamik traktus: Spinal kordun lamina I'de bulunan ikinci duyuşal nöronların aksonlarının çok az bir bölümü lamina V 'teki ikinci duyuşal nöronların aksonlarına katılır; sonrasında ileti anterior komissürden kontralateral tarafa geçer ve spinal kordun anterolateral bölgesinde yükselen neospinotalamik traktusu oluşturur. Traktusun lifleri hiç kesintisiz olarak lateral talamusa ulaşır ve buradaki ventral posterolateral nükleusta sonlanır. Talamustaki ventral posterolateral nükleusun aksonları primer somatosensöriyel kortekse bağlantılıdır (56–58).

2) Paleospinotalamik traktus: Paleospinotalamik traktusu oluşturan nöronlar multireseptif veya WDR nosiseptörlerden oluşmaktadır. Paleospinotalamik traktus birkaç farklı traktusu içerir ve her biri farklı konumlarda sinaptik bağlantı kurmaktadır: 1) Mezensefalik retiküler formasyon ve periakuaduktal gri madde ile spinoretiküler traktus aracılığıyla bağlantı kurulur, 2) spinotektal veya spinomedüller traktus ile tektumla iletişim sağlanır ve 3) aksonların çoğunun spinal kordun anterior komissürde çapraz yaparak anterior bölgede yükseldiği anterior spinotalamik traktus ile talamusun parafasikulus ve sentromedian kompleksi yani intralaminar nükleuslarıyla bağlantı kurulmaktadır. Bu üç traktusun innervasyonu bilateraldir çünkü assendan liflerin bir kısmı spinal kordun diğer tarafına geçmez. Talamusun parafasikülüs-sentromedian kompleksinden çıkan lifler somatosensöriyel kortekste bilateral sinaps oluşturur. Talamus ile ağrının emosyonel bileşenlerinin işlenmesinde rol oynadığı düşünülen singulat girus ve insüler korteks gibi limbik alanlar arasında kapsamlı bağlantılar vardır (59).

3) Archispinotalamik traktus: Spinal kordun lamina II'sinden çaprazlanmış ve çaprazlanmamış lifleri taşır ve lamina IV ve VII nöronlarıyla

sinaplaşır. Buradan periaquaduktal gri madde, hipotalamus, talamusun intralaminar bölgelerine ve nihayetinde limbik kortekste (anterior singulat girus, insula, sekonder somatosensoryel korteks) iletilen diffüz multisinaptik yollar ile yükselirler. Bu lifler ağrıya karşı oluşan visseral, emosyonel ve otonomik reaksiyonlara aracılık eder (58,59).

Lateral talamusdan projekte olan nöronlar primer ve sekonder duyuşal kortekste (S1 ve S2 somatosensoryel korteks) sonlanırlar. Neospinotalamik nöronlar ve sinaps yaptıkları S1 ve S2'de sonlanan III. nöron grubu beraber lateral sistem olarak isimlendirilir. Bu sistem ağrının sensoryel-diskriminatif komponentinin (ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) oluşumunda rol oynamaktadır. Medial talamusdan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme uğrayarak anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste sonlanırlar. Paleospinotalamik nöronlar ve sinaps yaptıkları anterior singulat kortekste ve prefrontal kortekste sonlanan III. grup nöronlar beraber medial sistem olarak isimlendirilir ve ağrının affektif-motivasyonel komponentinden sorumludur (49).



Şekil 2. Ağrı duyusunu taşıyan üç traktusun özeti (59).

2.3.1.4. İnen Yolaklar ve Anti-Nosiseptif Sistem

Spinal kord dorsal boynuzunda ağrı sinyallerinin iletimini düzenleyen inen yolaklar taşınmaktadır. İnhibe edici sinyaller esasen periaqueductal gri madde (PGM), rostroventral medulla, lokus seruleus ve pontin tegmentumdan başlanmaktadır (60). PGM, hem rostral yapılardan inhibe edici impulsları alır hem de spinal kord arka boynuzuna inen inhibe edici impulslar gönderir. PGM'den spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magnusa (NRM), ventromedial medullaya uğrayarak dorsolateral funikulus ile spinal kordun arka boynuzuna inerler ve lamina I, II ve V'de sonlanır. PGM'nin ventrolateral bölümünden kaynaklanan nöronlar opioid sistem ile dorsal bölümünden kaynaklananlar ise nonopioid sistem ile ilişkilidir. PGM'nin uyarılması ile oluşan analjezi endojen opiyadlar aracılığı ile oluşur. Opiad reseptörlere endojen enkefalin, beta-endorfin ve dinorfinin bağlanması veya eksojen opiyadların bağlanması PGM'den spinal korda inen analjezik yolları aktive eder. Bu inen ağrı modülatör nöronları spinal kordda özellikle serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını sağlar ve opioid peptidlerin salınması için spinal kord dorsal boynuzdaki opioid içeren ara nöronları aktive eder. Serotonin ve norepinefrin, nosiseptif afferent sinyallerin ağrı nörotransmitterleri salınımını doğrudan engeller ve ikinci grup nöronların ağrı transmisyonunu inhibe eder (49,61,62).

Spinal kordda segmental inhibisyon, spinal kord dorsal boynuzunda presinaptik yerleşim gösteren inhibitör ara nöronlar ile gerçekleştirilir. Segmental inhibitör ara nöronların aktivasyonu primer afferent nöronun stimülasyonu ile başlanmaktadır. GABA, opioid peptidler ve glisin nörotransmitterleri spinal inhibisyonda rol oynamaktadır. Spinal inhibitör ara nöronlar, presinaptik olarak spinal kord dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksituar nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımını azaltırlar (49).

2.3.2. Ağrının Tanımı

Ağrı, IASP tarafından gerçek ya da potansiyel doku hasarlarıyla ilişkili ya da doku hasarıyla tanımlanabilen hoş olmayan duyusal ve emosyonel deneyim

olarak tanımlanmıştır (63). Ağrı her zaman kişiye özgü olup aynı etkideki ağrılı bir uyaran kişiden kişiye farklı şiddette ağrı oluşturduğu gibi aynı kişide bile farklı zamanda değişik şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Ağrı; nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik-kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel faktörlerden etkilenen geniş boyutlu bir deneyimdir (64).

2.3.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı süresine, fizyopatolojisine, etiolojisine veya etkilenen yere göre sınıflandırılabilir (65).

2.3.3.1. Süreye Göre Ağrı Sınıflandırılması

A. Akut ağrı: Doku hasarı ile aniden başlayan, yer, zaman ve şiddet açısından neden olduğu lezyon ile arasında yakın ilişkinin bulunduğu doku hasarının iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Vücuda zarar veren bir olayın varlığını göstermekle birlikte daima nosiseptif niteliktedir (65). Postoperatif akut ağrı örnek olarak verilebilir (46).

B. Kronik ağrı: Üç aydan daha uzun süre devam eden veya tekrarlayan, emosyonel stres ve/veya fonksiyonel dizabilite ile ilişkili ve belirtilerin başka bir tanı ile daha iyi açıklanamadığı ağrı kronik ağrıdır (66). Kronik ağrıda, ağrı ile fizyopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki azalır ve sosyal, çevresel ve psikolojik faktörler ön plana çıkmaya başlar (65). Fibromiyalji, kompleks bölgesel ağrı sendromu, kronik primer baş ağrısı veya orofasiyal ağrı, visseral ve kas-iskelet sistemi ağrıları örnek verilebilir (66).

2.3.3.2. Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflandırılması

A. Nosiseptif ağrı: Doku destrüksiyonu, enflamasyonu veya yaralanması ile nosiseptörler aktive edildiğinde merkezi sinir sistemine iletilen aksiyon potansiyelleri oluşur. Periferik uyarının başlangıcı, süresi, yeri, yoğunluğu ve modalitesi hakkında bilgi iletilir ve sonuçta refleks bir eylem veya bilinçli bir

duyum ortaya çıkar. Nosiseptif ağrı, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır (48,67,68).

B. Nöropatik Ağrı: Somatosensöriyel sinir sistemi hastalığının veya lezyonun neden olduğu ağrı olarak tanımlanmıştır (69). Hastalarda spontan, sürekli, paroksizmal ve uyarılmış ağrılar çeşitli kombinasyonlarla ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrıda, diğer kronik ağrı türlerinden farklı olarak "çekirdek" ağrı niteliklerinin (yanıcı ağrı, elektrik çarpması benzeri ağrı, dizestezi ve allodini vb) kombinasyonu mevcuttur (70).

C.Psikojenik Ağrı: Ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan, psikolojik faktörlerle ilişkili ve ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrıdan şiddetli hissedilen ağrı duyusudur. Medikal tedavi alınmasına rağmen devamlı ağrı olması, ağrının lokalizasyonunu, kalitesini ve derinliğini tanımlamakta zorluk, vücudun büyük kısımlarını kapsayan lokalize olmayan ağrılar, altta yatan medikal durumdan bağımsız olarak kötüleşen ağrı psikojenik ağrının bulgularıdır (68,71).

D. Deafferantasyon Ağrısı: Sinir yaralanması sonrası anormal nosiseptif girdilere sekonder oluşan kortikal ve subkortikal değişiklikler olarak ortaya çıkan "maladaptif plastisite" ile ilişkilidir. Deafferantasyon iskemik enfarkt, trigeminal sinir hasarı, herpetik enfeksiyon veya ekstremitte amputasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Hastalar tipik olarak değişen derecelerde duyu kayıp, ağrı, dizestezi, hiperaljezi ve allodini gibi anormal duyu fenomenleri yaşamaktadır (72).

2.3.3.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflandırılması

A. Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlayan, keskin ve iyi lokalize edilebilen ağrıdır (46). Somatik ağrı cilt, kas ve kemik dahil olmak üzere kas-iskelet sistemi yaralanmaları nedeniyle oluşur (73).

B. Visseral ağrı: İç organların veya onların örtülerinin kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kontraksiyonu veya kan akımının azalması sonucu hasarlanmasıyla başlayan bastırıcı, sıkıştırıcı veya kramp tarzında ağrıdır (65). Mide bulantısı, kusma, solukluk, terleme gibi nörovejetatif semptomlarla birlikte olabilir. Etkilenen organla nöroanatomik olarak ilgili somatik yapılarda (cilt, subkutan doku ve kas) ağrı oluşturarak refere (yansıyan) ağrıya neden olabilir (74).

C. Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktive olması ile oluşan ağrıdır. Vasküler kökenli ağrılar, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve kozaljiler örnek verilebilir. Ağrılı bölgede soğukluk hissi, üşüme ve distrofik değişikliklerle birlikte (69).

2.4. NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği tarafından “somatosensoryel sinir sisteminin lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan ağrı” olarak tanımlanmaktadır (75). Epidemiyolojik çalışmalar, nöropatik ağrının genel popülasyondaki prevalansının % 7-8 olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte kronik ağrısı olan bireylerin % 20 ile 25'ini oluşturur (70). Kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük eğitim düzeyi ve kırsal alanda yaşamak nöropatik ağrının risk faktörleri olarak bildirilmektedir (76).

2.4.1. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrı anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır (53). Santral ve periferik nöropatik ağrı nedenleri Tablo 4’de gösterilmiştir (77).

Tablo 4. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Periferik Orjinli Nöropatik Ağrı	Santral Orjinli Nöropatik Ağrı
<i>Tuzak Nöropatileri</i> <i>Radikülopatiler</i> <i>Başarısız bel cerrahisi</i> <i>Periferik sinir hasarı</i> <i>Kompleks bölgesel ağrı sendromu</i> <i>Fantom ağrıları</i> <i>Akut zoster-postherpetik nevralji</i> <i>Trigeminal nevralji</i> <i>Diyabetik nöropatiler</i> <i>İskemik nöropatiler</i> <i>Nöraljik amyotrofi</i> <i>Hereditör: Amiloidoz, Fabry Hastalığı, Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 2B-5</i> <i>Metabolik: Diyabetes mellitus, alkol, hipotiroidi, vitamin eksiklikleri</i> <i>İlaçlar: Antiretroviral terapi, sisplatin, etambutol, izoniazid, nitrofurantoin, vinkristin, metronidazol, kloramfenikol</i> <i>Toksinler: Arsenik, dinitrofenol, etilen oksit, akrilamid</i> <i>İnfeksiyonlar: AIDP, CIDP, HIV</i> <i>Maligniteler: Paraneoplastik nöropati, multipl myelom</i>	<i>Vasküler: İskemik stroke veya serebral hemoraji</i> <i>İnflamatuvar: Multipl skleroz, miyelitler</i> <i>Travmatik: Spinal kord yaralanması, kranioserebral yaralanma</i> <i>Epileptik: Ağrılı nöbetler</i> <i>Dejeneratif: Parkinson hastalığı, atipik parkinsonian bozukluklar</i> <i>Maligniteler: Beyin tümörleri</i> <i>Siringomiyeli</i>

2.4.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

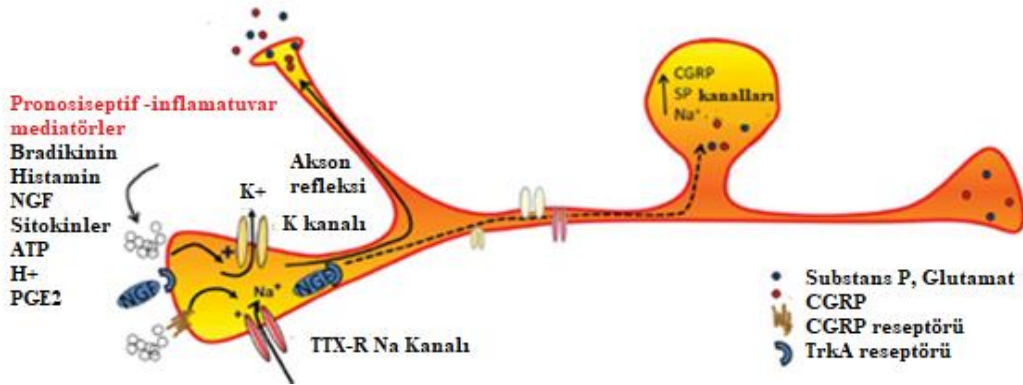
2.4.2.1. Periferik Mekanizmalar

2.4.2.1.1. Periferik Sensitizasyon

Periferik sensitizasyon, hasarlı dokuda uyarıcı nosiseptörlerden veya non-nöronal hücrelerden salınan enflamatuvar mediatörlerin etkisiyle nosiseptörün uyarı eşiğinin azalması anlamına gelir. Bu nedenle nosiseptörler "uyarı aralığının" altındaki uyarımlarla aktive edilebilir. Periferik sensitizasyonla zararlı uyarımlara karşı reaksiyon güçlenebilir, bazı zararsız uyarımlar ağrı hissini ortaya çıkarabilir ve ağrı daha yoğun bir şekilde yaşanabilir (78).

Periferik sensitizasyon mekanizmaları bir periferik sinirin veya dokunun hasarından sonra ortaya çıkan olaylar kaskadından oluşmaktadır. Periferdeki doku /sinir hasarlanması sonrası periferik nosiseptörlerin aktivasyon eşiklerini düşüren

veya aktivitesini tetikleyen bradikinin, histamin, kemokinler, sitokinler, NGF, ATP, hidrojen iyonları ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi mediatörlerin salınımı ortaya çıkar. Hidrojen iyonları ASIC-1 reseptörü ile etkileşerek TRPV-1 reseptörlerinin duyarlılaşmasına neden olur. TRPV-1 ve ATP'nin bağlanmasıyla aktive olan pürinerjik P2X3 reseptörü nosiseptörler üzerindeki katyon kanallarının açılmasına ve sinir uçlarının depolarizasyonuna yol açar. Oluşan aksiyon potansiyelleri, aynı aksonun diğer dallanma terminallerinden eksitator transmitterlerin salgılanmasına neden olur. Komşu sinir uçları uyarılır ve enflamatuvar yanıt yayılır (aksonal refleks). Nosiseptörlerin zaman içinde sürekli aktivasyonu NGF'nin reseptörüne bağlı retrograd taşınması ile birlikte tirozin kinaz A'da (TrkA-NGF kompleksi) transkripsiyonel değişikliklere neden olarak sodyum kanallarının, kalsitonin genine bağlı peptidin (CGRP) ve substans P'nin (SP) artmasına neden olur ve hiperaljezi ortaya çıkar (53,79).



Şekil 3. Periferik sensitizasyon mekanizmaları (79).

2.4.2.1.2. Ektopik Deşarj

Akson veya sinir hücre gövdesinden köken alan bir aksiyon potansiyeli patolojik ektopik deşarjı göstermektedir. Herhangi bir duyuşal uyarın veya periferik lezyon olmadan ortaya çıkan duyuşal akımlara neden olur (53). Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle ektopik aktivite ortaya çıkmaktadır. Ektopik aktivite, sinir yaralanması sonrası parestezi, dizestezi ve ağrı gibi ortaya çıkan spontan duyulara neden olmaktadır. Yaralanma

sonrası spontan sinir liflerinin ateşlenmesinin nedeni dorsal kök ganglionlarında ve hasarlı aksonların terminal yaralanma bölgesi (nöroma) çevresinde artan sodyum kanallarının ekspresyonudur. Sinir yaralanmasından sonra, bu kanalların bazılarının ekspresyonu artar/azalır ve bazıları farklı hücresele kompartmanlara yer değiştirir. Nav1.3, Nav1.7 ve Nav1.8 gibi heterotopik sodyum kanallarının çoğalması stimölasyon eşiğini düşürebilir ve spontan ağrı ile sonuçlanan ektopek değarja neden olabilir. Voltaj kapılı potasyum, bazı kalsiyum kanalları ve hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı kanalların seçilmiş alt birimleri ektopek aktivitenin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (78,80).

2.4.2.1.3. Sempatik Aktivite

Sinir lezyonlarından sonra sağlam/hasarlanmış nöronlarda ve dorsal kök gangliyonunda alfa-adrenoreseptörler eksprese olur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelir. Hasarlı nöronlar dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur. Bunun yanında sempatik aksonlar dorsal kök gangliyonu ana hücreleri etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünölmektedir. Sempatik sistemle ilişkili ağrı kavramı en yaygın olarak kompleks bölgesel ağrı sendromu ile bağlantılı olmasına rağmen aynı prensipler postherpetik nevralki gibi diğer ağrı durumları için de geçerlidir (80,81).

2.4.2.1.4. Sinaptik Reorganizasyon ve Fenotipik Değişiklik

Sinir yaralanmasından sonra, nöronların fonksiyonunu etkileyen yüzlerce genin ekspresyonunda upregölasyon veya downregölasyon oluşmaktadır. Bu durum nosiseptörlerin uyarılabilirliğini, ağrının transdüksiyon ve transmisyon özelliklerini etkileyebilmektedir ve sinir liflerinin fenotipinde değişikliğe yol açabilmektedir. Sinir yaralanması sonucu Lamina II'de bulunan C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp ortaya çıkar. Bu durumda sağlam Aβ liflerinin Lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları Lamina II'ye filizlenir ve

ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps oluşturur. Sonuçta normalde ağrısız olması gereken uyaranlar patolojik olarak ağrılı duyular haline gelir (78,81).

2.4.2.2. Santral Mekanizmalar

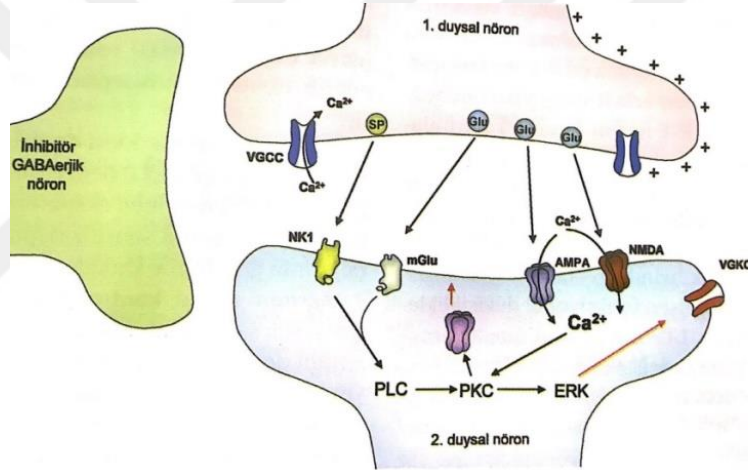
Periferik sinir hasarı veya nöropatinin ardından spinal kordda santral sensitizasyon sinaptik transmisyondaki değişikliklerden kaynaklanır; eksitator sinaptik süreçler geliştirilir ve inhibe edici süreçler zayıflatılır (82).

Santral sensitizasyon “merkezi nosiseptif yollardaki nöronların uyarılabilirliği ve sinaptik etkinliğinde uzun süreli artış” olarak tanımlanmıştır. Santral sensitizasyon allodini, hiperaljezi ve artmış temporal sumasyonla sonuçlanmaktadır (83). İkinci ara nöronların sinapsında artan kalsiyum geçirgenliği, aşırı reseptör ekspresyonu ve sinaps lokasyonundaki değişiklikler, tekrarlayan veya yoğun stimülasyon ile spinal ve supraspinal nosiseptif yolların sonraki uyarılar için hassaslaşmasına neden olur. Kronik ağrı durumunu destekleyen diğer santral mekanizma, ağrıyı arttırıcı mediatörlerin hiperaktivasyonunu tetikleyen mikroglialardır. Supraspinal bölgelerde fasilitasyon ve inhibisyon arasında ortaya çıkan dengesizlik kronik ağrıya katkıda bulunan bir diğer önemli faktördür. Ayrıca maladaptif subkortikal ve kortikal plastisite, gelen sinyallerin ağrılı yorumlanmasına katkıda bulunur (84).

2.4.2.2.1. Glutamik/NMDA-R Aracılı Santral Sensitizasyon

Periferden gelen nosiseptif sinyaller spinal kordun arka boynuzundaki sinir sonlanmalarında bulunan VGCC'nin (Voltage-Gated Calcium Channel) açılmasına neden olur. Presinaptik sinir ucuna kalsiyum girişiyle SP ve glutamat sinaptik aralığa boşalır. Sensitizasyon kaskadı primer afferent impuls sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Postsinaptik membranda glutamat NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat reseptörlerine, SP ise postsinaptik membranda NK1(Neurokinin-1) reseptörlerine bağlanır, intrasellüler Ca²⁺ iyonlarının salınımını başlatır ve postsinaptik sinir ucundaki yollar aktifleşir. Protein kinaz C'nin aktivasyonu dahil MAPK, PKA, PKC, PI3K veya Src gibi ikinci haberci sistemleri aktive olur. Protein kinaz C'nin

aktivasyonu ERK yolu üzerinden yeni reseptörlerin ekspresyonuna ve postsinaptik membran üzerine taşınmasına neden olur. Bu sinaptik etkileşim GABAerjik inhibitör nöronların etkisi altındadır. Eğer periferden nosiseptif sinyal girişi kronikleşirse postsinaptik membranda yeni reseptör oluşması gibi plastik değişikliklerle sonuçlanır. Sinaptik aralığa yüksek düzeylerde glutamat salgılanması NMDA reseptörleri aracılığıyla GABAerjik inhibitör nöronların apoptozisine neden olur. Bu evreden sonra periferden sinyal iletimi kesilse bile postsinaptik sinir ucu spontan aktivasyon gösterir ve santrale ağrı şeklinde sinyal iletimi devam eder. Spinal kord arka boynuzda gelen eşik-altı impulslar normalde aksiyon potansiyeli oluşturmazken, santral sensitizasyon gelişiminden sonra bu eşik-altı impulslar aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur (53,78).

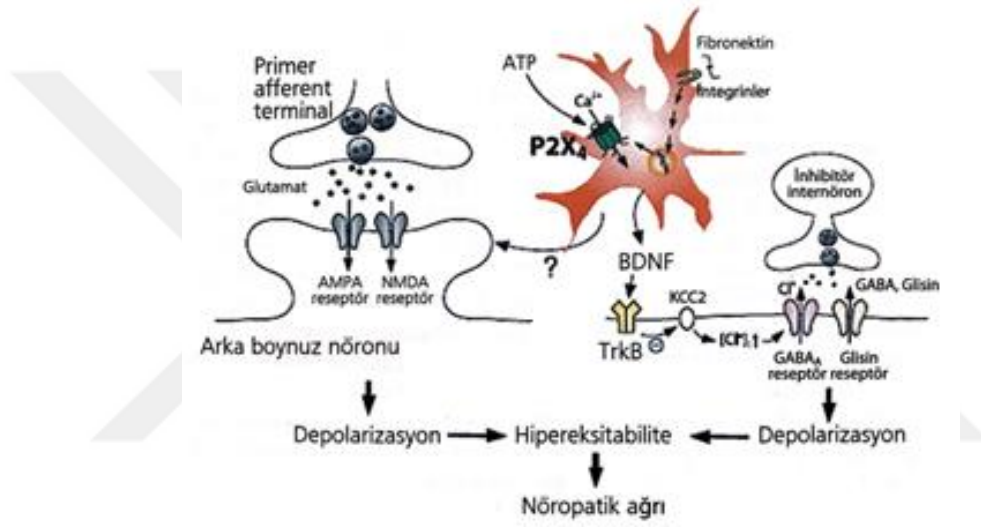


Şekil 4. Santral sensitizasyon mekanizmaları (53).

2.4.2.2.2. Mikroglia aktivasyonu

Periferik sinir hasarı sonrası spinal dorsal boynuzda mikroglia proliferasyonu saptanır. Periferik sinir hasarı gen ekspresyonunda değişiklik yaparak spinal dorsal boynuz mikroglialarını aktifler. Bu süreç için anahtar düzenleyicilerden biri IRF ailesinin bir üyesi olan interferon düzenleyici faktör 8'dir (IRF8) ve periferik sinir hasarından sonra upregüle olur. IRF8, pürinerjik P2 reseptörleri (P2X4R ve P2Y12R), toll-like reseptör 2 (TLR2) ve C-X3-C motif kemokin reseptörü 1 (CX3CR1), IL-1, katepsin S ve brain-derived nörotrofik faktör (BDNF) gibi hücre yüzey yanıtlarını regüle eder. IRF8 ayrıca doğrudan IRF1 ve IRF5'in transkripsiyonunu düzenler. IRF8-IRF5 transkripsiyon kaskadı

P2X4R eksprese eden mikroglia oluşumuna neden olan çekirdek mekanizmadır. ATP de mikroglia'daki P2X4 reseptörüne etki eder ve hücre içi kalsiyumun artmasına ve p38'in fosforilasyonuna neden olur. P2X4R'nin uyarılmasının ardından mikroglia BDNF salgılar. BDNF ise lamina I'deki tirozin reseptör kinaz B'yi (TrkB) aktive eder ve KCC2'yi downregüle ederek değiştirilmiş bir transmembran anyon gradiyentini indükler. GABA ve glisinle uyarılmış inhibitör yanıtlar eksitator duruma dönüşür ve mekanik hipersensitivite ortaya çıkar. Bu değişiklikler aynı zamanda N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) yoluyla glutamaterjik eksitasyonu güçlendirir (85).



Şekil 5. Spinal kord arka boynuz aktive mikroglia'nın nöropatik ağrı oluşumundaki rolü (53).

2.4.2.2.3. İnhibitör Etkilerin Kaybı

Sinir yaralanmasından sonra, disfonksiyonel GABA sentezi ve sekresyon mekanizmaları sonucu inhibe edici yolların aktivitesinde azalma meydana gelir. K⁺Cl⁻ kotransporter aktivitesinin azalmış aktivitesinden veya Na⁺K⁺Cl⁻ kotransporter aktivitesinin (veya her ikisinin) artmış aktivitesi, Cl⁻ seviyelerinin artmasına yol açar. Sonuçta intrasellüler homeostaz bozulur ve spinal inhibitör ara nöronlarda apoptozis meydana gelir. Sinir yaralanması sonrası inhibitör nöronların apoptozisi eksitotoksikite ile sonuçlanır. İnhibitör etkilerin kaybı nedeniyle nosiseptif mesajların iletimi artar ve böylece hiperaljezi tetiklenir (78,80).

2.4.3. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

2.4.3.1. Primer Duyusal Nöron Değişiklikleri

SKY sonrası primer nosiseptörlerin spontan aktivitesinin artması ve mekanik-termal stimülasyonlara karşı aktivasyon eşiklerinin azalması periferik sensitizasyona neden olur. Nosiseptörlerin uzun süren spontan aktivitesinin ve persistan ağrının, primer afferentlerde Nav 1.8 kanallarının upregülasyonu, cAMP-PKA sinyalinin devam etmesi ve dorsal kök ganglionlarında TRPV1'in artmış ekspresyonu ile sağlandığı bildirilmektedir. Primer duyusal nöronların hiperaktif durumu santral sensitizasyonu artırır ve spinal dorsal boynuz nöronlarının hipereksitabilitesine neden olur (41).

2.4.3.2. Spinal ve Supraspinal Mekanizmalar

Santral sinir sisteminin sensitizasyonu, santral ağrıdan sorumlu ana hücrel değişiklik olarak kabul edilir (86). Spinal kord yaralanması sonrası üst merkezlerden gelen inhibitör etkilerin azalması, önceden etkisiz olan sinapsların etkinliğinin artması, spinal kord ve/veya talamik nöronların hipereksitabilitesi, anormal iyon kanallarının gelişimi, ekstrasellüler glutamatta artışlara yol açan taşıyıcı dağılımındaki ve aktivitesindeki değişiklikler, glia hücrelerinin aktivasyonu, transmitter ve/veya reseptör plastisitesi santral sensitizasyona neden olan mekanizmalardır (87).

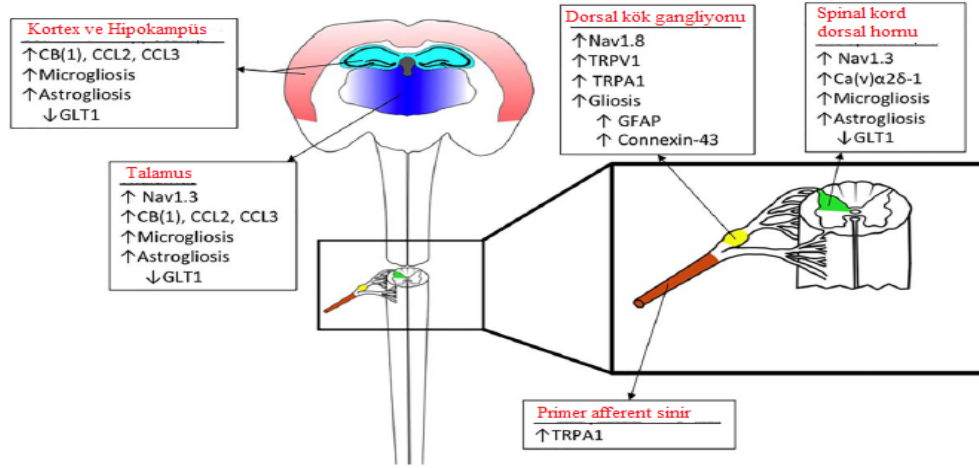
Nöronların normal veya eşik değerinin altındaki afferent impulslara karşı artan duyarlılığı nöronal hipereksitabilite olarak belirtilmektedir (88). Dorsal boynuzdaki nöronal hipereksitabilitenin SKY'nin neden olduğu nöropatik ağrıda rol oynadığı gösterilmiştir. SKY sonrası spinal kordun dorsal boynuz nöronlarında aşırı glutamat salınımı ve çeşitli glutamat reseptörlerinin upregülasyonu, inhibitör GABA tonus kaybı, voltaj kapılı sodyum kanallarının ekspresyon değişiklikleri, kalsiyum kanal subüniti Cav α 2 δ -1 ekspresyonunda artış, enflamatuar mediatörlerin salınımı ve nöron glia etkileşimleri nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır. Nöronal hipereksitabilite, lezyon seviyesinde saptanan

allodiniye ve hiperaljeziye yol açmaktadır. Ayrıca lezyon seviyesinin altındaki nöropatik ağrı yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (41,89).

SKY, mikroglia ve astrositlerde hem lezyon bölgesinde hem de lezyona uzak bölgelerde kalıcı değişikliklere neden olur (90). Klinik ve deneysel modelli SKY sonrasında spinal kordda mikrogliaların kronik olarak aktive olduğu gösterilmiştir. Mikroglia'daki hızlı morfolojik transformasyon, yaralanma bölgesindeki lokal kemokinlerin upregülasyonu ile uyarılır. Kemokinler, mikroglia aktivasyonu tetiklemek için üzerindeki spesifik reseptörleri aktive eder. Aktive mikroglialar, ciltte periferik reseptör alanlarının uyarılmasına yanıt olarak dorsal boynuz nosiseptif nöronların yüksek oranda ateşlenmesini sağlayarak mekanik allodini ve termal hiperaljezi oluşumuna neden olmaktadır (87). Aktive mikrogliaların P2X4 reseptörünün aktivasyonunu, BDNF sentezini ve salımını uyardığı gösterilmiştir. BDNF, spinal kordda yüzeysel dorsal boynuzun nöronlarında bulunan potasyum klorür cotransporter 2'nin (KCC2) downregülasyonuna neden olur. Sonrasında hücre içi Cl seviyesi artarak dorsal boynuz nöronlarında transmembran anyon gradiyentinin kollapsına neden olur. Bu mekanizmalar sonucunda inhibitör ara nöronların GABA tonusu azalarak spinal output nöronlarının ve mekanik allodininin disinhibisyonu ve hipereksitabilite ortaya çıkar (91). Ratlarda SKY sonrası eksitatör amino asitlerden glutamat ve aspartatın lokal ve bölgesel doku seviyelerinde çarpıcı artışlar olduğu gösterilmiştir. SKY'den sonra yüksek düzeyde eksitatör amino asit salımına yanıt olarak hasarlı nosiseptif nöronlar tarafından CCL21 (cysteine–cysteine chemokine ligand 21) sentezlenir. CCL21'in salınımı, yaralanma bölgesinden uzaktaki spinal kord bölümlerinde mikroglial aktivasyonu tetikleyerek spinal kord dorsal boynuzu ve talamusta nöronal hipereksitabiliteye katkıda bulunur. Ayrıca kronik SKY'de mikroglia ve astrositlerin sürekli aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen radikallerinin (ROS), ATP, eksitatör amino asitlerin, nitrik oksidin (NO) ve diğer faktörlerin sentezine neden olur. Spesifik proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-1) nöronlardaki sitokin reseptörü aracılı hücre içi yolları tetikleyerek NMDA, AMPA ve metabotropik

glutamat kanallarının yanı sıra katyon kanallarının devamlı aktivasyonuna yol açar. Sonuçta nöronal membranda hipereksitabilite ve allodini ortaya çıkar (87).

Komplet spinal kord yaralanmalardan sonra lezyon seviyesinin altındaki nöropatik ağrıda supraspinal seviyedeki değişiklikler de rol oynamaktadır. İnkomplet spinal kord lezyonlarında supraspinal değişiklikler nosiseptif refleksleri arttırabilir ve allodini veya hiperaljeziye katkıda bulunabilir. Duyusal bilgiyi somatosensoriyel kortekse ileten talamus da özellikle SKY'ye sekonder ortaya çıkan nöropatik ağrı ile ilişkili olan değişikliklere maruz kalır. Ağrılı hastalarda, talamus içinde azalmış talamik GABA seviyeleri ve artmış patlama deşarjları ile talamik nöronların uyarılabilirliğinde artış saptanmıştır. Talamustaki hiperaktivitenin Nav 1.3 sodyum kanalının upregülasyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ağrı iletiminden sorumlu talamusta, ağrı modülasyonundan sorumlu periakvaduktal gri maddede ve ağrının emosyonel/afektif komponentinden sorumlu anterior singulat kortex ve hipokampüste kanabinoid reseptörü CB1 ve sitokinlerden CCL2 (C-C motif kemokin 2) ve CCL3'nin upregülasyonu gösterilmiştir (89,90).



Şekil 6. SKY sonrası nöropatik ağrının etiyojisi (89).

Korteks, hipokampus ve talamus: kanabinoid reseptör CB1 ve sitokinler CCL2 ve CCL3 upregülasyonu. Talamus: Nav 1.3 sodyum kanal upregülasyonu. Spinal kord dorsal boynuzu: kalsiyum kanal sub-üniti Cav α 2 δ -1 ekspresyonunda artış. Korteks, hipokampus, talamus ve omurilik dorsal boynuz: mikrogliozis, astrogliozis ve astroglial glutamat re-uptake taşıyıcısı GLT1 down-regülasyonu. Dorsal kök ganglion: Nav 1.8 sodyum kanal proteini, kapsaisin duyarlı katyon kanal TRPV1 ve satellit hücrelerde gliozis sürecinde sito-iskeletal GFAP ve gap junction protein Connexin-43 upregülasyonu. Dorsal Kök ganglion ve primer afferent aksonlar: transient reseptör potansiyel kanalı TRPV1 ekspresyonunda artış.

2.4.4. Nöropatik Ağrı Klinik ve Muayene

Nöropatik ağrı tipik olarak spontan ağrı, uyarılmış ağrı ve anormal temporal sumasyon da dahil olmak üzere pozitif ve negatif duyuşal semptomlar ve belirtiler ile karakterizedir. Nöropatik ağrıda negatif/pozitif belirtiler ve bulgular tek belirti veya semptom olarak ortaya çıkabilir. Farklı hastalıklarda farklı kombinasyonlarda saptanabilirler ve hastalığa özgü değildir (77).

Nöropatik ağrı yanma, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpması gibi veya daha seyrek olarak künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı şeklinde hissedilebilir. Ağrının patermi sürekli, uzun-kısa süreli, şimşek çakar tarzda anlık veya saniyeler süren keskin ağrı olmak üzere değişkenlik gösterir (92).

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar ve bulgular mevcuttur;

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir stimülasyonun ağrıya neden olmasıdır.

Hiperalezi: Normalde ağrıya neden olan bir stimülasyona karşı cevap olarak daha fazla ağrı hissedilmesidir.

Hiperestezi: Özel duyumlar hariç tutulduğunda bir stimülasyona karşı artmış hassasiyettir.

Dizestezi: Spontan veya uyarıyla ortaya çıkan hoş gitmeyen anormal duyumdur.

Hiperpati: Özellikle tekrarlayan stimulusa karşı anormal ağrılı reaksiyon ve artmış eşik ile karakterize ağrılı bir sendromdur.

Hipoalezi: Normalde ağrılı uyaranlara yanıt olarak azalmış ağrı hissidir.

Hipoestezi: Özel duyumlar hariç tutulduğunda bir stimülasyona karşı azalmış hassasiyettir.

Nevralji: Sinir veya sinirlerin dağılımına uyan ağrıdır.

Kozalji: Travmatik sinir lezyonundan sonra devamlı yanıcı ağrı, allodini ve hiperpatinin eşlik ettiği, vazomotor ve sudomotor disfonksiyon kombinasyonu ve trofik değişikliklerle karakterize bir sendromdur (93).

Semptom özelliklerinin nörolojik kökenli olduğu ön planda düşünülen bir hastada motor veya refleks fonksiyonların bölgesel anormallikleri eşlik edebilir ve bunların tespiti için fizik muayene öncelikle yapılmalıdır. Ayrıca ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi ve tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir (94,95). Nöropatik ağrılı hastalarda gözlenebilecek negatif/pozitif duysal belirtiler ve muayene yöntemleri Tablo 5’de gösterilmektedir

Tablo 5. Nöropatik ağrının negatif ve pozitif semptomları, tanımı ve klinik muayenesi

	Semptom	Tanımlama	Klinik muayene	
Negatif semptomlar	Mekanik hipoestezi	Azalmış algı, ağrısız mekanik uyarılarla uyuma hissi	Cilde mekanik uyarılarla dokunmak (von Frey saçları, fırça, pamuk aplikatör ile)	
		Azalmış titreşim algısı	64-Hz diyapozonun kemik çıkıntıya uygulanması	
	Termal hipoestezi	Soğuk / sıcak uyarılara karşı azalmış his	Cilde soğuk veya ılık bir uyarılarla dokunmak (su bardağında soğuk/ılık su ile)	
	Mekanik hipoaljezi	Ağrılı punktat mekanik uyarılara karşı azalmış his Künt basınca karşı azalmış his	Von frey saç/ucu sivri tahta ile hafif manuel pinprick testi Cildin/kasların hafif manuel basıncı	
	Termal hipoaljezi	Ağrılı termal uyarılara karşı azalmış his	Cilde buz gibi veya zararlı ısı uyarıları ile dokunmak	
Pozitif semptomlar Spontan ağrılar	Parestezi	Ağrılı olmayan devam eden sensasyon		
	Paroksizmal ağrı	Elektrik çarpması benzeri ataklar		
	Devamlı ağrı	Devamlı ağrı hissi (genellikle yanma olarak tanımlanır)		
Uyarılmış Ağrılar	Dinamik mekanik allodini	Ağrısız hareketli mekanik uyarılar ile acı hissi (genellikle keskin yanma, yüzeysel ağrı)	Cildin üzerinde fırça veya pamuk aplikatör gezdirilmesi	
	Mekanik hiperaljezi	Hafif ağrılı mekanik uyarılar ile artmış acı hissi (genellikle keskin yüzeysel ağrı)	Von frey saç/ucu sivri tahta ile hafif manuel pinprick testi, cildin/kasların hafif manuel basıncı (künt basınç) ile hiperaljezi	
	Soğuk hiperaljezisi	Hafif acı veren soğuk uyarılar şiddetli acı verici bir his uyandırır (genellikle yanma hissi)	20-32 °C'deki objeler cilde dokundurulur	
	Sıcak hiperaljezisi	Hafif acı veren ısı uyarıları şiddetli acı verici bir his uyandırır (genellikle yanma sıcaklığı hissi)	32-45 °C'deki objeler cilde dokundurulur	
		Temporal sumasyon	Tekrarlanan ağrılı statik mekanik uyarılar artan yoğunlukta keskin yüzeysel ağrı uyandırır	Pinprick testi <3 sn aralıklarla 30 sn boyunca uygulanır

2.4.5. Nöropatik Ağrı Tanısı

1994 yılından beri nöropatik ağrı için bir tanım olmasına rağmen, yakın zamana kadar nöropatik ağrı tanı kriterleri konusunda tam bir uzlaşmaya varılamamıştır. Ancak 2008 yılında Treede ve ark.'ları tarafından nöropatik ağrı tanı kriterleri ve sınıflandırılabilir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir.

Nöropatik ağrı derecelendirme sistemi dört kriterden oluşur:

Kriter 1: Belirgin şekilde nöroanatomik olarak uyumlu dağılımı olan ağrı.

Kriter 2: Somatosensöriyel sistemi etkileyen ilgili bir lezyon veya hastalık öyküsünün olması.

Kriter 3: Yapısal lezyonun olduğu sinir innervasyon bölgesi ile sınırlandırılmış, doğrulayıcı testler ile gösterilen pozitif ve negatif duyu belirti.

Kriter 4: Nöropatik ağrının altında yatan lezyon veya hastalık varlığını doğrulayan ileri tanı testleri.

Bu kriterlere göre kriter 1 ve 2'nin karşılanması "olası" nöropatik ağrı olarak kabul edilir. Bu algoritmaya göre, hastanın öyküsünde nörolojik bir lezyon veya hastalık mevcut ve ağrının makul bir nöroanatomik topografisi varsa olası nöropatik ağrı olarak kabul edilir. Kriter 1 ve 2'ye ek olarak kriter 3 veya kriter 4 karşılanıyorsa "muhtemel" nöropatik ağrı olarak kabul edilir. Muhtemel nöropatik ağrıda önceki kriterlere ek olarak fizik muayenede vücudun aynı nöroanatomik bölgesinde duyu defisit ve/veya hiperaljezi/allodini ortaya çıkmaktadır. Bütün kriterler karşılandığında "kesin" nöropatik ağrı olarak kabul edilir. Kesin nöropatik ağrılı olarak değerlendirilen bir hastada somatosensöriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalık objektif olarak gösterilmelidir (96,97).

SKY sonrası nöropatik ağrı değerlendirilmesinde ilk basamak nöropatik ağrı tanımını doğru yaparak diğer ağrı nedenlerini dikkatli bir şekilde dışlamaktır (40). Nöropatik ağrının başlangıcı, tanımı, seyri ve günlük varyasyonları, ağrı ile ilişkili semptomları ve ağrıyı tetikleyen/azaltan faktörleri içeren ayrıntılı ağrı

öyküsü önemlidir. SKY sonrası nöropatik ağrıda, ABS'ye bağlı olarak nöropatik ağrının dağılımını araştırmak için nörolojik muayene gereklidir.

SKY ile ilişkili nöropatik ağrı tanısında destekleyici kriterler mevcuttur:

- ✓ SKY'den sonraki bir yıl içerisinde ağrının başlangıcı
- ✓ Hareket, inflamasyon veya diğer lokal doku hasarı ile ağrı arasında primer ilişki yokluğu
- ✓ Yanma, karıncalanma, iğnelenme ve batma, zonklayıcı ağrı, sıkıştırıcı ağrı, dondurucu ağrı gibi ağrı tanımlayıcılarının 1 veya daha fazlasının saptanması
- ✓ Ağrı dağılımı içerisinde allodini veya hiperaljezi saptanması (86).

Son yıllarda özellikle karmaşık koşullarda klinisyenlerin nöropatik ağrıyı tespit etmelerine yardımcı olmak için kullanımı basit ve kolay olacak şekilde özel olarak tasarlanmış nöropatik ağrı tarama testleri uygulanmaya başlanmıştır. Beş adet yaygın kullanılan nöropatik ağrı tarama ölçeği mevcuttur: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) , Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), PainDETECT ve ID Pain'dir. Validasyon çalışmalarında LANSS ve DN4 'ün nöropatik ve nöropatik olmayan ağrı arasında ayırım yapmada sensitivitesi % 74-85 arasında ve spesifitesi % 76-90 arasında saptanmıştır. Ancak tarama testleri nöropatik ağrısı olan hastaların % 10-20'sini tanımlayamayabilir. Bu nedenle tarama testleri dikkatli bir klinik muayenenin yerini almamalıdır (97). Bu tarama ölçekleri duyuşal muayenenin normal olarak değerlendirildiği ve spontan veya uyarılmış paroksizmal ağrı ile karakterize edilen nöropatik ağrı durumunda ve klasik trigeminal nevräljinin tanısı için uygun değildir. Spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı tarama ölçeği olarak DN4 veya PainDETECT'in kullanılması önerilmektedir (98).

Ayrıca standart elektromiyografi, kantitatif duyuşal testler, serebral veya spinal kord görüntüleme, sinir veya cilt biyopsileri, mikronörografi, lazerle

uyarılmış potansiyeller, ağrı ile ilişkili refleksler ve fonksiyonel nörogörüntüleme nöropatik ağrının altında yatan nörolojik lezyonu tanımlamak ve karakterize etmek için kullanılabilir (97).

2.5. LİZOFOSFATİDİK ASİT

Lizofosfatidik asit (LPA), molekül ağırlığı 430 - 480 dalton olan en küçük ve yapısal olarak en basit gliserofosfolipiddir. LPA bir gliserol, bir fosfat baş grubu ve bir yağ asidi içerir. Fosfat baş grubunun hidrofilik ve yağ asidi kuyruğunun lipofilik olması lizofosfatidik aside amfipatik özellik kazandırır. Lizofosfatidik asit amfipatik özelliği ile hücre membranının çift tabakalı yapısına katılmaktadır (5).

Trombositler, fibroblastlar, postmitotik nöronlar, astrositler, eritrositler, adipositler ve çeşitli kanser hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerinin LPA sentezlediği bilinmektedir (99).

Lizofosfatidik asit; sinir dokusu, beyin omurilik sıvısı, seminal sıvı, gözyaşı, plazma, serum, idrar, tükürük ve aköz humor dahil olmak üzere çeşitli dokularda ve sıvılarda ölçülmüştür. Yağ açıl zincir uzunluğu, saturasyon ve bağlanma bölgesi farklılıklarıyla dokularda ve hücrelerde çeşitli LPA kimyasal formları bulunabilir. LPA en sık olarak 18:1 oleoil-LPA (1-açıl-2-hidroksi-sn-gliserol-3-fosfat) formunda saptanır. Açıl zincirleri 18:2, 20:4, 16:1, 16:0 ve 18:1 olan LPA molekülleri özellikle plazmada bol miktarda bulunur. İnsan ve rat kanındaki LPA konsantrasyonları plazmada 0.1 µmol/L ve serumda 10 µmol/L'ye kadar değişebilir (100). Serum LPA konsantrasyonları plazmadakilerden daha yüksektir; bunun muhtemel nedeni aktif trombositlerin LPA sekresyonudur (101). LPA'nın dolaşımdaki biyoaktif fraksiyonu albumin ve gelsoline bağlıdır. Bu durumun LPA'nın biyolojik olarak kullanılabilirliği ve spesifik reseptörleri aktive etme kapasitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Kandaki LPA konsantrasyonu dinamik sentez/degradasyon süreçleri ile sıkı bir şekilde korunmaktadır (102)

2.5.1. Lizofosfatidik Asit Sentezi

LPA sentezi için beş ana biyokimyasal yolak vardır; lizofosfolipidler-ATX (Autotaxin) yolağı, fosfatidik asit-fosfolipaz A1 veya A2 yolağı, denovo gliserofosfat açıltransferaz (GPAT) ile LPA sentez yolağı, monoaçilgliserol kinaz (MAGK) yolağı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyon yolağı (100).

Autotaxin (ATX), plazmadaki lizofosfolipaz D aktivitesi ile özdeş bir sekretuar enzimdir. Serum ve plazmadaki LPA sentezi ATX'in aktivitesiyle sağlanmaktadır. İlk yolakta membran fosfolipidlerinden aktive trombositlerdeki sekretuar tip fosfolipaz A2 ve fosfotidilserin spesifik fosfolipaz A1 enzimleri ile lizofosfatidilkolin, lizofosfatidiletanolamin ve lizofosfatidilserin gibi lizofosfolipidler sentezlenir. Sonrasında lizofosfolipidler ATX aracılığıyla LPA'ya dönüştürülür. Plazmada lizofosfatidilkolin, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve fosfolipaz A1 tarafından lipoprotein içindeki fosfatidilkolinden sentezlenir. Böylece sentezlenen lizofosfolipidler ATX'nin lizofosfolipaz D aktivitesiyle LPA'ya dönüştürülür (103). Bu yolak dolaşımdaki LPA'nın büyük çoğunluğunu sağlamaktadır. İkinci yolakta ilk önce fosfolipidlerden veya diaçilgliserolden fosfolipaz D enzimleri (fosfolipaz D1 ve D2) ve diaçilgliserol kinaz aktiviteleri ile fosfatidik asit sentezlenir. Daha sonra fosfolipaz A1 veya fosfolipaz A2 enzimleri ile fosfatidik asidin bir açıl grubunun çıkarılmasıyla LPA sentezi tamamlanır. Üçüncü yolakta açıl koA'dan yağ asitlerinin GPAT aracılığıyla transferi ile gliserol-3-fosfattan LPA'ya dönüşüm sağlanır. Dördüncü yolakta monoaçil gliserol kinaz enziminin monoaçilgliserol fosforilasyonu sağlaması ile LPA sentezlenir. LPA, oksitlenmiş ve modifiye edilmiş LDL'de aktif bir molekül olarak bulunmuştur. Oksitlenmiş LDL'den LPA oluşumunu ATX' in aktifleştirilebileceği düşünülmektedir (100).

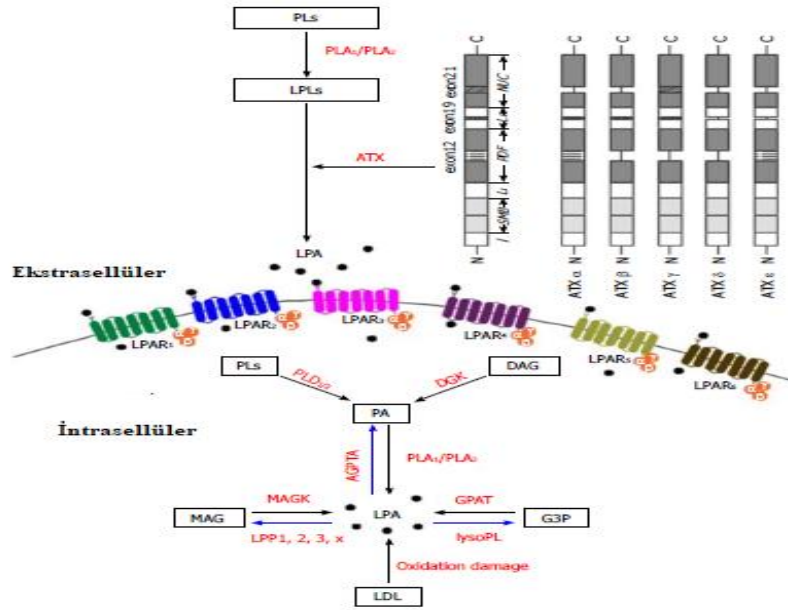
2.5.2. Lizofosfatidik Asit Yıkılımı

Lizofosfatidik asit, üç şekilde yıkılabilmektedir.

1. LPA, ekstrasellüler olarak lipid fosfat fosfohidrolaz ile defosforile olarak monoaçil gliserole dönüşebilmektedir

2. Lizofosfatidik asit 1-açilgliserol-3-fosfat açıl transferaz enzimi ile fosfatidik asit oluşturarak da yıkılabilmektedir. Bu enzime lizofosfatidik asit açıl transferaz da denilmektedir. Bu enzim fosfatidik asit oluşturmak için açıl-KoA'daki açıl grubunu LPA'ya transfer eder.

3. LPA'nın yıkımında bir başka yol lizofosfolipaz ile hidroliz edilerek açıl grubunun uzaklaştırılması ve gliserol-3-fosfat oluşumudur (104).



Şekil 7. Lizofosfatidik asit sentezinde ve degradasyonunda biyokimyasal yollar (100).

PLs: Fosfolipidler, PLA1/PLA2: Fosfolipaz A1/2, LPLs: Lizofosfolipidler, ATX: Autotaxin, ATX α - δ : ATX alanlarının protein yapı şeması, LPA: Lizofosfatidik asit, DAG: Diaçilgliserol, DGK: Diaçilgliserol kinaz, PLD1/2: Fosfolipaz D1/2, PA: Fosfatidik asit, AGPAT: Açilgliserofosfat açiltransferaz, MAG: Monoaçilgliserol, MAGK: Monoaçilgliserol kinaz, LPP: Lipid fosfat fosfataz, G3P: Gliserol-3-fosfat, LysoPL: Lizofosfolipaz, GPAT: Gliserofosfat açiltransferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LPA1-6: Lizofosfatidik asit reseptörü 1-6.

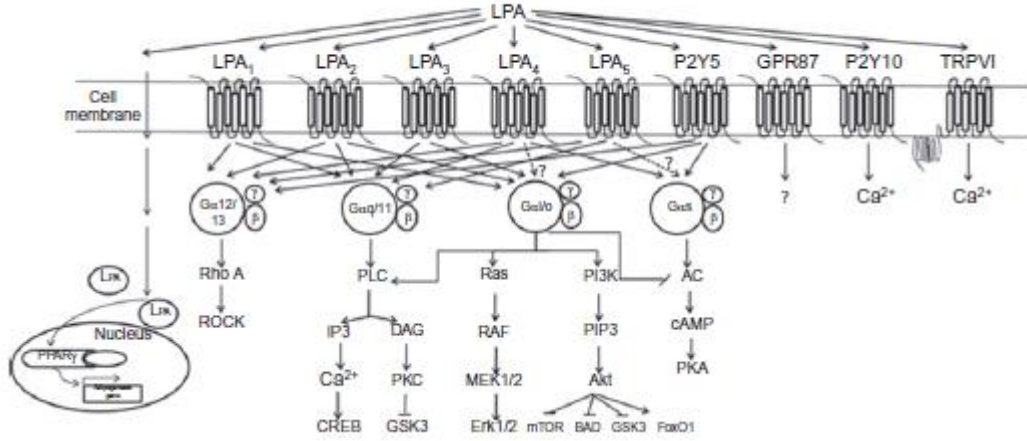
2.5.3. . Lizofosfatidik Asit Etki Mekanizması

Membran fosfolipidlerinden LPA sentezi hem intrasellüler hem de ekstrasellüler alanda gerçekleştirilir. İntrasellüler LPA, mono, di ve trigliseridler ve ayrıca fosfolipidler dahil olmak üzere kompleks gliserolipidlerin de novo biyosentezi için önemli bir substrattır. Ekstrasellüler LPA biyoaktif etkilerini LPA

reseptörleri aracılığıyla göstermektedir (105). LPA için sekiz tane reseptör tanımlanmış ve farklı genler tarafından kodlanmıştır: LPA1/Edg-2/rec.1.3/vzg 1/Gpcr26/Mrec1.3, LPA2/Edg-4, LPA3/Edg-7/HOFNH30, LPA4/P2Y9/GPR23, LPA5/GPR92, LPA6/ P2Y5, GPR87 ve P2Y10 (99).

LPA, G proteinleri ile eşlenik geniş doku dağılımı gösteren LPA reseptörleri üzerinden etkilerini göstermektedir. LPA'nın G proteini ile eşlenik altı tane reseptörü vardır. LPA reseptörleri her biri spesifik aşağı akış sinyal yollarını modüle eden dört farklı G α protein alt tipini (Gi/o, Gq/11, G12/13 ve Gs) aktive edebilir ve böylece hücre içi kalsiyum modifikasyonu, adenilat siklaz aktivasyonu/inhibisyonu, fosfolipaz D ve fosfolipaz A2'nin aktivasyonu, hücre dışı sinyallerle düzenlenmiş kinazlar 1/2 (ERK1/2), Akt/fosfoinozitol 3-kinaz yolağını içeren mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yollarının uyarılması ve küçük GTPaz'ların aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücre spesifik cevapları ortaya çıkarır (99,106). Kalsiyum bağımlı iletkenlik değişiklikleri LPA sinyalleri tarafından düzenlenmektedir. LPA sinyalizasyonu ile oluşan kalsiyum bağımlı elektriksel değişikliklerin nöroprogenitör hücre çoğalmasını, nöronal farklılaşmayı, kemotaksisi, dendritik morfolojiyi, akson büyümesini ve nörotransmitter fenotipinin etkileyebileceği bilinmektedir (107).

Peroksizom proliferatörle aktifleştirilen reseptör gamma (PPAR γ), LPA'nın hücre içi reseptörü olarak tanımlanmıştır. Oksidatif olarak modifiye edilmiş LDL olarak biriken LPA formları PPAR γ 'ı aktive eder. PPAR γ lipid ve glukoz homeostazı, adiposit farklılaşması, vasküler inflamasyon, apoptozis ve tümör/kanser hücrelerinin proliferasyonunda yer alan genleri düzenlediği gösterilen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür (108).



Şekil 8. Lizofosfatidik asitin pleiotropik etkileri (99).

Yakın zamana kadar LPA, fosfolipid biyosentezinde bir ara ürün olarak bilinmekte iken günümüzde birçok fizyolojik ve patofizyolojik yolda mediyatör olarak rol aldığı gösterilmiştir. LPA, birçok hücre tipinde çok çeşitli hücre faaliyetleri aktive etmektedir. Lizofosfatidik asit ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır (109).

2.5.4. Lizofosfatidik Asitin Fizyolojik Roller

LPA, sinir sisteminde kortikal gelişim ve fonksiyon, serebral korteksin büyümesi ve katlanması, büyüme konisinin retraksiyonu, hücrelerin hayatta kalması, migrasyon, miyelinizasyon, adezyon ve proliferasyon içeren çeşitli gelişim süreçlerini etkiler. Embriyonik beyinde kortikal ventriküler zonda (yetişkinlikte subventriküler bölge, hipokampus ve spinal kord oluşumunu sağlayan) LPA1 eksprese edilmektedir ve ventriküler zon hücrelerinin gelişiminde LPA sinyalleri önemli role sahiptir.

LPA sinyalizasyonunun LPAR1, LPAR2 ve LPAR4'ü eksprese eden nöroblastlar üzerinde önemli etkileri vardır. LPA sinyalizasyonu nöroblastlarda morfolojik değişiklik, proliferasyon, migrasyon, farklılaşma, sağkalım ve erken iyonik iletkenlik değişimlerini sağlamaktadır. LPA, kortikal nöroblastlar üzerine iyonik iletkenlik değişiklikleri için bilinen en erken uyarıcı olarak tanımlanmıştır. Farelerin serebral korteksinden elde edilen nöroblastlarda LPA'nın iyonik

iletkenliği uyardığı, hücre depolarizasyonuna ve GABA/L-glutamat sinyalleşmesinin aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu kanıtlar LPA'nın nörotransmitter benzeri bir etkisi olduğunu göstermektedir. Astrositlerde LPA sinyallerinin nöronal farklılaşmada rolü olduğu gösterilmiştir. LPA, astrositlerin morfolojik değişikliklerini ve stres liflerinin stabilizasyonunu düzenler. Oligodendrositler ise LPAR1 eksprese ederler ve LPAR1 oligodendrositlerin matürasyonu ve miyelinizasyonu ile korelasyon gösterir. İn vitro bir çalışmada, LPA'nın oligodendrositlerde proçes oluşumu ve miyelin bazik protein sentezi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Schwann hücrelerinde LPA sinyalleri; sitoskeletal aktini yeniden düzenler, fokal adezyonu indükler, migrasyonu uyarır, PI3K/Akt ve ERK yolaklarının aktivasyonu ile sağkalımı artırır ve protein kinaz C aktivasyonu ile miyelin protein 0 ekspresyonunu indükler. Mikroglia'da LPA sinyal yolakları proliferasyon, hücre membranı hiperpolarizasyonu, kemokinezis, membran ruffling ve büyüme faktörlerinin upregülasyonunu sağlamaktadır (99,106,110).

Vasküler sistemde LPA hedefleri olan hücre tipleri arasında trombositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar bulunmaktadır. LPA'nın trombosit aktivasyonunun etkin bir uyarıcısı olduğu bildirilmektedir. 1960'lardan bu yana LPA'nın düz kas kontraksiyonunu, trombosit agregasyonunu indüklediği ve kan basıncı üzerine etkileri bildirilmiştir. LPA ile vasküler endotel hücre büyümesi ve migrasyonunun desteklenmesinde rol oynayan mekanizmalar karmaşık görünmektedir. ATX/LPA, endotel hücrelerini stimüle ederek anjiyogenezisi erken fazda indüklemektedir. Ancak anjiyogenezisin geç fazında endotel hücrelerine migratuvar etkisiyle yeni oluşmaya başlayan kan damarlarının regresyonunu tetiklemektedir. LPA matür kan damarlarında endotel hücre mitogenezini indükleyebilir ve metastazı kolaylaştırabilen hücre-hücre bağlantıların geçirgenliğini arttırabilir (111-114).

LPA'nın derideki yaraların iyileşmesini çeşitli yollardan stimüle ettiği bildirilmektedir. İn vitro çalışmalarda LPA'nın keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonu, farklılaşmasını ve migrasyonunu stimüle ettiği saptanmıştır. LPA,

fibroblastların ve kollajen matriksin kontraksiyonunu indükler ve yara kontraksiyonunu destekler (113).

LPA sinyalleri kemik homeostazını da etkilemektedir. Osteoblastların kemik oluşumu ve turnover kontrolü üzerindeki rolleri LPA'dan etkilenmektedir. LPA'nın muhtemelen LPA3 reseptörleri aracılığıyla mezenkimal kök hücrelerde osteoblastogenezi yönlendirdiği gösterilmiştir. Matür kemikte LPA, osteoblastlarda sitoskeletal organizasyonu modüle eder ve ekstrasellüler matriks üretimini ve organizasyonunu uyarabilir. Bu bulgular, LPA'nın kemik remodellingi sırasında osteoblast migrasyonu ve morfolojisini yönlendirmede rol oynayabileceğini göstermektedir. LPA, osteoblast mitojen ve anti-apoptotik ajan olarak belirtilmektedir (111,115).

İmmün hücre gelişimi de LPA sinyalizasyonundan etkilenir. ATX ve LPA, T hücre polarizasyonunu, motilitesini ve lenf düğümlerine girişini transendotelial migrasyonu uyararak sağlamaktadır. LPA'nın immün sistemde T hücrelerinin kemotaksisi, sitokin üretimi ve apoptozisi, dendritik hücrelerin maturasyonu ve immatür dendritik hücrelerin kemotaksisi üzerindeki rollerine dair kanıtlar saptanmıştır (106).

Reproduktif sistemde LPA'nın prostaglandin yolağının regülasyonu ile uterin duvara embriyonun implantasyon zamanlaması, sperm motilitesi, germ hücrelerinin sağ kalımı, fertilizasyon, gebelik ve seksüel fonksiyonlar üzerinde fizyolojik etkileri belirtilmiştir (106). LPA3 kaybının neden olduğu prostaglandin sinyal disregülasyonu, embriyonun uterus duvarına implantasyon zamanlamasının bozulmasına neden olmuştur. Diğer çalışmalarda LPA1/2/3 yoksun farelerde sperm üretiminin ve çiftleşme aktivitesinin azaldığı ayrıca yaşa bağlı azospermi gösterilmiştir. Bu bulgular LPA'nın erkek üreme sisteminde hücre sağkalımını arttırdığını ortaya koymuştur (116).

2.5.5. Lizofosfatidik Asitin Patofizyolojik Rollerini

LPA, patolojik olarak nöroinflamasyon, sinir hasarı, nöropatik ağrı, şizofreni, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, over, meme, gastrointestinal ve akciğer kanseri gibi multipl kanser türleri, havayolu hastalıkları, pulmoner fibrozis, tübülointerstisyel fibrozis, karaciğer fibrozisi, kronik hepatit, romatoid artrit, bozulmuş glukoz homeostazı ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (106,117).

LPA'nın, membrana bağlı G protein reseptörlerinin aktivasyonu ile ateroskleroza neden olan adımlardan biri olan intimal hiperplaziyi indüklediği rapor edilmiştir. LPA ayrıca endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu, monosit adezyonu, LDL alımı ve pro-inflamatuar sitokin salınımı gibi arteriyel plak formasyonunda yer alan diğer birçok olayda role sahiptir. LPA sinyalleri aşırı trombosit aktivasyonuna neden olduğundan kardiyovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsünde de rol oynayabilir (118).

LPA, enflamatuar hücre aktivasyonu, sitokin ekspresyonu ve oksidatif stres gibi birçok hücrenel süreçte yer almaktadır. LPA1/2 sinyalleri beyindeki mikroglyal hücreleri aktive ederek immün invazyonu tetikleyebilir. LPA sistemik skleroz, astım ve artrit dahil olmak üzere birçok enflamatuar ve otoimmün hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Sistemik skleroz hastalarından elde edilen fibroblastlarda anormal derecede yüksek LPA seviyeleri tespit edilmiştir. Zhao ve ark.'larının çalışmasında LPA1, LPA2 ve LPA3'ün mRNA'ları romatoid artritte fibroblast benzeri sinoviyositlerde tespit edilmiştir. LPA'nın sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini düzenleyen NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açarak romatoid artrit patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Balood ve ark.'ları tarafından multipl skleroz hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum LPA seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (105,119,120).

LPA, adipogenezin kontrolü ve obeziteyle de ilişkilidir. Adiposit farklılaşması sırasında ATX'in upregülasyonu, preadipositlerin proliferasyonu ve motilitesinin stimülasyonu, adipositlerden LPA ve ATX sekresyonu obezitede

LPA'nın rol aldığı kanıtlardır (106). ATX-LPA yolu ayrıca metabolik hastalık, özellikle insülin direnci ve bozulmuş glukoz homeostazı ile ilişkilendirilmiştir (121).

LPA sinyalizasyonu fibrozis ile de ilişkilendirilmiştir. Mezotel hücrelerinde LPA1 aktivasyonu uyarılmış migrasyon, hücre proliferasyonu ve profibrotik bir faktörün ekspresyonunun upregülasyonuna yol açabilir ve fibroziste görülen patojenik fibroblast proliferasyonuna neden olabilir. Fazla miktarda fibröz konnektif doku oluşumu pulmoner, renal ve tübulointerstisyel fibrozis gibi hastalıklarla sonuçlanır (105).

LPA sinyalizasyonu nöronların, glial hücrelerin ve progenitor hücrelerin fizyolojisini değiştirme potansiyeli nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların progresyonuna katkıda bulunabilir. LPA ve ATX'in Alzheimer hastalığının patogenezinde rol alan amiloid- β oluşumuna, tau'nun hiperfosforilasyonuna ve nörit retraksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Harrison ve ark.'larının çalışmasında LPA1 lokusu silinen farelerin nörolojik ve davranışsal analizi ayrıntılı şekilde rapor edilmiş ve LPA1 reseptör kaybının psikiyatrik hastalıklarda bulunanlara benzer şekilde defektlere neden olduğu saptanmıştır. LPA1 mutasyonunun şizofreni benzeri patoloji ile ilişkili nörotransmitterlerde bir takım değişiklik meydana getirdiği gösterilmiştir (116,122,123).

Kanserin progresyonu hücre çoğalması, büyüme, sağkalım, migrasyon, invazyon ve anjiyogenezin stimülasyonu dahil olmak üzere multipl hücresel süreçlerin disregülasyonunu içerir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda LPA'nın bu süreçlerin her birinde rol oynadığı gösterilmiştir LPA'nın over, prostat, meme, melanom, tiroid ve intestinal kanserler gibi çeşitli kanserlerde proliferasyon, invazyon, metastaz ve terapötik direnci stimüle ettiği bildirilmiştir. (116,124).

2.5.6. Lizofosfatidik Asit ve Nöropatik Ağrı

LPA'nın araştırmalar sonucunda nöropatik ağrının başlamasında kilit bir rol oynadığı ortaya koyulmuştur. LPA nöropatik ağrı mekanizmalarından periferik sensitizasyon, demiyelinizasyon, sinaptik reorganizasyon ve mikrogliya aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (125). Primer afferent nöronların fizyolojik olmayan yoğun stimölasyonu takiben LPA sentezlenmektedir (126).

Duyusal nöronlarda ekprese edilen TRPV1, Nav 1.8, TRESK, TREK1, Cav 3.2 kanalları ve Cav 2.2 kanallarının $\alpha\delta$ 1 alt birimleri gibi iyon kanalları LPA tarafından düzenlenmektedir (51). LPA, TRP veya sodyum kanal aileleri ile etkileşime girerek veya immun sistem hücrelerinin inflamasyon bölgesine kemotaksisini sağlayarak nosiseptörleri dolaylı olarak aktive edebilir veya hassaslaştırabilir (107). TRPV1 kanalı nöropatik ağrıda mekanik hiperaljezi ve allodini ile ilişkilendirilmiştir. LPA, TRPV1'in kanal aktivitesini modüle edebilen hücre dışı ligand olarak tanımlanmıştır (99,127). İnflamasyon veya doku yaralanması sırasında sentezlenen LPA, TRPV1 kanalının endojen aktivatörü olarak belirtilmektedir (51). Bir rat modelli araştırmada LPA'nın sodyum akımları üzerindeki etkileri araştırılmış ve hayvanlarda şiddetli hiperaljezi gelişimine neden olduğu rapor edilmiştir. Dorsal kök gangliyonu nöronlarında LPA1 ile birlikte ekprese edilen Nav 1.8 kanallarının upregölasyonu gözlenmiştir. LPA1 reseptör inhibitörü ile tedavi edilen hayvanlarda Nav 1.8 kanallarının ekspresyonunda ve mekanik hiperaljezide azalma gösterilmiştir (51).

Nöropatik ağrıda hiperaljezi gelişimi dorsal kök gangliyonlarında ağrı transmisyonunun artışına neden olan Cav α 2 δ -1, protein kinaz C gamma'nın ve NMDA reseptörü aracılığıyla işlev gören Ephrin B1'in artmış ekspresyonu ile ilişkilidir. LPA, Cav α 2 δ -1 ve Ephrin B1 upregölasyonunu indüklemektedir ve LPA1 -/- farelerde bu upregölasyonun ortadan kalktığı gözlenmiştir. Sinir hasarının ve intratekal LPA enjeksiyonunun spinal kordun dorsal boynuzunda substansia jelatinozada protein kinaz C gamma'nın upregölasyonuna neden olduğu saptanmıştır (125,128). LPA, reseptörü G α 12/13 üzerinden RhoA/ROCK ve Ras içeren ikincil sinyal yolaklarının aktivasyonu ile nöropatik ağrıda rol

oyunmaktadır. Farelere periferik sinir yaralanmasından önce intratekal BoTN/C3 (Clostridium botulinum C3 exoenzyme; RhoA yolağının inhibitörü) enjeksiyonu uygulanması hiperaljezi gelişimini engellemiştir (129,130).

Demiyelinizasyon, fiziksel çapraz iletişim (sinaptik reorganizasyon) ve ektopik deşarjlar nöropatik ağrının altında yatan mekanizmalar olarak düşünülmektedir. İntratekal LPA uygulanmasının schwann hücrelerinin dejenerasyonuna ve dorsal kök liflerinin demiyelinizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. LPA'nın indüklediği demiyelinizasyon, miyelin protein genlerinin sessizleştirilmesi ve miyelin bazik protein, miyelin protein sıfır ve miyelin ile ilişkili glikoprotein gibi miyelin proteinlerinin downregülasyonu ile kanıtlanmıştır. Ayrıca LPA'nın LPA1 reseptörü aracılığıyla oluşturduğu demiyelinizasyonun dorsal kök gangliyonlarında ve schwann hücrelerinde filizlenmeye (sinaptik reorganizasyon) neden olduğu gösterilmiştir. LPA1 aracılı demiyelinizasyonun ardından duyu liflerindeki iletim kaybı, ağrısız duyu iletimiyle görevli A β lifleri ve ağrılı iletimden sorumlu C veya A δ lifleri arasında fiziksel çapraz kontakta neden olmaktadır. Bu durum anormal ağrı iletimi ve allodiniye sonuçlanmaktadır (125,131).

Nöropatik ağrı mekanizmalarında mikroglia'nın temporal aktivasyonu ve astrositlerin geç aktivasyonu da yer almaktadır (132). LPA, LPA3 reseptörü ile ATP-P2X4 sistemi aracılığıyla mikroglia aktivasyonuna, BDNF sentezine ve santral ağrıya aracılık eder. Sinir hasarı sonrası nöropatik ağrıda astrositler CCL-2 ve CXCL-1 gibi kemokinlerin sentezini indükleyerek ağrı sensitizasyonunda rol oynamaktadır. Nöropatik ağrının geç evresinde astrositlerin kemokin sentezi LPA1 aracılığıyla indüklenmektedir (131,132).

2.6. S100 BETA PROTEİN

S100 proteinleri, S100/kalmodulin/parvalbumin/troponin C süper ailesine aittir ve molekül ağırlıkları yaklaşık 9-13 kDa'dır. S100 protein ailesi, kalsiyum bağlayan EF-hand (helix E-loop-helix F) protein grubunun en büyük alt grubudur. C-terminal EF-hand, tüm EF-hand proteinleri için ortak olan standart kalsiyum

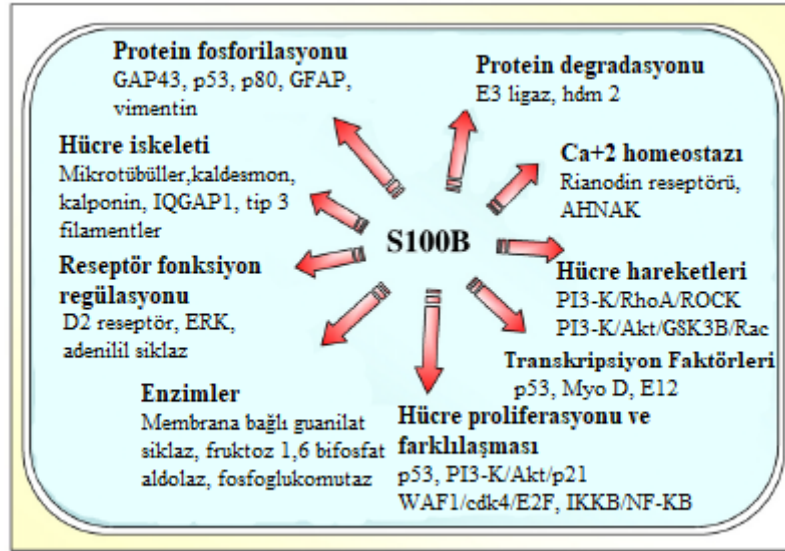
bağlanma halkasını içerir. N-terminal EF hand ise 14 aminoasitten oluşur ve S100 proteinlerinin karakteristiğidir. S100 protein ailesine ait olarak en az 25 protein tanımlanmıştır. S100 proteinleri, farklı aminoasit bileşimleri olan iki alt birim (α , β) türünün heterodimer ve homodimerlerinden oluşmaktadır. S100A, $\alpha\beta$ içeren bir heterodimer olarak tanımlanırken, S100B ise $\beta\beta$ içeren bir homodimerdir. Dimerik S100 proteinlerinin her dimeri dört kalsiyum iyonu bağlamaktadır. Kalsiyum iyonuna ek olarak birçok S100 proteini geniş bir afinite aralığı ile çinko iyonunu da bağlarken bazıları da (S100B ve S100A5) bakır iyonunu bağlayabilir. Bu nedenle S100 proteinlerinin hedef etkileşimlerinin ve hücresel fonksiyonlarının kalsiyum, çinko ve bakır iyonları tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir (133,134).

S100B protein, 10 kDA'lık moleküler ağırlığa sahip asidik bir proteindir ve S100B proteinini kodlayan gen 21q22.3 kromozomunda bulunur (135). S100B proteinin astrositler, ependimal hücreler, oligodendrositler, schwann hücreleri ve mikroglia dahil olmak üzere tüm glial hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. İmmünotokimyasal çalışmalarda S100B protein, CD8+ periferik kan T hücrelerinin % 5-25'inde, yağ dokusunda, melanositlerde, hasarlı miyokarda ve dorsal kök ganglionlarının satellit hücreleri gibi birçok hücrede saptanmıştır. Bu nedenle tüm bu hücre tipleri serumda S100B protein seviyelerini etkileyen potansiyel kaynaklardır (136). S100B proteinin ekstrakraniyal konsantrasyonu, nöronal dokuda bulunanlardan çok daha düşüktür (135).

2.6.1. S100B Proteinin Fizyolojik ve Patofizyolojik Mekanizmaları

Primer olarak astrositlerden salgılanan S100B proteinin hem intrasellüler hem de ekstrasellüler bölgede rolleri mevcuttur (137). S100B proteinin; protein fosforilasyonu, enzim aktiviteleri, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücre iskeleti bileşenlerinin dinamiği, membranların yapısal organizasyonu, intrasellüler Ca^{+2} homeostazı, inflamasyon, oksidatif hücre hasarına karşı koruma, hücre siklusunun ilerlemesi ve farklılaşması gibi çeşitli intrasellüler aktivitelerin Ca^{+2} 'ye bağımlı olarak düzenlenmesinde rol oynadığı saptanmıştır (138). S100B proteininin beyin, kıkırdak ve iskelet kası gelişimi ve rejenerasyonu/onarımı,

beyin hasarı ve nörodejeneratif süreçler sırasında astrositlerin aktivasyonu ve enfarktüs sonrası kardiyomiyositin remodellingi üzerine önemli etkileri mevcuttur (139). S100B protein, büyüme ile ilişkili protein 43 (GAP-43), protein kinaz C'nin regülatör bölgesi, anti-apoptotik faktör Bcl-2'nin regülatör bölgesi ve tümör supresör protein p53 gibi intrasellüler büyümeyle ilişkili hedef proteinlerle etkileşime girer. S100B proteininin upregülasyonu, glikolizi (fruktoz-1,6-bifosfat aldolaz) ve glikojenolizi (fosfoglukomutaz) aktive ederek intrasellüler enerji desteğine katkıda bulunur (140). İntrasellüler bir kalsiyum sensör proteini olarak S100B protein, ikinci habercilerden sinyalleri aktaran ve farklı hücre tiplerinde farklı moleküller ile etkileşime giren çeşitli aktiviteleri düzenlemektedir (141).



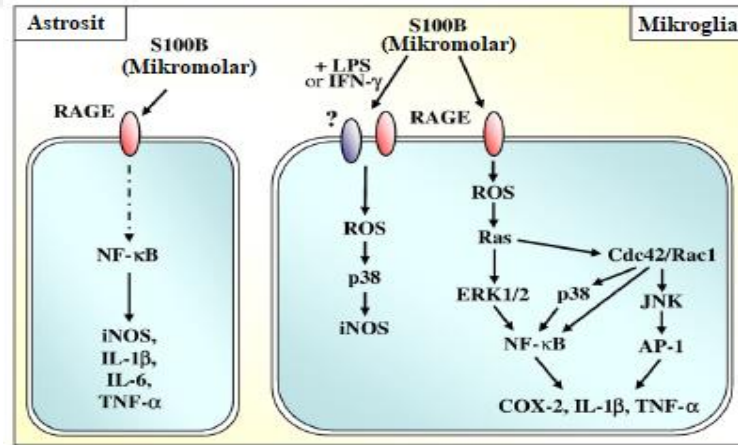
Şekil 9. S100B proteininin intrasellüler regülatör etkileri (142).

Ekstrasellüler S100B protein, parakrin, otokrin ve endokrin tarzda etki ederek hücrel aktivitelerini gerçekleştirmektedir (142). Glial S100B protein, ekstrasellüler alanda sekresyon seviyelerine bağlı olarak trofik veya toksik etkilere sahiptir (143). S100B proteinin ekstrasellüler alandaki nanomolar seviyeleri nöronların büyümesini stimüle eder ve nöronların hayatta kalma oranını artırır. Astrositler, nöronlar ve mikroglia üzerinde trofik etkiler yaratır. Nöronal aktiviteyi, nöronal plastisiteyi ve uzun süreli potansiyelizasyonu artırır. Buna karşın S100B proteininin mikromolar seviyeleri nöronal apoptozisi tetikler, IL-1 β

veya TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu artırır ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuar strese bağılı enzimlerin indüklenmesine yol açarak zıt etkiler ortaya çıkarır (136,143,144). Mikromolar konsantrasyonlarda S100B, glutamatin indüklediği nöronal ölüme, astrositlerin aktivasyonunun uyarılmasına, mikrogliya'da siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun upregülasyonuna, nöronlarda reaktif oksijen radikalleri üretiminin artırılmasına, oligodendrogeneziste bozulmaya, lipid homeostazının ve hücre döngüsünün bozulmasına neden olur (141).

S100B protein, hücre yüzeyinde gelişmiş glikozilasyon son ürünü reseptörlerine (RAGE) bağlanarak etki göstermektedir (145). RAGE, çeşitli hücre dışı ligandlara ve hücre içi efektörlere bağlanarak karmaşık hücre içi sinyal kaskadlarını başlatan transmembran immünoglobülin benzeri bir reseptördür (141). Nanomolar seviyedeki S100B protein, RAGE'nin katılımı ve Ras/MEK/ERK1/2/NF- κ B yolunun aktivasyonu ile anti-apoptotik faktör Bcl-2'nin upregülasyonuna neden olarak toksik uyarılara karşı nöronları korur. S100B proteinin 5 μ M'ye kadar olan seviyeleri PI3-K/Akt/NF- κ B yolağının RAGE-bağımlı aktivasyonu ile nöronal sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir. S100B'nin RAGE-bağımlı aktivasyonu ile nörit ekstansiyonunu sağladığı gösterilmiştir. Akut hasarlı periferik sinirlerde RAGE reseptör aktivitesinin azalması, anatomik rejenerasyonun baskılanmasına ve fonksiyonel iyileşmenin azalmasına neden olmuştur. Bu bulgular nörit büyümesinde RAGE reseptörünün rolünü desteklemektedir. Buna karşılık, S100B proteinin ≥ 250 nM seviyeleri RAGE/PI3-K/Akt/NADPH oksidaz/ROS yolağını aktivasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve kaspaz-3 aktivasyonuna neden olarak dorsal kök ganglion nöronlarının apoptozisine yol açmaktadır. S100B proteini ≥ 500 nM dozlarında, reaktif oksijen radikallerinin aşırı sentezlenmesi, MEK/ERK1/2'nin ROS-bağımlı aktivasyonunun aşırı aktifleştirilmesi ve β -amiloid nörotoksisitesinin artırılması yoluyla yine RAGE reseptörü aracılığıyla nöronlar üzerinde toksik etki göstermektedir (142).

S100B protein astrositleri otokrin bir şekilde etkilemektedir. S100B protein, düşük dozlarda astrosit proliferasyonunu uyarırken daha yüksek konsantrasyonlarda NF- κ B'nin aktivasyonu ile indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) sentaz aktivitesini ve mRNA seviyelerini artırır. S100B proteinin yüksek konsantrasyonları NO sentezlenmesine yol açarak nöronların apoptozisinin yanı sıra astrosit apoptozisine de neden olur. Yüksek S100B protein seviyeleri, astrositlerdeki IL-1 β ekspresyonunu upregüle eder, β -amiloid kaynaklı glial aktivasyonunu artırır ve astrositlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α salınımını uyarır. Sonuç olarak S100B protein, astrositleri trofik hücrelerden beyin enflamatuar yanıtına katılan hücelere dönüştüren süreçte yer alabilir. Ek olarak yüksek konsantrasyonlarda S100B protein, mikrogliaları aktive eder. S100B protein, bakteriyel endotoksin ve IFN- γ ile sinerjistik etki göstererek iNOS ekspresyonunu artırır ve mikroglialardan NO salınımına neden olur. S100B protein, proinflamatuar enzim COX-2, IL-1 β ve TNF- α mikroglia içindeki ekspresyonunu artırır. Sonuçta aktive mikroglia S100B'nin etkisiyle beyin inflamatuvar yanıtına katkıda bulunur (142).



Şekil 10. Mikromolar S100B proteinin astrosit ve mikroglia üzerine etkileri (142).

S100B proteinin RAGE reseptörlerine bağlanarak aktive etmesi inflamatuvar gen ekspresyonunu indükleyebilir ve monositler, makrofajlar, mikroglia ve nötrofillerde oksidatif patlamayı kolaylaştırabilir. Deneysel otoimmün ensefalomyelit (multipl sklerozu taklit eden) modelinde S100B proteinin RAGE-eksprese ensefalojenik CD4⁺ Th1 hücrelerinin kemoatraksiyonu

stimüle ettiği ve merkezi sinir sisteminin T-hücreleri ile infiltrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular S100B protein/RAGE etkileşimlerinin kronik enflamatuvar hastalıklar, neoplaziler ve akut enflamatuvar durumlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (142).

Ayrıca S100B proteinini aşırı eksprese eden transgenik farelerde, hipokampal bağımlı uzaysal öğrenmenin bozulduğu gösterilmiştir. S100B protein yoksun farelerde, hipokampal CA1 bölgesinde korku hafızasında ve uzun süreli potansiyelizasyonda artış saptanmıştır. Bu bulgular ekstrasellüler S100B proteinin sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (140).

2.6.2. Biyobelirteç olarak S100B Protein ve İlişkili Hastalıklar

S100B protein, hem beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda hem de kan serumunda ölçülebilmektedir (135). S100B protein, normalde kan beyin bariyerini geçemez. Ancak kan beyin bariyerinin bozulmasıyla S100B protein serum ve BOS'a geçebilir (146). S100B proteinin lomber BOS/serum konsantrasyon oranı yaklaşık 18/1'dir, ventriküler BOS içindeki konsantrasyonları ise 3.5 kat daha yüksektir. S100B proteinin biyolojik yarı ömrü yaklaşık 30 dakika olmak üzere kısadır ve iki saatte böbreklerden atılır. Vücut sıvılarında S100B proteinin konsantrasyonlarının kalıcı yükselmesi, hasarlı ve/veya nekrotik hücrelerden S100B proteinin sürekli aktif veya pasif sekresyonuna işaretler. EIA, ELISA, IRMA, LIA, ECLIA, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, kütle spektroskopisi ve western blot teknikleri serum ve BOS'taki S100B protein değişikliklerini yüksek sensitivite ile tespit edebilir (140).

S100B protein, ilk kez 1970'lerin sonlarında ekstrasellüler kompartmanda tespit edilmiştir. Akut fazdaki multipl skleroz hastalarının BOS'unda yüksek S100B protein seviyeleri saptanırken inaktif dönemdeki hastalarda düşük S100B seviyeleri saptanmıştır. Sonrasında biyolojik sıvılarda S100B protein seviyelerinin ölçümleri sinir sistemindeki hücre hasarının biyobelirteçleri olarak önerilmiştir. Sonrasında S100B protein ile ilgili araştırmalar BOS dışındaki diğer biyolojik

sıvılara da genişletilmiştir. Periferik kan, kordon kanı, amniyon sıvısı, idrar ve tükürükte sinir sisteminin çeşitli patolojik koşullarında arttığı tespit edilen saptanabilir seviyelerde S100B protein gösterilmiştir (141).

S100B protein, MSS hastalıklarında astroglial aktivasyonun bir işareti olarak gösterilmiştir. S100B proteinin BOS ve/veya serum içeriğindeki değişiklikler çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (144). Ciddi kafa travması, beyin tümörleri, subaraknoid veya intraserebral hemorajiler, Alzheimer hastalığı ve Down Sendromu gibi serebral yaralanma veya lezyonların serum S100B protein seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (147). BOS ve serumdaki yüksek S100B protein seviyeleri travmatik beyin yaralanması (TBY) sonrası MSS'deki hücre hasarının bir işareti olarak kabul edilmiştir. Serum S100B protein seviyeleri ile TBY şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır (148). Klinik araştırmalarda epileptik nöbetlerin hem serum hem de beyin omurilik sıvısındaki yüksek S100B protein seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (149). Akut SKY'li hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların serumunda S100B proteinin kısa sürede hızla yükseldiği ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaralanmanın 10. gününde normal seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Ayrıca S100B proteinin akut SKY'li hastalarda nörolojik fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesinde prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (150). Başka bir araştırmada iskemik inme hastalarının serum S100B protein düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir ve S100B proteinin iskemik inme etiyojisinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (151). S100B proteinin serum düzeyleri şizofreni, majör depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (147). S100B proteinin, inflamasyon, öğrenme/bellek ve nöral plastisitenin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (152). Başka bir araştırmada S100B proteinin migren nöbetlerinden sonra serum seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. S100B proteinin, migren patogenezindeki nörojenik inflamasyonda anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (153).

2.6.3. S100B Protein ve Nöropatik Ağrı

Kalsiyum bağlayıcı protein S100B protein, astrosit markeri olarak kullanılmaktadır. Ağrı modellerinde spinal dorsal boynuzun yüzeysel ve derin katmanlarında astrositlerin aktivasyonu ve hipersensitiviteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Sinir hasarı kaynaklı allodinide astrositlerin aktif bir rol oynadığı bildirilmiştir. Nosisepsiyonla ilişkili olarak S100B proteinin COX-2 ekspresyonunu ve prostaglandin sentezini arttırarak spinal sensitizasyonda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (154). Astrositlerden salgılanan S100B protein, nöronal membran üzerindeki RAGE reseptörüne bağlanır ve nöronal sinaptik plastisitede rol oynayan sinyal kaskadlarını yönlendirir. S100B protein, sinir yaralanması sonrası santral sensitizasyonu indükleyerek ve/veya koruyarak astrosit-nöron sinyalleri aracılığıyla nöropatik ağrıda olası bir aday olabilir. Ratlarda yapılan bir araştırmada L5 spinal sinir transeksiyonu sonrası lomber spinal kordda S100B mRNA ve proteinin ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir. Sinir yaralanmasına bağlı davranışsal hipersensitivitede S100B proteinin fonksiyonel rolünün oluşturulmasını amaçlayan ikinci bir deney dizisinde, S100B proteinden yoksun farelerde mekanik allodini azalmış ve S100B proteini fazla eksprese eden transgenik farelerde L5 spinal sinir transeksiyonu sonrasında mekanik allodinide artış gösterilmiştir (148). Santral nöropatik ağrıya disfonksiyonel “aşırı aktive edilmiş” astrositler katkıda bulunmaktadır. SKY sonrası santral nöropatik ağrının altında yatan transkripsiyonel değişikliklerin incelendiği bir araştırmada, santral nöropatik ağrısı olan ve olmayan ratların spinal kordundan çıkarılan DNA mikrodizileri ve RNA'ları incelenmiştir. DNA mikrodizilerinin analizinde santral nöropatik ağrı geliştiren ratların spinal kordunda inflamasyon ve astrositik aktivasyonla ilişkili gen ekspresyonunda belirgin artış gösterilmiştir. Spinal kordda S100B proteinde santral nöropatik ağrı ile korele olarak 9 ay boyunca yükseklik saptanmıştır (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmamıza Aralık 2017 - Mart 2019 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na ait serviste yatarak takip edilen ve polikliniğe ayaktan başvuran yaşları 18-70 arasında, 130'u erkek ve 47'si kadın olmak üzere travmatik spinal kord yaralanmalı toplam 177 hasta dahil edildi. Hastalar nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya başlamadan önce Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcılara ön bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu rehberliğinde çalışma ile ilgili detaylı bilgiler verildi ve imzalı onayları alındı.

3.1.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya seçilen hastalar aşağıda yer alan dahil edilme kriterlerine göre belirlenmiştir.

Dahil edilme kriterleri: Çalışmaya travmatik spinal kord yaralanmalı, 18-70 yaş aralığında, nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısı bulunmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formunu imzalayan 130'u erkek ve 47'si kadın olmak üzere toplam 177 hasta dahil edildi.

Dışlama kriterleri: Nöropatik ağrı dışında nosiseptif ağrı yakınması olan, spinal kord yaralanması dışında nöropatik ağrıya neden olabilecek başka hastalığı bulunan (diyabetes mellitus, postherpetik nevralji vb.), majör medikal komplikasyonu olan (solunum yetmezliği, ciddi kardiyak aritmi, aktif venöz tromboembolizm), hiperlipidemi saptanan (total kolesterol >200, trigliserid >200, LDL >130), aktif enfeksiyonu saptanan, malignite öyküsü bulunan, heterotopik ossifikasyon saptanan, ileri kognitif bozukluk saptanan, akut ciddi psikiyatrik

hastalığı bulunan, travmatik veya non-travmatik beyin hasarına sahip, obezite saptanan, Modifiye Ashworth Skalası'na göre spastisitesi 3 ve üzerinde değerlendirilen ve spinal şoktaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1.2. Olguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınması uygun görülen hastaların değerlendirme sonuçları hazırlanan Ek-1'deki hasta değerlendirme formuna kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, vücut kitle indeksi), yaralanma tarihi, yaralanma etiyojisi, hastalık süresi, operasyon öyküsü, komplikasyonları, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçları, nöropatik ağrı bulunan hastalarda ağrının başlangıç zamanı, ağrının yeri, ağrının karakteri, ağrının süresi, sıklığı, gece ağrısı, ağrının pozisyonla ilişkisi, nöropatik ağrı için ilaç kullanımı sorgulandı ve hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

3.1.2.1. Nörolojik Muayene

Çalışmaya dahil edilen hastaların nörolojik muayenesi Ek-2 'de gösterilen 2013 ASIA değerlendirme formu kullanılarak yapıldı. Hastaların nörolojik yaralanma seviyeleri, motor ve duyu seviyeleri değerlendirildi. Son olarak ASIA Bozukluk Skalasına göre evresi belirlenerek kaydedildi.

3.1.2.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların yaşam kalitesi Ek-3 deki SF-36 (Short-form 36) Yaşam Kalitesi Ölçeği ile değerlendirildi. SF-36, klinik ve gözlemsel çalışmalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için en yaygın kullanılan araçlardan biridir. SF-36, sekiz alt kategoriyi içeren 36 sorudan oluşan bir formdur. Bu sekiz kategorinin başlıkları; fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlık problemleri nedeniyle rol kısıtlılığı, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel problemler nedeniyle rol kısıtlılığı ve mental sağlığı içermektedir. Her kategori 2-10 arasında sorudan oluşmaktadır ve her kategori için ayrı ayrı 0-100 arasında skor hesaplanmaktadır. Değerlendirme sonucunda elde edilen düşük puanlar azalmış yaşam kalitesini göstermektedir (155,156).

3.1.2.3. Depresyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların depresyon düzeyi Ek-4'deki Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi. BDÖ, depresyonda görülen bedensel, emosyonel, bilişsel ve güdüsel belirtileri ölçmek üzere Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yirmi bir sorudan oluşan bir ölçektir. Her sorunun puanı 0-4 arasında değişmekte olup ölçeğin toplam puanı 0-63 arasında hesaplanmaktadır (157). Toplam puan hesaplandığında 0-9 normal, 10-19 hafif depresyon, 20-30 orta dereceli depresyon ve 31-63 şiddetli depresyon olarak derecelendirilmektedir (158). Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli tarafından yapılmıştır (159).

3.1.2.4. Fonksiyonel Bağımsızlık Düzeyinin Belirlenmesi

Hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık durumu Ek-5'deki Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ) kullanılarak değerlendirildi. FBÖ, motor fonksiyonel dizabiliteyi 13 madde ile kognitif fonksiyonel dizabiliteyi 5 madde ile değerlendiren toplamda 18 maddeden oluşan bir skaladır. Motor fonksiyon alt başlıkları; beslenme, kendine bakım, banyo yapma, üst ekstremitte giyinme, alt ekstremitte giyinme, tuvalet bakımı, mesane sfinkter kontrolü, barsak sfinkter kontrolü, yatak/sandalyeye transfer, tuvalaete transfer, banyoya transfer, yürüyerek/tekerlekli sandalye ile mobilizasyon ve merdiven inip-çıkma'yı kapsamaktadır. Kognitif fonksiyon alt başlıkları ise anlama, ifade etme, sosyal katılım, problem çözme ve bellekten oluşmaktadır. Her madde 7 puanlık bir ölçek ile değerlendirilir. (7: tam bağımsızlık (zamanında ve güvenli bir şekilde aktivite yapılır), 6: modifiye bağımsızlık (bir cihaz kullanarak aktivite yapılır), 5: gözetimli, 4: minimal yardım (yapılacak aktivitenin %75'ini kişi yerine getirebilir), 3: orta dereceli yardım (yapılacak aktivitenin %50'sini kişi yerine getirebilir), 2: maksimum yardım (yapılacak aktivitenin %25'ini kişi yerine getirebilir) ve 1: tam yardım) (160).

3.1.2.5. Fonksiyonel Ambulasyon Düzeyinin Belirlenmesi

Hastaların fonksiyonel ambulasyon seviyesi Ek-6'daki WISCI (Walking Index Spinal Cord Injury) ile değerlendirildi. WISCI, kişilerin yürüyüşünü yardımcı fiziksel destek, breys ve / veya cihaz ihtiyacına dayanarak değerlendiren 0-20 arasında seviyeden oluşan bir ölçektir (161).

3.1.2.6. Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi

Hastalardaki nöropatik ağrı taraması Ek-7'de gösterilen DN4 ölçeği kullanılarak gerçekleştirildi. DN4 anketi Fransız uzmanlar grubu tarafından geliştirilmiş ve onaylanmıştır. DN4 anketi 10 maddeden oluşmaktadır. İlk yedi madde nöropatik ağrı karakteristiklerini ve duyumlarını içermektedir. Bu yedi maddede yanma, ağrılı soğukluk hissi, elektrik çarpması, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma ve kaşınma mevcuttur. Kalan üç madde ise dokunma ve iğne hipoestezisi ile fırçalama allodinisinin değerlendirildiği fizik muayene kısmından oluşmaktadır. Her madde için hastanın cevabı evet veya hayır olarak değerlendirilir. Hastanın cevabı 'evet' ise 1 puan ya da 'hayır' ise 0 puan olmak üzere skorlanır. 10 maddenin hepsinin değerlendirilmesi sonucunda 4 puan ve üzeri skor hesaplanırsa hasta nöropatik ağrılı olarak tanımlanır. 2010 yılında Çevik ve ark.'nın yaptığı çalışmada DN4 anketinin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. DN4 anketinin nöropatik ağrı saptanmasındaki sensitivitesi %95 ve spesifitesi %96 olarak bildirilmiştir (162).

Hastaların nöropatik ağrı yoğunluğunu ve semptomlarının şiddetini değerlendirmek amacıyla çalışmalarda oldukça yaygın şekilde kullanılan ve Ek-8'de gösterilen 10 cm'lik bir VAS (Visual Analog Skala) kullanıldı. Hastalardaki nöropatik ağrı semptomları olan yanma, karıncalanma, uyuşma, elektriklenme, iğnelenme, üşüme, kaşıntı, paroksizmal ağrı, künt ağrı, hoşnutsuzluk, yüzeysel ağrı ve derin ağrı hastalar tarafından VAS'a göre derecelendirildi ve Ek-8'de gösterilen değerlendirme formuna kaydedildi. VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale getirerek ölçümünü sağlayan, kolay uygulanan ve güvenilir bir skaladır. Bu skalada işaretlenmiş yatay bir doğru üzerinde başlangıcı

0 olan ve birer cm' lik arayla 10' a kadar her bir cm'ye sayısal değer verilir. Hiç ağrı olmaması '0', en şiddetli ağrı '10' olarak derecelendirilir (157).

3.1.2.7. Spastisitenin Değerlendirilmesi

Hastaların omuz kuşağı, dirsek, el-el bileği, kalça kuşağı, diz, ayak-ayak bileği bölgelerindeki spastisitesi Ek-9'da gösterilen Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile değerlendirildi. Modifiye Ashworth Skalası, ekstremitenin pasif hareketine karşı algılanan direnci 6 kademeli olarak değerlendiren bir ölçektir.

Modifiye Ashworth Skalası

0: Kas tonusunda artış yoktur.

1: Etkilenen ekstremitenin fleksiyon veya ekstansiyon hareketinde ROM (range of motion) sonu minimum direncin saptanması veya bir yakalama-gevşeme hissinin algılanması şeklinde ortaya çıkan hafif kas tonusu artışı mevcuttur.

1+: Etkilenen ekstremitenin fleksiyon veya ekstansiyon hareketinde yakalama hissinin algılandığı veya ROM'un yarısından az kısmında minimum direncin saptandığı hafif kas tonusu artışı mevcuttur.

2: Etkilenen ekstremitenin fleksiyon veya ekstansiyon hareketinde ROM'un büyük çoğunluğunda kas tonusunda daha belirgin artış mevcuttur ancak etkilenen kısımlar kolayca hareket ettirilebilir.

3: Kas tonusunda belirgin artış mevcuttur ve pasif hareket zordur.

4: Etkilenen kısımlar fleksiyon veya ekstansiyonda rijid durumdadır (163).

3.1.2.8. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan Wbc, Hb, PLT, CRP, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, AST, ALT, glukoz, HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid tetkikleri istendi ve tetkik sonuçları Ek-1'de gösterilen hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

Serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviye ölçümü için hastaların kan örnekleri 12 saat açlığı takiben antekübital venden enjektör yardımıyla sarı

kapaklı jelli biyokimya tüplerine alındı ve biyokimya laboratuvarına transferi gerçekleştirildi. Biyokimya Anabilim Dalı tarafından alınan kan örnekleri pıhtılaşmanın gerçekleşmesi için 30 dakika oda ısısında bekletildi ve sonrasında tüm numuneler 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Kandan serumları ayrılan numuneler uygun tüplere küçük kısımlar olarak bölündü ve hasta sayısı tamamlanıncaya kadar -80 derecede saklandı. Hasta sayısı tamamlandığında biyokimya laboratuvarında toplanan serumlarda S100B protein ve lizofosfatidik asit seviyesi ölçümü planlandı. Hasta sayısı tamamlandığında serumda S100B protein ve lizofosfatidik asit ölçümleri Bioassay Technology Laboratory marka Human S100B ve Lizofosfatidik Asit Elisa kitleri ile (Ningguo Road, Yangpu District, Shanghai, China) yapıldı. Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar S100B protein için ng/L ve lizofosfatidik asit için nmol/ml olarak saptandı. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar arasında serumdaki lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyelerinin karşılaştırılması planlandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizlerde Windows için geliştirilmiş SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Devamlı verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler yüzde ve frekanslar olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Devamlı değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. Çalışmada sunulan tüm p değerleri çift yönlü olup $<0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza yaşları 18-70 arasında travmatik spinal kord yaralanmalı 130'u erkek ve 47'si kadın olmak üzere toplam 177 hasta dahil edildi. Çalışmamıza alınan hastalar nöropatik ağrı durumuna göre nöropatik ağrılı ve ağrısız olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamıza alınan hastaların 101'inde (%57,1) nöropatik ağrı saptanırken 76'sında (%42,9) nöropatik ağrı saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen nöropatik ağrılı gruptaki hastaların 30'u (%29,7) kadın ve 71'i (%70,3) erkek hastadan oluşuyordu. Nöropatik ağrısız gruptaki hastaların 17'si (%22,4) kadın ve 59'u (%76,6) erkek hastadan oluşuyordu. Nöropatik ağrılı grubun yaş ortalaması $34,28 \pm 13,45$ ' idi. Nöropatik ağrısız grubun yaş ortalaması $32,07 \pm 12,70$ ' idi. Çalışmamıza alınan hastaların demografik verilerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ortalama yaş, cinsiyet, medeni durum ve öğrenim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Çalışmamıza alınan nöropatik ağrılı gruptaki hastaların BMI ortalaması $24,41 \pm 3,83$ iken, nöropatik ağrısız gruptaki hastaların BMI ortalaması $23,31 \pm 3,94$ ' idi. Gruplar arasında BMI ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Nöropatik ağrılı gruptaki hastaların BMI ortalaması nöropatik ağrısız gruptaki hastalardan daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

Özellikler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76)	Anlamlılık Testi p
Yaş (yıl) (Ortalama±S.sapma)	34,28±13,45	32,07±12,70	p = 0,156
Cinsiyet			
Kadın (n, %)	30 (%29,7)	17 (%22,4)	p = 0,274
Erkek (n, %)	71 (%70,3)	59 (%76,6)	
BMI (kg/m2) (Ortalama±S.sapma)	24,41±3,83	23,31±3,94	p = 0,042
Medeni durum			
Evli (n,%)	43 (%42,6)	28 (%36,8)	p = 0,524
Bekar (n,%)	55 (%54,5)	47 (%61,8)	
Dul (n,%)	3 (%3)	1 (%1,3)	
Öğrenim durumu			
Okuryazar değil (n,%)	2 (%2)	2 (%2,6)	p = 0,284
Okur yazar (n,%)	2 (%2)	0 (%0)	
İlköğretim (n,%)	51 (%50,5)	28 (%36,8)	
Lise (n,%)	35 (%34,7)	33 (%43,4)	
Üniversite (n,%)	11 (%10,9)	13 (%17,1)	

Çalışmamıza dahil edilen nöropatik ağrılı gruptaki hastaların ortalama yaralanma süreleri 44,96±30,06 ay'idi. Nöropatik ağrısız gruptaki hastaların ortalama yaralanma süreleri 48,82±50,53 ay'idi. Nöropatik ağrılı gruptaki hastaların yaralanma etiyojilerine bakıldığında 49'u (%48,5) motorlu taşıt kazası, 29'u (%28,7) düşme, 12'si (%11,9) ateşli silah yaralanması, 5 (%5) sığ suya dalma ve 6'sı (%5,9) ağırlık altında kalmaya sekonder yaralandığı saptandı. Nöropatik ağrısız gruptaki hastaların yaralanma etiyojilerine bakıldığında 38'i (%50) motorlu taşıt kazası, 29'u (%38,2) düşme, 4'ü (%5,3) ateşli silah yaralanması, 4 (%5,3) sığ suya dalma ve 1'i (%1,3) ağırlık altında kalmaya sekonder yaralandığı saptandı. Çalışmamıza alınan hastaların yaralanma süreleri,

yaralanma etiyolojileri, nörolojik yaralanma seviyesi, yaralanan spinal bölge, nörolojik sınıflama ve ABS değerlendirilmesinde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların yaralanma süresi, etiyolojileri, yaralanma seviyesi, yaralanan spinal bölge, nörolojik sınıflama ve ABS verilerinin karşılaştırılması

Özellikler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76)	Anlamlılık Testi p
Yaralanma süresi (ay) (Ortalama±S.sapma)	44,96±30,06	48,82±50,53	p = 0,768
Yaralanma Etiyolojisi			
Motorlu taşıt kazası (n,%)	49 (%48,5)	38 (%50)	p = 0,226
Düşme (n,%)	29 (%28,7)	29 (%38,2)	
Ateşli silah yaralanması (n,%)	12 (%11,9)	4 (%5,3)	
Sığ suya dalma (n,%)	5 (%5)	4 (%5,3)	
Ağırlık altında kalma (n,%)	6 (%5,9)	1 (%1,3)	
Yaralanan Spinal Bölge			
Servikal (n,%)	26 (%25,7)	22 (%28,9)	p = 0,653
Torakal (n,%)	60 (%59,4)	40 (%52,6)	
Lumbosakral (n,%)	15 (%14,9)	14 (%18,4)	
Nörolojik Yaralanma Seviyesi			
C1-C4 (n,%)	10 (%9,9)	5 (%6,6)	p = 0,626
C5-C8 (n,%)	16 (%15,8)	17 (%22,4)	
T1-T6 (n,%)	16 (%15,8)	13 (%17,1)	
T7 ve distali (n,%)	59 (%58,4)	41 (%53,9)	
ASIA Bozukluk Skalası			
A (n,%)	46 (%45,5)	34 (%44,7)	p = 0,887
B (n,%)	19 (%18,8)	12 (%15,8)	
C (n,%)	27 (%26,7)	24 (%31,6)	
D (n,%)	9 (%8,9)	6 (%7,9)	

Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruptaki hastaların değerlendirilen biyokimyasal ve hematolojik parametre sonuçlarında nöropatik ağrılı gruptaki hastaların platelet sayısı nöropatik ağrısız gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$). Diğer parametreler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101) Ortalama±S.sapma	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76) Ortalama±S.sapma	Anlamlılık Testi p
BUN (mg/dL)	11,78±3,55	12,62±4,15	p = 0,207
Kreatinin (mg/dL)	0,63±0,18	0,65±0,19	p = 0,471
Sodyum (mmol/L)	139,76±2,32	139,89±2,84	p = 0,978
Potasyum (mmol/L)	4,31±0,41	4,34±0,39	p = 0,726
Klorür (mEq/L)	102,65±2,63	102,91±2,79	p = 0,864
Kalsiyum (mg/dL)	9,11±0,41	9,12±0,36	p = 0,420
AST (U/L)	20,10±7	19,73±7,96	p = 0,515
ALT (U/L)	18,57±12,75	17,57±12,33	p = 0,395
Total Kolesterol (mg/dL)	154,93±30,43	149,08±30,56	p = 0,297
Trigliserid (mg/dL)	126,81±50,27	126,04±66,83	p = 0,512
LDL (mg/dL)	106,05±23,70	99,03±28,29	p = 0,237
HDL (mg/dL)	34,52±9,68	35,06±9,47	p = 0,453
Glukoz (mg/dL)	90,31±9,89	91,10±14,55	p = 0,689
WBC	7460,59±2105	7651±1972	p = 0,424
Hemoglobin (g/dL)	13,67±1,71	13,47±1,64	p = 0,535
Platelet	250,950±69,367	232,592±64,332	p = 0,042
CRP (mg/dL)	0,69±1,07	0,61±0,88	p = 0,358

4.2. NÖROPATİK AĞRILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastalar DN4 ölçeği kullanılarak nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız olmak üzere iki gruba ayrıldı. DN4 skoru 4 ve üzeri olanlar nöropatik ağrılı, DN4 skoru <4 olanlar nöropatik ağrısız olarak

değerlendirildi. Nöropatik ağrılı gruptaki ortalama DN4 skoru $6,42 \pm 1,54$ iken, nöropatik ağrısız gruptaki ortalama DN4 skoru $1,36 \pm 1,32$ ' idi. İki grubun DN4 ölçeğinde sorgulanan parametreler karşılaştırıldığında nöropatik ağrılı grupta kaşınma haricindeki diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla oranlarda bulundu ($p < 0,05$). DN4 anketinde sorgulan nöropatik ağrı semptomlarından en çok izlenenler sırasıyla karıncalanma, yanma ve hissizlik olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplarda DN4 ölçeğindeki parametrelerin pozitif bulunma oranları ve gruplar arası DN4 ölçeğindeki parametrelerinin karşılaştırılması.

DN4'ün parametreleri	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76)	Anlamlılık Testi p
Yanma	93 (%92,1)	16 (%21,1)	p = 0,000
Ağrılı soğuk hissi	34 (%33,7)	0	p = 0,000
Elektrik çarpması	71 (%70,3)	6 (%7,9)	p = 0,000
Karıncalanma	98 (%97,0)	34 (%44,7)	p = 0,000
İğnelenme	68 (%67,3)	6 (%7,9)	p = 0,000
Hissizlik	91 (%90,1)	21 (%27,6)	p = 0,000
Kaşınma	4 (%4)	2 (%2,6)	p = 0,629
Dokunma hipoestezisi	76 (%75,2)	10 (%13,2)	p = 0,000
İğne hipoestezisi	76 (%75,2)	10 (%13,2)	p = 0,000
Fırçalama allodinisi	37 (%36,6)	0	p = 0,000

Nöropatik ağrılı hastaların nöropatik ağrı süresinin ortalaması $35,51 \pm 26,94$ ay' idi. Nöropatik ağrılı 101 hastadan 82'sinde (%81,2) yaralanma sonrası ilk bir yıl içinde nöropatik ağrı başlamıştı. Nöropatik ağrılı hastaların gün içindeki ortalama ağrı süreleri $13,65 \pm 5,01$ saattir. Nöropatik ağrılı hastaların 94 'ü (%93,1) her gün ağrıdan şikayetçi iken, 7'si (%6,9) haftanın üç gününde ağrıdan şikayetçiydi. Nöropatik ağrılı hastaların 38'inde (%37,6) gece ağrısı mevcuttu. Nöropatik ağrılı hastaların 51'i (%50,4) istirahat sırasında ağrısının arttığını, 19'u (%18,81) aktivite ile ağrısının arttığını ve 31'i (%30,6) ağrısının aktiviteden

bağımsız olduğunu ifade etti. Nöropatik ağrılı hastaların 65'i (%64,4) devamlı ağrıdan yakınırken 36'sı (%35,6) paroksizmal ağrıdan yakındı. Nöropatik ağrılı hastaların 85'inde (%84,2) nörolojik yaralanma seviyesinin altında ağrısı mevcut iken, 16'sında (%15,8) nörolojik yaralanma seviyesinde ağrısı mevcuttu. Nöropatik ağrılı hastaların 66'sı (%65,3) nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalin, gabapentin, duloksetin, amitriptilin, diazepam etken maddeli ilaçlardan en az birini kullanmakta iken, 35'i (%34,2) nöropatik ağrı için ilaç kullanmıyordu. Nöropatik ağrısız olarak değerlendirilen hastaların 22'si (%28,9) ilaç kullanmakta iken, 54'ü (%71,1) ilaç kullanmıyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Nöropatik ağrılı hastaların klinik özellikleri

Nöropatik ağrı süresi (ay) (Ortalama±S.sapma)	35,51±26,94
İlk bir yıl içinde nöropatik ağrı başlangıcı (n,%)	82 (%81,2)
Gün içindeki ağrı süresi (saat) (Ortalama±S.sapma)	13,65±5,01
Nöropatik ağrı sıklığı Her gün (n,%) Haftada üç gün (n,%)	94 (%93,1) 7 (%6,9)
Gece ağrısı varlığı (n,%)	38 (%37,6)
Nöropatik ağrının aktivite ile ilişkisi İstirahatle artan (n,%) Hareketle artan (n,%) Pozisyondan bağımsız (n,%)	51 (%50,4) 19 (%18,8) 31 (%30,6)
Nöropatik ağrının süre karakteri Devamlı ağrı (n,%) Paroksizmal ağrı (n,%)	65 (%64,4) 36 (%35,6)
Lezyon seviyesi ve nöropatik ağrı Lezyon seviyesinde (n,%) Lezyon seviyesinin altında nöropatik ağrı (n,%)	16 (%15,8) 85 (%84,2)
Nöropatik ağrı ve ilaç kullanımı Nöropatik ağrılı ilaç kullananlar (n,%) Nöropatik ağrılı ilaç kullanmayanlar (n,%)	66 (%65,3) 35 (%34,2)

Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastaların VAS ile ağrı yoğunluğu değerlendirildi. Nöropatik ağrılı hastaların VAS ağrı yoğunluğu ortalaması $6,86 \pm 1,69$ iken nöropatik ağrısız grubun VAS ağrı yoğunluğu $1,53 \pm 1,54$ idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (**p = 0,000**).

Nöropatik ağrılı hastaların nöropatik ağrı semptomları olan yanma, karıncalanma, uyuşma, elektriklenme, iğnelenme, üşüme, kaşıntı, paroksizmal ağrı, künt ağrı, yüzeysel ağrı, derin ağrı ve hoşnutsuzluk düzeyi VAS ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bütün nöropatik ağrı semptomlarının VAS ortalamaları nöropatik ağrılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (**p < 0,05**) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arası nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirme verilerinin karşılaştırılması

Nöropatik ağrı semptomları	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101) Ortalama±S.sapma	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76) Ortalama±S.sapma	Anlamlılık Testi p
VAS yanma	6,06±2,75	2,75±1,10	p = 0,000
VAS karıncalanma	5,91±2,14	1,22±1,49	p = 0,000
VAS uyuşma	5,38±2,59	0,86±1,44	p = 0,001
VAS elektriklenme	4,30±3,35	0,76±0,88	p = 0,000
VAS iğnelenme	4,29±3,31	0,93±0,83	p = 0,000
VAS üşüme	2,26±3,22	0,48±0,56	p = 0,000
VAS kaşıntı	2,47±2,14	0,22±0,19	p = 0,000
VAS paroksizmal ağrı	2,0±3,18	0,07±0,48	p = 0,000
VAS künt ağrı	2,50±3,28	0,19±0,86	p = 0,000
VAS yüzeysel ağrı	1,38±2,15	0,07±0,51	p = 0,000
VAS derin ağrı	6,36±1,74	1,46±1,50	p = 0,000
VAS hoşnutsuzluk	6,47±2,32	1,30±1,46	p = 0,000

4.3. GRUPLAR ARASI HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ, DEPRESYON DÜZEYİ, FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ VE FONKSİYONEL AMBULASYON DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastaların yaşam kalitesi SF-36 formu ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar arası karşılaştırma yapıldığında nöropatik ağrılı grupta SF-36 formundaki alt parametrelerden olan vücut ağrısı, canlılık, mental sağlık ve emosyonel rol kısıtlılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,05$). SF-36 formundaki alt parametrelerden olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, genel sağlık ve sosyal fonksiyonda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastaların depresyon düzeyi Beck depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar karşılaştırıldığında nöropatik ağrılı gruptaki depresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 12).

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastaların fonksiyonel bağımsızlık düzeyi fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ) ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar karşılaştırıldığında fonksiyonel bağımsızlık ölçeğinin total motor skorunda bağımsızlık düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastaların fonksiyonel ambulasyon düzeyi WISCI ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar karşılaştırıldığında fonksiyonel ambulasyon düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arasında SF-36, Beck Depresyon Ölçeği, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği ve WISCI parametrelerinin karşılaştırılması

Ölçekler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101) Ortalama±S.sapma	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76) Ortalama±S.sapma	Anlamlılık Testi p
SF-36 Parametreleri			
Fiziksel fonksiyon	9,82±16,60	12,92±20,44	p = 0,539
Fiziksel rol kısıtlılığı	1,23±6,49	2,96±11,52	p = 0,259
Emosyonel rol kısıtlılığı	70,94±36,77	81,55±32,44	p = 0,03
Mental sağlık	61,69±17,06	75,10±15,06	p = 0,000
Genel sağlık	46,08±20,76	51,05±20,69	p = 0,141
Canlılık	58,79±17,64	68,42±17,36	p = 0,000
Vücut ağrısı	54,57±22,04	90,1±12,18	p = 0,000
Sosyal fonksiyon	56,24±32,40	60,75±31,97	p = 0,317
Beck Depresyon Ölçeği	10,72 ±6,83	7,64±5,26	p = 0,001
Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği			
Total motor skor	50,90±17,99	50,89±19,52	p = 0,994
WISCI	7,87±5,27	6,93±5,36	p = 0,442

4.4. SERUM LİZOFOSFATİDİK ASİT VE S100B PROTEİN SEVİYELERİNİN DEMOGRAFİK VERİLER, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza dahil edilen hastaların serum lizofosfatidik asit seviyesinin erkeklerdeki ortalaması 3,47±2,83 nmol/ml iken kadınlardaki ortalaması 4,32±3,64 nmol/ml idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların serum S100B seviyesinin erkeklerdeki ortalaması 72,25±42,34 ng/L iken kadınlardaki ortalaması

79,63±43,43 ng/L'idi. Kadınlardaki serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyesi erkeklerden biraz daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Lizofosfatidik asitin ve S100B proteinin serum seviyeleri ile hastaların yaş ve BMI arasındaki korelasyon incelendiğinde ikisinin de yaş ve BMI ile negatif korelasyonu olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Genç ve BMI'sı düşük olan hastaların serum LPA ve S100B protein seviyeleri daha yüksek saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu.

Parametre	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0,281	0,000	-0,376	0,000
BMI	-0,231	0,000	-0,245	0,001

LPA: Lizofosfatidik asit BMI: Body Mass Index

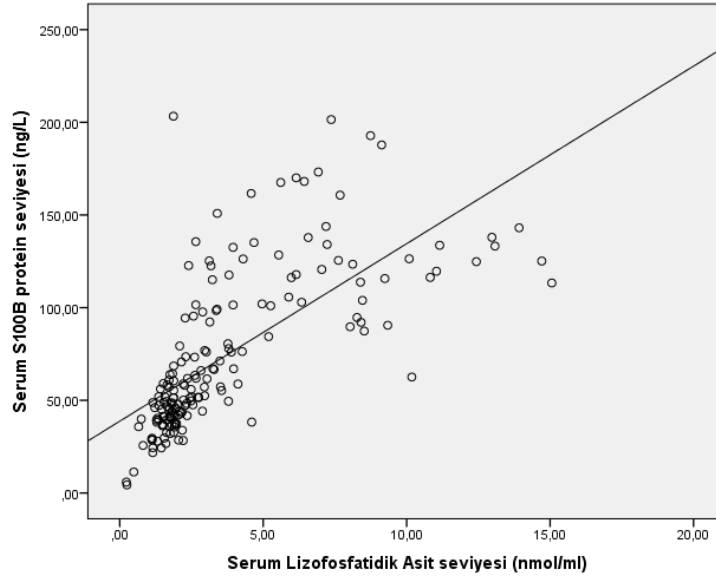
Serum LPA ve S100B protein seviyelerinin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde trigliserid ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu saptandı, HDL ile ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile serum Lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.

Parametre	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
BUN (mg/dL)	0,026	0,729	0,007	0,927
Kreatinin (mg/dL)	-0,084	0,268	-0,022	0,772
Sodyum (mmol/L)	0,095	0,207	0,099	0,189
Potasyum (mmol/L)	-0,034	0,651	-0,032	0,674
Klorür (mEq/L)	0,064	0,394	0,086	0,256
Kalsiyum (mg/dL)	0,071	0,346	0,052	0,496
AST (U/L)	-0,062	0,413	-0,061	0,419
ALT (U/L)	-0,125	0,099	-0,094	0,214
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,078	0,301	-0,055	0,469
Trigliserid (mg/dL)	-0,265	0,000	-0,171	0,023
LDL (mg/dL)	-0,006	0,940	0,023	0,766
HDL (mg/dL)	0,251	0,001	0,177	0,019
Glukoz (mg/dL)	-0,303	0,000	-0,200	0,008
WBC	-0,090	0,231	-0,023	0,759
Hemoglobin (g/dL)	-0,033	0,664	-0,059	0,437
Platelet	-0,006	0,941	-0,059	0,434
CRP (mg/dL)	-0,132	0,082	-0,120	0,114

LPA: Lizofosfatidik asit

Hastaların serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ikisi arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,818$, $p=0,000$).



Şekil 11. Serum lizofosfatidik asit ile S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar arasında serum LPA ve S100B protein seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplar arası serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	Nöropatik Ağrılı Grup (n=101) Ortalama±S.sapma	Nöropatik Ağrısız Grup (n=76) Ortalama±S.sapma	Anlamlılık Testi p
Serum Lizofosfatidik asit seviyesi (nmol/ml)	3,93 ±3,25	3,39±2,82	p = 0,25
Serum S100B protein seviyesi (ng/L)	74,45±43,64	73,88±41,54	p = 0,858

Hastaların DN4 skoru ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). DN4 skoru ile serum S100B protein seviyeleri ile çok zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). DN4 skoru ile serum lizofosfatidik asit seviyeleri ile çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. DN4 skoru ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon

Parametreler	r değeri	Anlamlılık testi p
Serum lizofosfatidik asit seviyesi (nmol/ml)	0,029	0,70
Serum S100B protein seviyesi (ng/L)	-0,035	0,644

Nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilmesi ile serum LPA seviyesi arasındaki korelasyon incelendiğinde VAS yanma, VAS uyuşma, VAS elektriklenme, VAS iğnelenme, VAS üşüme, VAS paroksizmal ağrı, VAS derin ağrı, VAS karıncalanma ve VAS kaşıntı arasında çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p >0,05$). VAS hoşnutsuzluk, VAS künt ağrı ile VAS yüzeysel ağrı serum lizofosfatidik asit seviyesi arasında çok zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p >0,05$) (Tablo 17).

Nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilmesi ile serum S100B protein seviyesi arasındaki korelasyon incelendiğinde VAS elektriklenme, VAS iğnelenme, VAS paroksizmal ağrı ve VAS künt ağrı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p >0,05$). Diğer nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilmesi ile serum S100B

protein arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilmesi ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki korelasyon.

Parametreler	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum LPA seviyesi (nmol/ml)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)	Serum S100B protein seviyesi (ng/L)
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
VAS yanma	0,101	0,181	-0,019	0,917
VAS karıncalanma	0,019	0,804	-0,032	0,797
VAS uyuşma	0,008	0,912	-0,056	0,459
VAS elektriklenme	0,012	0,877	0,003	0,971
VAS iğnelenme	0,081	0,171	0,060	0,285
VAS üşüme	0,087	0,251	-0,004	0,959
VAS kaşıntı	0,012	0,874	-0,088	0,245
VAS paroksizmal ağrı	0,030	0,694	0,006	0,938
VAS künt ağrı	-0,049	0,521	-0,054	0,476
VAS yüzeysel ağrı	-0,10	0,186	-0,115	0,127
VAS derin ağrı	0,029	0,702	-0,064	0,396
VAS hoşnutsuzluk	-0,014	0,857	-0,110	0,857

5. TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması sonrası hastalarda görülen kronik ağrı sık bir problemdir. Yaralanmanın ardından SKY'li hastalardaki ağrı sıklığı % 94'e kadar varabilmektedir. Vakaların % 5-37'si ağrılarının yoğunluğunu şiddetli olarak tanımlamaktadır. SKY sonrası görülen ağrının sıklıkla tedaviye dirençli olduğu ve dizabiliteye neden olduğu bildirilmektedir (164). SKY sonrası görülen ağrı yaşam kalitesinin azalmasına ve rehabilitasyon sonuçlarının olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (2).

Spinal kord yaralanması sonrası görülen nöropatik ağrı prevalansı % 18 ile % 96 arasında değişmektedir (165). Bizim çalışmamızda travmatik spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı sıklığı %57,1 saptanmıştır. Burke ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise spinal kord yaralanması sonrası nöropatik ağrı prevalansı %53 saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızdaki SKY sonrası nöropatik ağrı prevalansı, Burke ve ark.'larının yaptığı çalışmadaki nöropatik ağrı prevalansı ile uyumlu görünmektedir. Literatürde SKY sonrası nöropatik ağrı prevalansının farklı bulunmasının nedenleri dahil edilen hastaların komplet/inkomplet yaralanma durumunun farklı olması, hasta popülasyon sayısının ve demografik verilerin değişken olması ve nöropatik ağrı taramasında kullanılan ölçeklerin farklı olması olabilir.

Çalışmamızdaki nöropatik ağrılı hastaların nöropatik ağrı süresinin ortalaması $35,51 \pm 26,94$ ay'idi. Nöropatik ağrılı 101 hastadan 82'si (%81,2) yaralanma sonrası ilk bir yıl içinde nöropatik ağrının başladığını ifade etti. Çelik ve ark.'larının çalışmasında SKY'li hastaların ortalama nöropatik ağrı süresi $25,80 \pm 47,68$ ay olduğu ve hastaların % 70'inin yaralanmanın ilk 6 ayında nöropatik ağrının başladığı bildirilmiştir (167). Yenisel ve ark.'larının çalışmasında ise spinal kord yaralanmasından sonraki ilk 6 ay içinde hastaların yaklaşık %62'sinde (n=205) ağrı olduğu bildirildi (168). Literatürdeki bu çalışmalar ve çalışmamızın bulguları doğrultusunda SKY sonrası nöropatik ağrının çoğunlukla yaralanmadan sonraki erken dönemde başlamakta olduğunu ve kronikleştiğini düşünmekteyiz.

Spinal kord yaralanması sonrası görülen nöropatik ağrının prediktif faktörlerinin incelendiği bir derlemede, yaralanmaya bağlı faktörlerin (SKY'li popülasyon genişliği, komplet/inkomplet SKY ve yaralanma seviyesi; servikal, torakal, konus medullaris ve kauda ekuina) nöropatik ağrının prevalansını ve kronik doğasını farklı etkilediği bildirilmektedir (169).

Travmatik spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız iki grubun oluşturulduğu çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, yaralanma etiyojisi, yaralanma süresi, hasarlı spinal kord segment bölgesi, hastaların komplet/inkomplet yaralanma durumu ve nörolojik yaralanma seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Werhagen ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise yaralanma yaşı yüksek olanlarda daha fazla nöropatik ağrı saptandığı bildirilmiştir. Cinsiyet, yaralanma düzeyi ya da yaralanmanın komplet olması ile nöropatik ağrı arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (42). Klotz ve ark.'larının yaptığı çalışmada inkomplet SKY hastalarında nöropatik ağrı prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170). Budh ve ark.'larının çalışmasında da nöropatik ağrının başlangıcı, dağılımı, lokalizasyonu, etkileyici faktörleri ve ciddiyeti açısından cinsiyet farklılığı bulunmadığı bildirilmiştir (171). Ullrich ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada, yaralanmanın komplet olması ve yaralanma seviyesi ile kronik ağrı yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (172).

Literatürde spinal kord yaralanması sonrası görülen nöropatik ağrının yaş, cinsiyet, yaralanmanın komplet/inkomplet olması ve yaralanma seviyesinden etkilenmesiyle ilgili farklı sonuçlar yer almaktadır. Bizim çalışmamız spinal kord yaralanması sonrası görülen nöropatik ağrının yaralanmanın yaş, cinsiyet, yaralanmanın komplet/inkomplet olması ve yaralanma seviyesinden etkilenmediği yönündeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza alınan spinal kord yaralanmalı hastaların nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız olarak değerlendirilmesinde DN4 ölçeği kullanıldı. DN4

ölçeğinin nöropatik ağrı saptanmasındaki sensitivitesi %83 ve spesifitesi %90 olarak bildirilmektedir. DN4 ölçeği, LANSS ve PainDETECT ölçeklerinin nöropatik ağrıyı nöropatik olmayan ağrıdan ayırt etmek açısından geçerliliği gösterilmiştir ve Türkçe versiyonlarının da geçerlilik çalışması yapılmıştır. Ancak bunlardan DN4 ve PainDETECT ölçeklerinin SKY sonrası gelişen nöropatik ağrı taraması için yeniden geçerlilik çalışması yapılmıştır. Bu iki ölçekten PainDETECT tarama testi olarak geliştirilmiş ve geçerliliği olsa da bazı görüşler daha çok değerlendirme ölçeği olarak güvenilirliği olduğunu iddia etmektedir (98). Bu nedenle biz çalışmamızda SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı taramasında DN4 ölçeğini kullanmayı tercih ettik. DN4 ölçeğindeki parametreler arasında en sık saptanan nöropatik ağrı semptomları sırasıyla karıncalanma (%97), yanma (%92,1) ve hissizlik (%90,1) olarak saptandı. Yılmaz ve ark.'larının inkomplet yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında nöropatik ağrılı gruptaki DN4 ölçeğindeki parametrelerde en sık gözlenen semptomlar karıncalanma (%84,6), yanma (%82,1) ve iğnelenme (%71,8)'idi (173). Hallstrom ve ark.'larının çalışmasında ise hissizlik (%71), yanma (%64) ve iğnelenme (%64) en sık görülen semptomlardı (174). Çalışmamızda elde edilen nöropatik ağrı semptomlarının sıklığı literatürle uyumluydu.

Spinal kord yaralanması sonrası oluşan ağrının hastaların rekreasyonel aktivitelerini, mesleki durumunu, uyku kalitesini ve seksüalitesini etkilediği bildirilmektedir ve ağrının hastaların yaşam kalitesi, duygudurumu ve rehabilitasyon sonuçlarında önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda SKY sonrası ortaya çıkan ağrının hastaların fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini azalttığı gösterilmiştir (175).

Nagoshi ve ark.'larının çalışmasında nöropatik ağrı semptom ölçeği (NPSI) ile SF-36 alt parametreleri ile korelasyon analizi yapılmıştır ve NPSI skoru ile SF-36 alt parametrelerinden vücut ağrısı, genel sağlık ve mental sağlık puanlarında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. NPSI

skoru ile fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, canlılık, sosyal fonksiyon ve emosyonel rol arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (176).

Andersan ve ark.'larının çalışmasında yaşam kalitesi ölçeği olarak International Spinal Cord Injury Quality of Life Basic Data Set kullanıldı ve nöropatik ağrılı olarak tanımlanan grupta daha düşük yaşam kalitesi skorları saptandı. Özellikle mental ve fiziksel sağlığın nöropatik ağrılı grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu bildirildi (177).

Bizim çalışmamızda spinal kord yaralanmalı hastaların yaşam kalitesi SF-36 formu ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı hasta grubunda SF-36 formunun alt parametrelerinden emosyonel rol kısıtlılığı, mental sağlık, canlılık ve vücut ağrısı nöropatik ağrısız grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilen nöropatik ağrının yaşam kalitesini azalttığı ile ilgili verilerle benzerlik göstermektedir. Bu veriler doğrultusunda SKY'de nöropatik ağrılı hastaların tanımlanması ve uygun tedavilerin uygulanmasıyla hastaların yaşam kalitesi yükseltilebilir, hastaların dizabilitesi ile başa çıkma potansiyeli arttırılabilir ve rehabilitasyon sonuçları olumlu yönde değiştirilebilir.

Yapılan birçok çalışmada subjektif ağrı yakınmalarında fiziksel faktörlerden çok psikososyal problemlerin belirleyici rolü olduğu belirtilmiştir (178). Literatürde kronik ağrı ve depresyonun yakından ilişkili olduğuna ve depresyonun sıklıkla ağrıyla birlikte yaşandığına dair kanıtlar artmaktadır. SKY'li hastaların sağlıklı insanlardan daha fazla oranda depresif duyguduruma sahip olduğu bildirilmektedir (179).

Avluk ve ark.'larının çalışmasında SKY'li 44 hastanın kronik ağrı yoğunluğu Multidimensional Pain Inventory-Spinal Cord Injury (MPI-SCI) ile depresyon düzeyi Depresyon için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

(HAM-D) ve uyku kalitesi Pittsburg Uyku Kalitesi Endeksi (PSQI) ile değerlendirilmiştir. Ağrı şiddeti ile HAM-D ve PSQI ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Ağrı şiddeti, 'bozulmuş uyku' grubunda 'normal uyku' grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (180).

Bizim çalışmamızda hastaların depresyon düzeyi Beck Depresyon Ölçeği ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız grupların karşılaştırılmasında nöropatik ağrılı grubun depresyon düzeyi daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bulgularımız literatürde bildirildiği gibi nöropatik ağrı ile depresyonun yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. SKY'li hastalarda tanı almamış ve tedavi edilmemiş depresyonun hastaların rehabilitasyonunu güçleştirebileceği görüşü hakimdir. Bu nedenle SKY'li hastaların rehabilitasyonunda etkili olabilmek için hastaların psikolojik açıdan da değerlendirilmesi gerekmektedir.

WISCI, SKY sonrası yürüme kapasitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş, yürümek için kullanılan cihazların/breyslerin ve fiziksel yardımın değerlendirildiği bir ölçektir (181). Biz de çalışmamızda hastaların fonksiyonel yürüme kapasitesinin belirlenmesi için WISCI'yı kullandık. Nöropatik ağrılı ve ağrısız iki grubun WISCI seviyelerinin karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. Yılmaz ve ark.'larının çalışmasında inkomplet SKY'li hastalarda Omurilik Yaralanması Bağımsızlık Ölçeği III (OYBÖ-III) ile fonksiyonel durum ve nöropatik ağrı arasındaki ilişki araştırılmış ve nöropatik ağrılı hastaların mobilite puanları daha yüksek saptanmıştır. Yani nöropatik ağrısı olan hastaların ambulasyon seviyelerinin daha iyi olduğu ve transferlerinde bağımsızlık oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (173). Biz de çalışmamızda Yılmaz ve ark.'larının çalışmasıyla benzer olarak nöropatik ağrının SKY'li hastalarda yürüme fonksiyonunu olumsuz etkilemediğini gösterdik ancak bizim nöropatik ağrılı SKY hastalarımız nöropatik ağrılı olmayanlara göre daha iyi fonksiyonel duruma sahip değildi.

SKY sonrası dizabilitenin ölçülmesinde kullanılan indekslerden biri de fonksiyonel bağımsızlık ölçeğidir. FBÖ, oldukça iyi bir ölçek olmasına rağmen skalanın kognitif kısmının SKY hastalarına uygun olmadığını bildiren değişik literatürler mevcuttur (182). Çalışmamıza dahil edilen hastaların fonksiyonel bağımsızlık düzeyleri FBÖ ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız grup karşılaştırılmasında FBÖ'nün total motor skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Ataoğlu ve ark.'larının 144 SKY'li hastanın dahil edildiği çalışmada da nöropatik ağrılı ve ağrısız grupların total motor FBÖ skorları karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (175).

Çalışmamızda Ataoğlu ve ark.'larının çalışmasıyla benzer olarak nöropatik ağrının SKY'li hastaların yürüme fonksiyonu ve fonksiyonel bağımsızlık düzeyi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu durum çalışmamıza dahil edilen nöropatik ağrılı hastaların %50.4'ünün istirahatte ağrısının arttığını bildirmesi ve yürüme/aktivitenin hastaların ağrısını azaltması ile açıklanabilir. Ek olarak hastaların dizabiliteleri ile başa çıkma isteğinin yüksek olması onların fonksiyonel bağımsızlığını devam ettirmelerini sağlamış olabilir.

Felix ER ve ark.'larının SKY sonrası kronik ağrıyı değerlendirdikleri çalışmada, hastalar en rahatsız edici ağrı olarak nöropatik ağrıyı tariflemişlerdir. Ayrıca nöropatik ağrıyı muskuloskeletal ağrıdan daha şiddetli tanımlamışlar ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine olumsuz etkilerinin muskuloskeletal ağrıdan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (183). Spinal kord yaralanması sonrası görülen nöropatik ağrının kişilerin yaşamlarını olumsuz yönde etkilemesi, spinal kordun ağrının transmisyonu, modülasyonu ve persepsiyonu üzerindeki fizyolojik ve patofizyolojik rolü, SKY sonrası nöropatik ağrı sıklığının fazla olması ve hastalardaki nöropatik ağrı mekanizmalarının halen tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle çalışmamızda hayvan modeli araştırmalarda nöropatik ağrı ile ilişkisinin gösterildiği lizofosfatidik asit ve S100B proteinin, insandaki serum düzeyleri ile SKY sonrası ortaya çıkan

nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi göstermeyi ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini saptamayı hedefledik.

Lizofosfatidik asit, gliserole bir fosfat baş grubunun bağlı olduğu ve sn-1 veya sn-2 pozisyonuna bağlı bir açıl zincir içeren gliserofosfolipiddir. LPA, dolaşımda submillimolar aralıkta bulunur ve esas olarak lizofosfatidilkolinin ATX'nin lizofosfolipaz D aktivitesi ile hidrolizinden sentezlenmektedir. İntrasellüler ve ekstrasellüler ortamda bulunan LPA, hemen hemen her memeli hücre tipinde çeşitli fonksiyonlara sahip biyoaktif lipid mediatörü olarak görev yapar. LPA'nın reseptörleri LPA1-6'ya bağlanması migrasyon, proliferasyon ve hayatta kalma gibi multipl hücrel faaliyetleri aktive eder. ATX ve LPA reseptör genlerinde değişiklik olan transgenik ve gen nakavt hayvanların kullanıldığı araştırmaların sonuçlarında LPA sinyal yollarının birçok fizyolojik ve patofizyolojik olayda rolü olduğu gösterilmiştir (100).

Nogueira ve ark.'larının çalışmasında farelerin kontüzyona uğramış spinal kordunda LPA seviyelerinin arttığı ve LPA'nın mikroglia/makrofaj aktivasyonunu ve demiyelinizasyonu indüklediği gösterildi. Spinal kord yaralanmasından sonra seçici LPA1 blokajının azalmış demiyelinizasyonla sonuçlandığı ve lokomotor iyileşmede artış sağladığı gösterildi. Bu çalışmada LPA-LPA1 sinyalizasyonunun spinal kord yaralanması sonrası ikincil hasara katkıda bulunduğu saptandı (6).

Lizofosfatidik asitin nöropatik ağrı ile ilişkisi Inoue ve ark.'larının çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada LPA sinyalinin nöropatik ağrının gelişimindeki rolü LPA1 reseptörüne sahip olmayan farelerin kullanımı ile gösterildi. Sinir ligasyonu olan vahşi tip hayvanlarda davranışsal allodini ve hiperaljezi ortaya çıkmaktadır. LPA'nın farelere intratekal enjeksiyonu, sinir ligasyonu sonrası gözlemlenenlere benzer davranışsal, morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri tetiklemiştir. Aksine, Rho-Rho kinaz yolunu aktive eden LPA reseptöründen (LPA1) yoksun olan farelerde periferik sinir yaralanmasından sonra nöropatik ağrı belirtilerinin gelişmediği saptanmıştır. Bu değişiklikler pençe basıncı testi, kuyruk hareket testi, gen ekspresyon analizi,

dorsal kök gangliyonundaki demiyelizasyonun gösterildiği histolojik kesitler ve spinal dorsal boynuzda PKC- γ ve Ca α 2 δ 1 ekspresyon değişikliklerinin immunfloresan yöntemiyle incelenmesiyle saptanmıştır. Bunun sonucunda reseptör aracılı LPA sinyalinin, nöropatik ağrının başlamasında çok önemli olduğu ifade edilmiştir (184).

Başka bir araştırmada periferik sinir yaralanmasından önce LPA'nın Rho sinyal yollarının Clostridium botulinum C3 ekzoenzimi (BoTXC3) veya antagonisti Y-27632 tarafından inhibisyonunun farelerde hiperaljezi ve nosiseptif tepkileri bloke ettiği gösterilmiştir (185).

Velasco ve ark.'larının çalışmasında LPAR1'in nöropatik ağrıda rol oynadığı bildirilen Ca- α 2 δ 1 kanal alt birimini ve protein kinaz C'nin γ -izoformunun spinal kordda upregülasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (130).

Ayrıca sinir yaralanmasına cevap olarak primer afferent liflerden salınarak, NMDA ve NK-1 reseptörlerini aktive ederek ağrıya neden olan glutamat ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin LPA sentezini aktifleştirerek nöropatik ağrıda rol oynadığı düşünülmektedir (126).

Kuwajima ve ark.'larının nöropatik ağrıya neden olan farklı hastalıkları bulunan 18 hastanın dahil edildiği çalışmasında lomber ponksiyon ile BOS örnekleri alınmış ve BOS'ta 12 çeşit farklı LPA konsantrasyonları, lizofosfatidilkolin, ATX ve fosforlanmış nörofilament ağır alt birimi ölçülmüştür. Hastalardaki nöropatik ağrının şiddeti ve semptom karakteristikleri nöropatik ağrı semptom ölçeği (NPSI) ile değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrının yoğunluğu ve semptomları ile BOS'daki total LPA seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Özellikle 18:1 ve 20:4 formdaki LPA'lar ağrı semptomlarının şiddeti ile en iyi korelasyonu göstermiştir. Sonuç olarak, LPA'nın nöropatik ağrılı hastaların ağrı semptomları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş ve LPA sinyalizasyonunun nöropatik ağrı için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği düşünülmüştür (128).

Literatür incelendiğinde nöropatik ağrı ile LPA arasında pozitif yönde ilişki olduğu yönünde çoğunlukla prelinik hayvan modeli araştırmalar mevcuttu. Biz de araştırmamıza başlarken spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrının insan serumundaki LPA seviyesini yükseltebileceğini ve LPA'nın nöropatik ağrının belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği hipotezini kurduk. Çalışmamız spinal kord hasarı sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı ile insanların serum LPA düzeyleri ile ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda spinal kord yaralanmalı nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar oluşturuldu ve gruplar arası serum LPA seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların DN4 total skoru ile serum LPA seviyesinin korelasyon analizinde çok zayıf pozitif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirilme verileri ile serum LPA seviyesi arasındaki korelasyon incelendiğinde nöropatik ağrı semptomlarının VAS değerlendirme verileri ile serum LPA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Araştırmamızda serum LPA düzeyleri ile SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan literatür taramasında SKY sonrası nöropatik ağrı ile LPA arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ve pozitif ilişkinin saptandığı prelinik hayvan modeli çalışmalar çoğunlukta idi. Bizim çalışmamız ise insan modeli bir klinik çalışmadır. Hayvan modeli çalışmalarda saptanan bulgular ile insan modeli çalışmalardaki bulguların tam olarak uyumlu olmaması ve çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan metod olarak farklı olması SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı ile LPA arasındaki pozitif ilişkinin gösterilememesinin nedenleri olabilir. Sözü edilen prelinik çalışmalar deney hayvanlarında farklı değerlendirme parametreleri ile yapılmış çalışmalardı, bizim çalışmamız ise gerçek yaşamda karşılaşılan travmalar sonrası gelişen SKY hastalarında nöropatik ağrı ile serum LPA seviyesi arası ilişkiyi araştırmıştır. Gerçek yaşamda laboratuvar ortamına göre çok farklı faktörler etkilenmelere neden olabilir.

Suardiaz ve ark.'larının çalışmasında periferik sinir hasarı modellerinden elde edilen kanıtlara zıt olarak farelerde statik spinal kord kompresyon sonrası oluşan LPA1 reseptör aktivasyonunun pronosiseptif olmadığı gösterilmiştir. SKY sonrası LPA1 reseptörünün spinal seviyeye etki eden uzun inen modülatör sistemler aracılığıyla ağırlı refleks aktivitenin temporal sumasyonunun engellenmesi için gerekli olduğu bildirilmiştir (186). Suardiaz ve ark.'larının çalışması ve bizim bulgularımız doğrultusunda SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrıda, LPA'nın periferik nöropatik ağrıdaki rolü gibi pozitif etkisinin olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Michalczyk ve ark.'larının insanlarda LPA'nın plazma konsantrasyonlarının sirkadiyen ritim, demografik, antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelendiği çalışmasında cinsiyet ve yaşın plazma LPA üzerine anlamlı bir etkisi olduğu gösterildi. Hem ileri yaşın hem de kadın cinsiyetin yüksek LPA konsantrasyonlarının bağımsız belirleyicileri olduğu bildirildi. Aşırı kilolu ve obez hastaların, BMI <25 kg/m² olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek plazma LPA konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirildi. Lipid parametreleri olan total kolesterol ve trigliseridin LPA ile pozitif korelasyonu olduğu gösterildi (101).

Bizim çalışmamızda hastaların serum LPA seviyesinin yaş ve BMI arasındaki korelasyon incelendiğinde LPA'nın yaş ve BMI ile negatif korelasyonu olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Genç ve BMI'sı düşük olan hastaların serum LPA seviyeleri daha yüksek saptandı. Serum LPA seviyesinin diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi incelendiğinde trigliserid ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu saptandı. HDL ile ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu saptandı. BMI ile LPA seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanması literatür ile çelişkili gibi düşünülebilir. Literatürde obez hastalarda serum LPA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bizim hastalarımızın nöropatik ağırlı olan ve olmayan her iki gruptaki hastalarımızın ortalama BMI normal sınırlarda idi ve her iki grupta da obezite sınırını aşmış hastamız yoktu. Unutulmamalıdır ki BMI yüksekliği

sadece yağ dokusu artışından kaynaklanmaz, kas dokusu artışı da BMI'ni yükseltebilir. Hastalarımızın sürekli egzersiz yapan, ambulasyon ve transferler için özellikle üst ekstremiteleri için güçlendirme egzersizleri yapan kişiler olduğu düşünülürse yağ dokusundan çok kas dokusu ile ilişkili olabilir. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda spinal stabilizasyon amacıyla metal enstrümantasyon uygulandığı için son zamanların en çok kullanılan yöntemi olan biyoelektriksel impedans analizi ile kas ve yağ dokusu miktarlarını değerlendiremedik. Kas ve yağ dokularını metallere etkilenmeden değerlendirebilecek başka yöntemlerle yapılacak çalışmalar ile değerlendirildiğinde SKY'li hastalarda BMI ve LPA arası ilişki daha net olarak ortaya konulabilir.

Serum LPA seviyesinin hastaların demografik verileriyle (yaş), antropometrik ölçümlerle (BMI), metabolik biyokimyasal parametrelerle (glukoz, HDL, trigliserid) ilişkili olması, serum LPA seviyesini etkileyen fizyolojik (kemik döngüsü, anjiogenezis gibi) ve fizyolojik olmayan (sistemik inflamasyon gibi) çok sayıda mekanizmanın bulunması bu ilişkiyi açıklayabileceğini düşünüyoruz. Bu fizyolojik ve fizyolojik olmayan etkiler nöropatik ağrılı olan ve olmayan her iki grup SKY'li hastalarda serum LPA seviyesini etkilemiş olabilir.

Yatomi ve ark.'larının çalışmasında LPA'nın kan düzeyleri, venöz ponksiyon sonrası ATX enzimi ve substratı lizofosfatidilkolinin bir arada bulunması ve muhtemelen test tüplerinde endotel lipid fosfat fosfataz enziminin bulunmaması nedeniyle in vitro manipülasyonla kolayca arttırılabileceği bildirilmiştir. Serum LPA seviyesinin manipülasyona duyarlı olması çalışmamızda serum LPA seviyesi ve nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin gösterilememesinin bir diğer nedeni olabilir (187).

Hosogaya ve ark.'larının çalışmasında serumdaki LPA seviyesinin lizofosfatidilkolinin ATX enzimi aracılığıyla hidroliziyle yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Plazma LPA konsantrasyonu ile serum lizofosfolipaz D (ATX) aktivitesi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır (188). Nakamura ve ark.'larının çalışmasında BOS ile serum ATX konsantrasyonunun korelasyonunun

olmadığı gösterilmiştir. BOS ve plazma/serum arasında ATX sentez mekanizmaları ve katabolizmasının farklı olduğu düşünülmüştür (189). Kuwajima ve ark.'larının çalışmasında insanların BOS örneklerindeki LPA seviyesi ile nöropatik ağrı semptomları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Serumdaki LPA sentezinin primer sorumlusu olan ATX'in BOS ve serumdaki metabolizmasının farklı olması, Kuwajima ve ark.'larının çalışmasında farklı nöropatik ağrı nedenleri olan hastaların dahil edilmesi ve hasta popülasyonunun küçük olması çalışma sonuçlarımızın farklılığını açıklayabilir.

S100B protein, iki izomerik alt birimden oluşan düşük moleküler ağırlıklı bir Ca^{+2} bağlayıcı proteindir ve ağırlıklı olarak astroglial ve schwann hücrelerinde bulunur (190). S100B protein, intrasellüler büyüme süreçlerinin düzenlenmesinin yanında sekretuar bir proteindir. Glial hücreler arasındaki veya glial hücreler ve nöronlar arasındaki etkileşimlere aracılık eden sitokin benzeri aktiviteler gösterir (191). S100B'nin bu etkileri multiligand reseptörü RAGE ile etkileşimi ile indüklenir. S100B, doza bağlı bir şekilde etki eder; nanomolar seviyeleri, nöronların büyümesini uyarır ve nöronun hayatta kalmasını destekler. Mikromolar seviyeleri ise IL-1 β veya TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar stres ilişkili iNOS sentezinin indüklenmesine yol açarak nöronal apoptozis gibi zıt etkilere neden olur (192). S100B proteini, RAGE reseptörü aracılığıyla gliozise, oksidatif strese ve nörotoksositeye neden olmaktadır (149).

Tanga ve ark.'larının çalışmasında hayvan modeli kullanılarak astrositik S100B'nin persistan ağrının davranışsal hipersensitiviteye aracılık etmesindeki rolü araştırıldı. L5 spinal sinir transeksiyonunu takiben S100B proteine sahip olmayan veya aşırı eksprese eden vahşi tipte ve genetiği değiştirilmiş farelerde davranışsal aşırı duyarlılık (mekanik allodini) değerlendirildi. Sinir yaralanmasından sonra genetiği değiştirilmiş S100B proteini eksik farelerin taktıl eşiklerinde (zararlı olmayan uyaranlara verilen yanıtın azalması) artış gösterildi ve glial kaynaklı S100B'nin nöropatik ağrının patofizyolojisinde rol oynadığı bildirildi (10).

Nöronal ve glial hücrelerin spinal kord yaralanması sonrası yaralanma bölgesinden uzak segmentlerde dorsal horn nöronlarının hipereksitabilitesine yol açarak ve allodini oluşumuna katkıda bulunarak nöropatik ağrıda rol oynadığı gösterilmiştir (193). Bu nedenle S100B proteinin astrositik aktivasyon ve nöroinflamasyon göstergesi olarak SKY sonrası nöropatik ağrıda rol oynayabileceğini düşündük. Çalışmamıza başlarken SKY'li nöropatik ağrılı hastalarda S100B proteinin serum seviyelerinin yükselebileceği ve nöropatik ağrıda biyobelirteç olarak kullanılabilmesi hipotezini kurduk. Çalışmamız serum S100B protein seviyesi ile SKY'li hastalardaki nöropatik ağrı ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda spinal kord yaralanmalı nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar oluşturuldu ve gruplar arası serum S100B protein seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların DN4 skoru ile serum S100B protein seviyesinin korelasyon analizinde çok zayıf negatif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların nöropatik ağrı semptomlarının VAS ile değerlendirme verileri ile serum S100B protein seviyesi arasındaki korelasyon incelendiğinde nöropatik ağrı semptomlarının VAS değerleri ile serum S100B arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Araştırmamızda serum S100B düzeyleri ile SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmedi.

Spinal kord yaralanması sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrıda periferik sensitizasyon, spinal dorsal hornda hipereksitabilite, spinal dorsal hornda sinaptik reorganizasyon, endojen inhibitör sistemin hipofonksiyonu ve glial hücrelerin aktivasyonu gibi multipl karmaşık mekanizmalar rol oynamaktadır (194). SKY sonrası nöropatik ağrılı hastalarda bu mekanizmalar farklı kombinasyonlarda ve farklı baskınlıkta aktive olabileceğinden glial marker olan S100B protein ile nöropatik ağrı arasında ilişki gösterilememiş olabilir.

Çelikkalek ve ark.'larının çalışmasında diyabetik periferik nöropati ile serum S100B protein seviyeleri arasında ilişki incelenmiş olup serum S100B

protein düzeyleri ile diyabetik periferik nöropati veya diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı arasında ilişki saptanmadığı ve S100B protein serum düzeylerinin diyabetli hastalarda daha düşük olduğu bildirildi (195).

S100B proteinin serum seviyeleri ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki hem Çelikkalek ve ark.'larının çalışmasında hem de bizim çalışmamızda gösterilememiştir. S100B proteinin doza bağımlı zıt etki etmesi yani daha yüksek konsantrasyonlar olan mikromolar seviyede nöroinflamasyon ve nörotoksositeye neden olmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda nöropatik ağrılı hastalarda saptanan serum S100B protein düzeylerinin nanomolar seviyede olması yani S100B proteinin nöroprotektif ve nöronal sağkalımı arttırıcı etkisini gösterdiği konsantrasyonda olması S100B protein ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin bulunamamasının bir diğer nedeni olabilir.

Kawata ve ark.'larının çalışmasında kanda bakılan biyobelirteçlerin albümin, immunglobulin veya diğer proteinlerin seviyesinden etkilenebileceğini bildirilmiştir. Kandaki heterofilik antikorlar, ELISA testlerinde yakalama veya tespit antikorları ile çapraz reaksiyona girerek yanlış pozitif okunma olasılığını arttırır. Ayrıca kanın BOS'dan farklı olarak ilgilenilen biyobelirteçlerin seviyesini değiştirebilen ve tespitini engelleyen çok sayıda proteaz içerdiği bildirilmiştir. Ek olarak biyobelirteçlerin karaciğer veya böbrekler tarafından klirensinin kan konsantrasyonlarını değiştirebileceği bildirilmiştir (196). Çalışmamızda SKY sonrası nöropatik ağrı ile serum S100B protein seviyeleri arasındaki ilişkinin gösterilememesinin bir diğer nedeni S100B proteinin serum seviyesini etkileyen diğer proteinler, proteazlar ve klirens mekanizmaları olabilir.

Çalışmamızda cinsiyet ile S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldığında kadınlarda S100B protein seviyeleri daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda hastaların serum S100B protein seviyesinin yaş ve BMI arasındaki korelasyon incelendiğinde S100B proteinin yaş ve BMI ile negatif korelasyonu olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Genç ve BMI'sı düşük olan hastaların serum S100B

proteinseviyeleri daha yüksek saptandı. Serum S100B protein seviyesinin diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi incelendiğinde trigliserid ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu saptandı. HDL ile ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu saptandı.

Plazma S100B protein seviyesinin sağlıklı 200 gönüllü bireydeki yaş ve cinsiyetle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada cinsiyet ile S100B protein arasında anlamlı ilişki saptanmazken, yaş ile plazma S100B seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı yani genç yaştaki bireylerde daha yüksek S100B protein seviyeleri saptandı (197).

Kheirouri ve ark.'larının çalışmasında metabolik sendromlu hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek serum S100B protein seviyelerine sahip olduğu, trigliserid seviyeleri ile S100B protein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu ve HDL seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu olduğu bildirildi (198).

Morera-Fumero ve ark.'larının çalışmasında serum S100B protein seviyesinin yaz/kış mevsimindeki ölçümlerinde farklılık gösterdiği ve yaz mevsiminde serum S100B protein seviyelerinin kışa göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (199).

Çalışmamızın bulgularına göre serum S100B protein seviyesinin hastaların demografik verileriyle (yaş), antropometrik ölçümlerle (BMI), metabolik biyokimyasal parametrelerle (glukoz, HDL, trigliserid) değişkenlik göstermesi; serum S100B protein seviyesini etkileyen fizyolojik (fiziksel egzersiz gibi) ve fizyolojik olmayan (sistemik inflamasyon gibi) çok sayıda mekanizmanın bulunması ile açıklanabilir. Ek olarak bu parametreler serum LPA seviyeleri ile de ilişkili bulunmuştur. Zaten çalışmamız sonuçlarına göre serum S100B protein seviyesi ile serum LPA seviyesi de yüksek derecede korele bulunmuştur. Serum S100B protein seviyesi ile SKY sonrası ortaya çıkan nöropatik ağrı arasında ilişki

saptanamaması serum LPA seviyesi ile ilişki saptanamaması ile aynı sebeplerden olabileceği söylenebilir.

Beyindeki astrositlerle daha yakından ilişkili bir biyobelirteç olan S100B proteininin bunun dışında adipositler, pulmoner alveoler hücreler, kardiyomiyositler ve kondrositler tarafından da sentezlendiği ve salıverildiği bildirilmiştir (196). S100B protein içeren periferik dokunun aktivasyonu veya egzersize bağlı hasarının serum S100B protein seviyesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (200). Otto ve ark.'larının çalışmasında serum S100B protein seviyesinin boks ve koşu gibi sportif aktiviteler sonrası önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (201). Li ve ark.'larının çalışmasında serum S100B protein seviyelerinin kronik kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (202). S100B proteininin serum düzeylerinin farklı fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmalardan etkilenmesi SKY sonrası nöropatik ağrı ile ilişkisinin saptanamamasının bir diğer nedeni olabilir.

Astrositler tarafından salınan S100B proteininin serotonin, LPA, glutamat, proinflatuar sitokinler (TNF α), yoğun fiziksel egzersiz, yüksek sitozolik kalsiyum varlığı, doğal anti-oksidanlar ve metabolik stres ile sekresyonun arttığı bildirilmektedir (142). Çalışmamızda serum S100B protein seviyesi ile serum LPA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

BOS, beyin parankimi içerisinde doğrudan interstisyel sıvı ile iletişim kurmaktadır. İnterstisyel sıvıda bulunan nöronal faktörler kolayca BOS'a aktarılabilir ve bu nedenle BOS'da tespit edilen biyobelirteçler genel nöral kompozisyonunu yakından yansıtabilir. Bireylerden kan alımı daha az invaziv bir işlem olmasına rağmen kanda bakılan biyobelirteçler BOS kadar beyin parankimal içeriğini yansıtmıyor olabilir (196). Bu nedenle çalışmamızdaki nöropatik ağrı ile ilişkisi aranan biyobelirteçlerin BOS seviyelerinin ölçülmesinin nöropatik ağrı ile ilişkisinin saptanmasında daha etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Spinal kord yaralanmalı hastalarda nöropatik ağrı ile serum lizofosfatidik asit ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamızın sonuçlarına göre;

1- Çalışmamızdaki SKY'li nöropatik ağrılı hastaların nöropatik ağrı süresinin uzun olması ve hastaların büyük çoğunluğunda yaralanma sonrası ilk bir yıl içinde nöropatik ağrının başlaması SKY sonrası nöropatik ağrının yaralanma sonrası erken dönemde başladığını ve kronikleştiğini göstermektedir.

2- SKY'li nöropatik ağrılı ve ağrısız iki grubun oluşturulduğu çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada yaralanma etiyojisi, nörolojik durum ve yaralanan spinal bölge açısından farklılık saptanmamıştır. Bu durum SKY sonrası nöropatik ağrının fiziksel faktörlerden daha çok psikososyal faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürebilir.

3- Çalışmamızdaki SKY'li hastaların yaşam kalitesini SF-36 formu ile değerlendirdik. Nöropatik ağrılı grupta SF-36 formunun alt parametrelerinden genel vücut ağrısı, emosyonel rol kısıtlılığı, mental sağlık ve canlılık nöropatik ağrısız grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu bulgular SKY'li hastalardaki nöropatik ağrının yaşam kalitesini azalttığını göstermektedir.

4- Çalışmamızdaki SKY'li hastaların depresyon düzeyini Beck Depresyon Ölçeği ile değerlendirdik. Nöropatik ağrılı grubun depresyon düzeyi nöropatik ağrısız gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgular nöropatik ağrının hastaların duygudurumunu olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir.

5- Çalışmamızdaki SKY'li hastaların fonksiyonel bağımsızlık durumu Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız grupların FBÖ total motor skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. SKY'li hastaların fonksiyonel ambulasyon düzeyi WISCI ile değerlendirildi. Nöropatik ağrılı ve ağrısız grupların WISCI seviyesi

karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

6- Serum LPA ve S100B protein seviyeleri ile hastaların yaş ve BMI arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş ve BMI ile anlamlı negatif korelasyonu olduğu saptandı.

7- Serum LPA ve S100B protein seviyelerinin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde trigliserid ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu saptandı. HDL ile ise anlamlı pozitif korelasyonu saptandı.

8- Serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

9- SKY'li nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar arasında serum LPA ve S100B protein seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

10- Hastalardaki nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan DN4 ölçeğinin total skoru ile serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmadı.

11- Nöropatik ağrı semptomları ile serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmadı.

12- Sonuç olarak SKY'li hastalarda nöropatik ağrı ile LPA ve S100B proteinin serum seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Literatürde SKY'li hastalardaki nöropatik ağrı ile LPA ve S100B protein arasındaki ilişkiyi inceleyen başka çalışma bulunmadığından bu konuda yapılacak olan ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. SKY sonrası nöropatik ağrı ile bu biyobelirteçlerin ilişkisi araştırılırken BOS ölçümlerinin kullanılmasının daha doğru sonuç verebileceğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada travmatik spinal kord yaralanmalı (SKY) hastalarda nöropatik ağrı ile serum lizofosfatidik asit (LPA) ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini saptamayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya travmatik spinal kord yaralanmalı toplam 177 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların nörolojik muayenesi ASIA değerlendirme formu kullanılarak yapıldı. Dahil edilen hastaların nöropatik ağrı değerlendirilmesinde DN4 ölçeği kullanıldı. Hastalar nöropatik ağrılı (n=101) ve nöropatik ağrısız (n=76) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların nöropatik ağrı semptomlarının (yanma, karıncalanma, uyuşma, iğnelenme, üşüme hissi, kaşıntı, künt ağrı, paroksizmal ağrı, yüzeysel ağrı, derin ağrı ve hoşnutsuzluk) yoğunluğu VAS ile değerlendirildi. Hastaların yaşam kalitesi SF-36 formu, depresyon düzeyi Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), fonksiyonel bağımsızlık düzeyi Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ), fonksiyonel ambulasyon seviyesi WISCI ve spastisitesi Modiye Ashworth Skalası ile değerlendirildi. Serum LPA ve S100B protein seviye ölçümü için hastaların kan örnekleri alındı. Serumda S100B protein ve LPA ölçümleri Bioassay Technology Laboratory marka Human S100B ve Lizofosfatidik Asit Elisa kitleri ile (Ningguo Road, Yangpu District, Shanghai, China) yapıldı. LPA ve S100B proteinin serum seviyelerinin değerlendirilmesi için alınan kan örnekleriyle eş zamanlı hastaların rutin değerlendirilmesinde kullanılan hematolojik ve biyokimyasal parametreler istendi ve sonuçları kaydedildi. Veriler SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirildi. Bütün sonuçlar için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Nöropatik ağrılı (n=101) ve nöropatik ağrısız (n=76) iki grubun oluşturulduğu çalışmamızda BMI dışındaki diğer demografik verilerde anlamlı farklılık saptanmadı. Nöropatik ağrılı gruptaki BMI ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İki grup arasında yaralanma süresi ve etiyolojisi, nörolojik durum ve yaralanan spinal segment bölgesi açısından anlamlı farklılık

saptanmadı. Nöropatik ağrılı grupta SF-36 formunun alt parametrelerinden genel vücut ağrısı, emosyonel rol kısıtlılığı, mental sağlık ve canlılık skorları nöropatik ağrısız gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Nöropatik ağrılı grupta anlamlı olarak daha yüksek BDÖ skorları saptandı. Fonksiyonel bağımsızlık düzeyi değerlendirilen hastalarda FBÖ total motor skorunda gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Fonksiyonel ambulasyon düzeyi değerlendirilen hastalarda WISCI seviyesinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Serum LPA ve S100B protein seviyeleri ile hastaların yaş ve BMI arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş ve BMI ile anlamlı negatif korelasyonu olduğu saptandı. Serum LPA ve S100B protein seviyelerinin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde trigliserid ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu saptandı. HDL ile ise anlamlı pozitif korelasyonu saptandı. Serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. SKY'li nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız gruplar arasında serum LPA ve S100B protein seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalardaki nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan DN4 ölçeğinin total skoru ile serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmadı. Nöropatik ağrı semptomları ile serum LPA ve S100B protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: SKY'li hastalarda nöropatik ağrı ile LPA ve S100B proteinin serum seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Literatürde SKY'li hastalardaki nöropatik ağrı ile LPA ve S100B protein arasındaki ilişkiyi inceleyen başka çalışma bulunmadığından bu konuda yapılacak olan ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. SKY sonrası nöropatik ağrı ile bu biyobelirteçlerin ilişkisi araştırılırken BOS ölçümlerinin kullanılmasının daha doğru sonuç verebileceğini düşünmekteyiz.

8. SUMMARY

CORRELATION BETWEEN NEUROPATHIC PAIN AND SERUM LYSOPHOSPHATIDIC ACID AND S100 BETA PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY

Objective: In this study, we aimed to evaluate relation between neuropathic pain with serum lysophosphatidic acid (LPA) and S100B protein levels and detect its utility as a biomarker in patients with traumatic spinal cord injury (SCI).

Materials and Methods: We included total of 177 patients with traumatic spinal cord injury to the study. Demographical data of the patient group were recorded. Physical examinations of the patients were performed via using ASIA evaluation form. DN4 scale was used for evaluation of neuropathic pain of the included patients. The patients were divided into two groups as patients with neuropathic pain (n=101) and without neuropathic pain (n=76). Intensity of neurological pain symptoms (burning, tingeling, numbness, pricking, chill sensation, itching, blunt pain, paroxysmal pain, superficial pain, deep pain and unpleasantness) was evaluated by VAS. Life quality level of the patients were evaluated with SF-36 form, depression level with Beck Depression Scale (BDS), functional independence level with Functional Independence Measure (FIM), functional ambulation level with WISCI, and spasticity with Modified Ashworth Scale. Blood samples were taken from the patients for measuring serum LPA and S100B protein level. Serum LPA and S100B measurements were performed via using Bioassay Technology Laboratory Human S100B and Lysophosphatidic Acid Elisa kits. For evaluation of LPA and S100B protein levels, concomitant hematological and biochemical parameters which are being used for routine assessment of the patients were ordered and results were recorded. Data were evaluated with SPSS 22.0 package program. For all the results, p value of <0.05 considered statistically significant.

Results: In our study including two patient group as with neuropathic pain (n=101) and without neuropathic pain (n=76), no significant demographical difference were detected between groups except BMI. Mean RMI level was significantly higher in patients with neuropathic pain. There was no statistically significant difference between groups regarding injury time or ethiology, neurological condition and injured spinal area. General body pain, emotional role disability, mental health, and liveliness subparameters of SF-36 form were significantly lower in patient group with neuropathic pain. BDS was significantly higher in patient group with neuropathic pain. Patients were evaluated for functional independency level and no significant difference detected FIM total motor scor between the groups. When ambulation levels were evaluated, no significant difference between groups regarding WISCI level was detected. When relations of serum LPA and S100B levels with age and BMI of the patients, significant negative correlation with age and BMI was detected. Relations of serum LPA and S100B protein levels with biochemical and hematological parameters were investigated and statistically significant negative correlation with triglyceride and glucose levels and positive correlation with HDL levels were detected. When relations of serum LPA and S100B were evaluated, significant positive correlation was detected. No significant difference was detected when comparing serum LPA and S100B values between SCI patients with and without neuropathic pain. When correlations between serum LPA and S100B levels with DN4 scale used for evaluating neuropathic pain in patients were investigated, no significant correlation was detected. Neuropathic pain symptoms and serum LPA and S100B values were compared and no significant correlation was found.

Conclusion: There was no significant relation in comparison of neuropathic pain with LPA and S100B protein levels in patients with SCI. To our knowledge, since there was no other study investigating relations of neuropathic pain with serum LPA and S100B levels in patients with SCI, further research in this area is required. We believe that, CSF (Cerebrospinal Fluid) sampling may reveal more accurate results when investigating relations between neuropathic pain and biomarkers in patients with SCI.

9. KAYNAKLAR

1. EMEA. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 2007;CPMP/EWP/252/03Rev1:1-10.
2. Mahnig S, Landmann G, Stockinger L, Opsommer E. Pain assessment according to the International Spinal Cord Injury Pain classification in patients with spinal cord injury referred to a multidisciplinary pain center. *Spinal Cord*. 2016;54(10):809-15.
3. Cüce E, Demir H, Cüce I BF. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in traumatic spinal cord injury-related neuropathic pain: a case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2019;1-8.
4. Austin PD, Siddall PJ, Austin PD. Virtual reality for the treatment of neuropathic pain in people with spinal cord injuries: A scoping review. *J Spinal Cord Med*. 2019;0(0):1-11.
5. Tokumura Akira. Physiological and pathophysiological roles of lysophosphatidic acids produced by secretory lysophospholipase D in body fluids. *Biochem Biophys Acta*. 2002;1582:18-25.
6. Santos-Nogueira XE, Lo XC, Herna J, Lago N, Astudillo AM, Estivilltorru G, et al. Activation of Lysophosphatidic Acid Receptor Type 1 Contributes to Pathophysiology of Spinal Cord Injury. 2015;35(28):10224-35.
7. Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H. Evidence for De Novo Synthesis of Lysophosphatidic Acid in the Spinal Cord through Phospholipase A 2 and Autotaxin in Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain. 2010;333(2):540-6.
8. Aleksovska K, Leoncini E, Bonassi S, Cesario A, Boccia S, Frustaci A. Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating S100B Blood Levels in Schizophrenia. 2014;9(9).
9. Saha A, Kim SJ, Zhang Z, et al. RAGE signaling contributes to neuroinflammation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *NIH Public Access*. 2009;582(27):3823-31.

10. Tanga FY, Raghavendra V. Role of astrocytic S100B in behavioral hypersensitivity in rodent models of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2006;140:1003-10.
11. Nesic O, Lee J, Johnson KM, Ye Z, Xu G, Unabia GC, et al. Transcriptional profiling of spinal cord injury-induced central neuropathic pain. *Journal of Neurochemistry*. 2005;95:998-1014.
12. World Health Organization. *International Perspectives on Spinal Cord Injury*. Natl Assoc Resid Dr Niger. 2003;250.
13. Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 3. Baskı. 2016:2394-2412.
14. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: Trends and future implications. *Spinal Cord*. 2012;50(5):365-72.
15. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: Update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014;52(2):110-6.
16. Bryce TN, Ragnarsson KT SA. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Braddom RL. WB Saunders Company; 2007:1285-1349.
17. Witiw CD, Fehlings MG. Acute Spinal Cord Injury. *J Spinal Disord*. 2015;28(6):202-10.
18. Yıldız N, Alkan H, Sarsan A et al. Travmatik ve Travmatik Olmayan Omurilik Yaralanmalı Hastalar Arasındaki Farklılıkların Karşılaştırılması. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2009;55:50-4.
19. DeLisa. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 5.Baskı. 2014:665-716.
20. Gündüz B, Erhan B. Update for Examination Sheet of International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg*. 2015;61(1):91-4.
21. Erhan B. Updates in ASIA Examination: Definitions. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg*. 2015;61(1):4-5.
22. Kirshblum SC, Burns SP, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2011; 34(6):535-46.

23. Kirshblum SC, Waring W, Biering-Sorensen F, Burns SP, Johansen M, Schmidt-Read M, et al. Reference for the 2011 revision of the international standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2011;34(6):547-54.
24. Oğuz H. Tıbbi Rehabilitasyon. Üçüncü Baskı. Oğuz H, editör. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2015:461-478.
25. Gündüz B EB. Updates in ASIA Evaluation: Lower Extremity Motor Evaluation. *Turk J Phys Med Rehab.* 2015;61:19-24.
26. Erhan B GB. Updates in ASIA Examination: Upper Extremity Motor Examination. *Turk J Phys Med Rehab.* 2015;61(1):12-18.
27. Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries. *World J Orthop.* 2015;6(1):17-23.
28. Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World J Orthop.* 2015;6(1):24-33.
29. Çelik Avluk O, Gürcay E, Karaahmet OZ, Gürcay AG, Gürcan O, Çakıcı A. Assessment of Chronic Pain in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg.* 2014;60(3):188–93.
30. Krause JS, Cao Y, Clark JMR. Pain Intensity, Interference and Medication Use After Spinal Cord Injury: Association With Risk of Mortality After Controlling for Socioeconomic and Other Health Factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(12):2464-70.
31. Miguel M, Kraychete DC, et al. Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Review. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2007;63(9):1045-8.
32. Müller R, Brinkhof MWG, Arnet U, Hinrichs T, Landmann G, Jordan X, et al. Prevalence and associated factors of pain in the Swiss spinal cord injury population. *Spinal Cord.* 2017;55(4):346-54.
33. Berker E. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Ağrı ve Tedavisi Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri.* 2005;1(10):37-41.
34. Finnerup NB, Jensen MP, Norrbrink C, Trok K, Johannesen IL, Jensen TS, et al. A prospective study of pain and psychological functioning following traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016;54(10):816-21.

35. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Lundeberg T, et al. International Spinal Cord Injury Pain Classification: Part I. Background and description. *Spinal Cord*. 2012;50(6):413-7.
36. Cardenas DD, Felix ER. Pain after Spinal Cord Injury: A Review of Classification, Treatment Approaches and Treatment Assessment. *PMR*. 2009;1(12):1077-90.
37. Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2006;44(2):67-77.
38. Siddall PJ, Middleton JW. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. *Pain Manag*. 2015;5(6):493-507.
39. Widerström-Noga E, Anderson KD, Perez S, Martinez-Arizala A, Cambridge JM. Subgroup Perspectives on Chronic Pain and Its Management After Spinal Cord Injury. *J Pain*. 2018;19(12):1480-90.
40. Civelek GM. Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury: Mechanism, Assessment and Treatment. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2016;1-5.
41. Nees TA, Finnerup NB, Blesch A, Weidner N. Neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain*. 2017;158(3):371-6.
42. Werhagen L, Budh CN, Hultling C, Molander C. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury-relations to gender, spinal level, completeness and age at the time of injury. *Spinal Cord*. 2004;42(12):665-73.
43. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain*. 2003;103:249-257.
44. Felix ER. Chronic neuropathic pain in SCI. Evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(3):545-71.
45. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):1-23.
46. Aydın ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2002;3(2):37-48.

47. Ellison DL. Physiology of Pain. Crit Care Nurs Clin North Am. 2017;29(4):397-406.
48. Rodriguez L. Pathophysiology of pain: Implications for perioperative nursing. AORN J. 2015;101(3):338-44.
49. Aydınlı I. Ağrının fizyopatolojisi. Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg. 2005;51:8-13.
50. Anwar K. Pathophysiology of Pain. Elsevier. 2016;62:324-329
51. Juárez-Contreras R, Rosenbaum T, Morales-Lázaro SL. Lysophosphatidic Acid and Ion Channels as Molecular Mediators of Pain. Front Mol Neurosci. 2018;11:1-7.
52. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. Semin Pediatr Neurol. 2016;23(3):201-8.
53. Tan E. Nöropatik Ağrı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2009:25-87.
54. Çelik M, Ersine S. Ağrı. Adams and Victor's principles of neurology. Ropper AH, Brown RH, editör. Güneş Tıp Kitabevi. 2006:111-127.
55. JJ B. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Bonica JJ, editör. Second Edition. Philadelphia. 1990: 28-94.
56. Uyar M, Köken İ. Kronik ağrı nörofizyolojisi. TOTBID Derg. 2017;16(2):70-6.
57. Craig AD. Pain Mechanisms: Labeled Lines Versus Convergence in Central Processing. Annu Rev Neurosci. 2003;26(1):1-30.
58. Fenton BW, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. Pain Manag. 2015;5(4):297-317.
59. Patel NB. Physiology of Pain Physiology of pain. Guid to pain Manag low Resour settings. 2010;13-7.
60. Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: A practical primer. Plast Reconstr Surg J. 2014;134(4):8-14.
61. Bell A. The neurobiology of acute pain. Vet J. 2018;237:55-62.
62. Vanderah TW, Pathophysiology of Pain. Med Clin North Am. 2007;91:1-12.

63. Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic pain, psychopathology and DSM-5 somatic symptom disorder. *Can J Psychiatry*. 2015;60(4):160-7.
64. Raj P. Ağrı taksonomisi. Erdine S, editör. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2000;12-19.
65. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. Nobel Tıp Kitabevi. Erdine S, editör. 2003;1-6.
66. Benoliel R, Svensson P, Evers S, Wang S-J, Barke A, Korwisi B, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic secondary headache and orofacial pain. *Pain*. 2019;160:60-68.
67. Viana F. Nociceptors: thermal allodynia and thermal pain. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:103-19.
68. Çeliker R. Kronik Ağrı Sendromları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51(Özel Ek B):14-8.
69. Melzack R WP. A Clinical Companion to Wall and Melzack's Textbook of Pain. Erdine S, çeviri editörü. Güneş Tıp Kitabevleri. 2006:13-27.
70. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol*. 2018;1-10.
71. Chhabria A. Psychogenic Pain Disorder-Differential Diagnosis and Treatment. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(2):36-40.
72. Osenbach RK. Motor Cortex Stimulation for Chronic Intractable Deafferentation Pain. *Neurosurgery*. 2006;59(2):470.
73. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(4):407-18.
74. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic secondary headache and orofacial pain. *Pain*. 2019;160(1):69-76.
75. Dupere D, Pain A. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(2):512-532.
76. Raafat K, El-Haj R, Shoumar D, Alaaeddine R, Fakhro Y, Tawil N, et al. Neuropathic Pain: Literature Review and Recommendations of Potential Phytotherapies. *Pharmacogn J*. 2017;9(4):425-34.

77. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016;36(05):462-8.
78. Yan Y yi, Li C yuan, Zhou L, Ao L yao, Fang W rong, Li Y man. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017;190:68-77.
79. 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):543-59.
80. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:1-12.
81. Berker E. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51 (Özel Ek A);1-5.
82. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):315-47.
83. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45.
84. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Springer Curr Pain Headache Rep*. 2017;21-28.
85. Tsuda M. Microglia in the CNS and neuropathic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:77-91.
86. Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury. *Pain*. 2013;154:71–6.
87. Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):202-13.
88. Finnerup NB, Bastrup C. Spinal cord injury pain: Mechanisms and management. *Springer Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):207-16.
89. Kramer JLK, Minhas NK, Jutzeler CR, Erskine ELKS, Liu LJW, Ramer MS. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1295-306.

90. Shiao R, Lee-Kubli CA. Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: Challenges and Research Perspectives. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):635-53.
91. Saulino M, Averna JF. Evaluation and Management of SCI-Associated Pain. *Springer Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(9):1-9.
92. Karlı N. Nöropatik ağrı semptomları. Tan E, editör. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2009:87-90.
93. Carr D, Cohen M, Devor M, Dworkin R, Greenspan J, King S, et al. Classification of Chronic Pain Part III: Pain Terms. 2011;1-9.
94. Jay GW, Barkin RL. Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Disease-a-Month*. 2014;60(1):6-47.
95. Tan E. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu. İstanbul:Snaps Yayınevi. 1. Baskı. 2009:12-21.
96. Mulvey MR, Bennett MI, Liwowsky I, Freynhagen R. The role of screening tools in diagnosing neuropathic pain. *Pain Manag*. 2014;4(3):233-43.
97. Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Diagnosis and management of neuropathic pain. *Pain Manag*. 2014;4(3):221-31.
98. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):456-66.
99. Frisca F, Sabbadini RA, Goldshmit Y, Pébay A. Biological Effects of Lysophosphatidic Acid in the Nervous System. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2012;296:273-322.
100. Yang F, Chen GX. Production of extracellular lysophosphatidic acid in the regulation of adipocyte functions and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(36):4132-51.
101. Michalczyk A, Budkowska M, Dołęgowska B, Chlubek D, Safranow K. Lysophosphatidic acid plasma concentrations in healthy subjects: Circadian rhythm and associations with demographic, anthropometric and biochemical parameters. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1-9.

102. Leblanc R, Houssin A, Peyruchaud O. Platelets, autotaxin and lysophosphatidic acid signalling: win-win factors for cancer metastasis. *Br J Pharmacol*. 2018;175(15):3100-10.
103. Aoki J, Inoue A, Okudaira S. Two pathways for lysophosphatidic acid production. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Biol Lipids*. 2008;1781(9):513-8.
104. Tigyi G P AL. Molecular mechanisms of lysophosphatidic acid action. *Prog Lipid Res*. 2003;42:498-526.
105. Yung YC, Stoddard NC, Chun J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology and pathophysiology. *Journal of Lipid Research*. 2014;55:1192-1214
106. Choi JW, Herr DR, Noguchi K, Yung YC, Lee C-W, Mutoh T, et al. LPA Receptors: Subtypes and Biological Actions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50(1):157-86.
107. Yung YC, Stoddard NC, Mirendil H, Chun J. Lysophosphatidic Acid Signaling in the Nervous System. *Neuron*. 2015;85(4):669–82.
108. Tsukahara T, Matsuda Y, Haniu H. Lysophospholipid-related diseases and PPAR γ signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2017; 2730(18):1-9.
109. Contos JJ, Ishii I CJ. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol*. 2000;58(6):1188-96.
110. Sheng X, Yung YC, Chen A, Chun J. Lysophosphatidic acid signalling in development. *Development*. 2015;142(8):1390-5.
111. Binder BYK, Williams PA, Silva EA, Leach JK. Lysophosphatidic Acid and Sphingosine-1-Phosphate: A Concise Review of Biological Function and Applications for Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015;21(6):531-42.
112. Kazlauskas A. Lysophosphatidic acid contributes to angiogenic homeostasis. *Exp Cell Res*. 2015;333(2):166-70.
113. Lei L, Su J, Chen J, Chen W, Chen X, Peng C. The role of lysophosphatidic acid in the physiology and pathology of the skin. *Life Sci*. 2018;1-29.

114. Sengupta S, Wang Z, Tipps R, Xu Y. Biology of LPA in health and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2004;15(5):503-12.
115. Chen X, Song Z, Chen R, Tan S, Huang C, Liu Y, et al. Lysophosphatidic acid enhanced the osteogenic and angiogenic capability of osteoblasts via LPA1/3 receptor. *Connect Tissue Res.* 2018;1-10.
116. Lin M, Herr DR and Chun J. Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *NIH Public Access.* 2012;1(3):233-45.
117. Abrecht CR, Nedeljkovic SS. Neuropathic pain. *Pain Med An Essent Rev.* 2017;3:541-3.
118. Abdel-Latif A, Heron PM, Morris AJ, Smyth SS. Lysophospholipids in coronary artery and chronic ischemic heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(5):432-7.
119. Orosa B, García S, Conde C. The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol.* 2015;765:228–33.
120. Jiang D, Ju W, Wu X, Zhan X. Elevated lysophosphatidic acid levels in the serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis: therapeutic response and clinical implication. *Neurol Res.* 2018;40(5):335-9.
121. D'Souza Kenneth, Nzirorera Carine, Cowie Andrew M, Varghese Geena P., Trivedi Purvi, Eichmann Thomas O, Biswas Dipsikha, Touaibia Mohamed, Morris Andrew J, Aidinis Vassilis, Kane Daniel A, et al. Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Signaling Contributes to Obesity-Induced Insulin Resistance in Muscle and Impairs Mitochondrial Metabolism. *J Lipid Res.* 2018;1-38.
122. Gotoh L, Yamada M, Hattori K, Sasayama D, Noda T, Yoshida S, et al. Levels of lysophosphatidic acid in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;273:331-5.
123. Ramesh S, Govindarajulu M, Suppiramaniam V, Moore T. Autotaxin–Lysophosphatidic Acid Signaling in Alzheimer’s Disease. 2018;1-25.
124. Lee D, Suh DS, Lee SC, Tigyi GJ, Kim JH. Role of autotaxin in cancer stem cells. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(2–3):509-18.

125. Ueda H. Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1154-8.
126. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi OI, Nagai J. Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Biol Lipids.* 2013;1831(1):61-73.
127. Koivisto A, Jalava N, Bratty R, Pertovaara A. TRPA1 antagonists for pain relief. *Pharmaceuticals.* 2018;11(4):1-19.
128. Kuwajima K, Sumitani M, Kurano M, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, et al. Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: An exploratory study. *PLoS One.* 2018;13(11):1-13.
129. Ueda H. Peripheral mechanisms of neuropathic pain-Involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol Pain.* 2008;4:5-7.
130. Velasco M, O'Sullivan C, Sheridan GK. Lysophosphatidic acid receptors (LPARs): Potential targets for the treatment of neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2017;113:608-17.
131. Ueda H. Lysophosphatidic acid signaling is the definitive mechanism underlying neuropathic pain. *Pain.* 2017;158(4):S55-65.
132. Ueda H, Neyama H, Nagai J, Matsushita Y, Tsukahara T, Tsukahara R. Involvement of lysophosphatidic acid-induced astrocyte activation underlying the maintenance of partial sciatic nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain.* 2018;159(11):2170-8.
133. Van Der Heiden IP, Van Der Werf M, Lindemans J, Van Schaik RHN. Sequencing: Not Always the "Gold Standard". *Clin Chem.* 2004;50(1):248-9.
134. Yordan T, Erenler AK, Baydın A, Aydın K, Çokluk C. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(3):276-81.
135. Astrand R, Unde'n J. Clinical Use of the Calcium-Binding S100B Protein, a Biomarker for Head Injury. *Springer Nature.* 2019;1929:679-90.

136. Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.* 2007;8:1-10.
137. Santos G, Barateiro A, Gomes CM, Brites D, Fernandes A. Impaired oligodendrogenesis and myelination by elevated S100B levels during neurodevelopment. *Neuropharmacology.* 2018;129:69-83.
138. Miki Y, Gion Y, Mukae Y, Hayashi A, Sato H, Yoshino T, et al. Morphologic, flow cytometric, functional and molecular analyses of S100B positive lymphocytes, unique cytotoxic lymphocytes containing S100B protein. *Eur J Haematol.* 2013;90(2):99-110.
139. Donato R, Cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, J. Weber D, et al. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24-57.
140. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):409-24.
141. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2018;168-87.
142. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2009;1793(6):1008-22.
143. Yılmaz S, Karakayalı O, Kale E, Akdoğan A. Could serum S100B be a predictor of neuronal damage and clinical poor outcomes associated with the use of synthetic cannabinoids? S100B to predict neuronal damage of SC in the ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36(3):435-41.
144. Guerra MC, Tortorelli LS, Galland F, Da Ré C, Negri E, Engelke DS, et al. Lipopolysaccharide modulates astrocytic S100B secretion: A study in cerebrospinal fluid and astrocyte cultures from rats. *J Neuroinflammation.* 2011;8(128):1-11.
145. Gógl G, Alexa A, Kiss B, Katona G, Kovács M, Bodor A, et al. Structural basis of ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B protein: Modulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way. *J Biol Chem.* 2016;291(1):11-27.

146. Kroksmark H, Vinberg M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. *Nord J Psychiatry*. 2018;1-9.
147. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, et al. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(3):1-9.
148. Rezaei O, Pakdaman H, et al. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iranian Journal of Neurology*. 2017;16(2):83-9.
149. Bulduk EB, Kurt G, Barun S, Aydemir O, Kiziltaş M, Öktem M, et al. The effects of minocycline on hippocampus in lithium-pilocarpine induced status epilepticus in rat: relations with microglial/astrocytic activation and serum s100b level. *Turk Neurosurg*. 2018;29(1):95-105.
150. Du W, Li H, Sun J, Xia Y, Zhu R, Zhang X, et al. The Prognostic Value of Serum Neuron Specific Enolase (NSE) and S100B Level in Patients of Acute Spinal Cord Injury. *Med Sci Monit*. 2018;24:4510-5.
151. Lu YL, Wang R, Huang HT, Qin HM, Liu CH, Xiang Y, et al. Association of S100B polymorphisms and serum S100B with risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-8.
152. Dai CX, Hu CC, Shang YS, Xie J. Role of Ginkgo biloba extract as an adjunctive treatment of elderly patients with depression and on the expression of serum S100B. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):1-8.
153. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache*. 2009;49(2):245-52.
154. Svensson CI, Brodin E, Camilla I. Spinal Astrocytes in Pain Processing. *Molecular Interventions*. 2010;10(1):25-38.
155. Peeters G, Waller M, Dobson AJ. SF-36 normative values according to level of functioning in older women. *Qual Life Res*. 2018;1-11.
156. Doosti-İrani A, Nedjat S, Nedjat S, Cheraghi P, Cheraghi Z. Quality of life in Iranian elderly population using the SF-36 question- naire : systematic review and meta-analysis. *EMHJ*. 2018;24(11):1088-97.

157. Yıldırım F, İlhan İÖ. Genel Özyeterlilik Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010;21(4):301-8.
158. Kendall PC, Beck AT. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Res*. 1987;11(3):289-99.
159. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikol Derg*. 1988;6:118-26.
160. Kurokawa N, Kai C, Hokotachi Y, Hasegawa M, Amagai T. Determination of the cut-off point of the Functional Independence Measure as a predictor of adverse events in patients with acute stroke. *J Int Med Res*. 2018;46(10):4235-45.
161. Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, Molinari M. Walking index for spinal cord injury (WISCI): Criterion validation. *Spinal Cord*. 2005;43(1):27-33.
162. Ünal-Çevik I, Sarioğlu-Ay S, Evcik D. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *J Pain*. 2010;11(11):1129-35.
163. Baunsgaard CB, Nissen UV, Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: Reliability and correlation. *Spinal Cord*. 2016;54(9):702-8.
164. Teixeira MJ, Paiva WS, Assis MS, Fonoff ET, Bor-seng-shu E, Cecon AD. Neuropathic pain in patients with spinal cord injury: report of 213 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9-A):60-3.
165. Li C, Lin H, Tsai M, Tsay S. Neuropathic Pain Experiences of Spinal Cord Injury Patients. *The Journal of Nursing Research*. 2017;1-8.
166. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2016;1-16.
167. Çelik EC, Erhan B, Lakse E. The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2012;50(8):585-89.

168. Cruz-Almeida Y, Felix ER, Martinez-Arizala A, Widerström-Noga EG. Pain Symptom Profiles in Persons with Spinal Cord Injury. *American Academy of Pain Medicine*. 2009;10(7):1246-59.
169. Margot-Duclot A, Tournebise H, Ventura M, Fattal C. What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Elsevier Masson*. 2009;52:111-23.
170. Klotz R, Joseph PA, Ravaud JF, Wiart L, Barat M, Tetra T. The Tetrafigap Survey on the long-term outcome of tetraplegic spinal cord injured persons : Part III. Medical complications and associated factors. *Spinal Cord*. 2002;40(9):457-67.
171. Budh CN, Lund I, Hultling C, Levi R, Werhagen L, Ertzgaard P, et al. Gender related differences in pain in spinal cord injured individuals. *Spinal Cord*. 2003;41:122-28.
172. Ullrich PM, Jensen MP, et al. Pain intensity, pain interference and characteristics of spinal cord injury. *NIH Public Access*. 2009;46(6):451-55.
173. Yılmaz Ö, Köklü K, Sarigül M, Özel S, Bodur H. İnkomples Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Douleur Neuropathique 4 Anketine Göre Nöropatik Ağrı Sıklığı. *J PMR Sci* 2015;18:13-19.
174. Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: Can they be of use in individuals with spinal cord injury?. *Pain*. 2011;152(4):772-9.
175. Ataoğlu E, Tiftik T, Kara M, Tunç H, Ersöz M, Akkuş S. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51:23-6.
176. Nagoshi N, Kaneko S, Fujiyoshi K, Takemitsu M, Yagi M, Iizuka S, et al. Characteristics of neuropathic pain and its relationship with quality of life in 72 patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2015;1-6.
177. Andresen SR, Hagen EM, Nielsen JF, Bach FW, Finnerup NB. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Nat Publ Gr*. 2016;54(11):973-9.
178. Kirshblum S. Spinal kord hasarı rehabilitasyonu. *Güneş Tıp Kitabevleri*. 2007: 1715-1751.

179. Kennedy P, Rogers BA, P AK, Anxiety RBA. Anxiety and Depression After Spinal Cord Injury: A Longitudinal Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(7):932-7.
180. Avluk-Çelik Ö, Gürcay E, Gürcay AG, Karaahmet OZ, Tamkan U, Çakıcı A. Effects of chronic pain on function, depression and sleep among patients with traumatic spinal cord injury. *Ann Saudi Med.* 2014;211-6.
181. Kim MO, Burns AS et al. The Assessment of Walking Capacity Using the Walking Index for Spinal Cord Injury: Self-Selected Versus Maximal Levels. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(6):762-7.
182. Hall KM, Cohen ME, Wright J, Call M, Werner P, et al. Characteristics of the Functional Independence Measure in Traumatic Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(11):1471-6.
183. Felix ER, Cruz-Almeida Y, Widerström-Noga EG. Chronic pain after spinal cord injury: What characteristics make some pains more disturbing than others?. 2007;44(5):703-15.
184. Inoue M, Rashid H, Fujita R, Contos JJA, Chun J, Ueda H. Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nature Medicine.* 2004;10(7):712-9.
185. Ahn DK, Lee SY, Han SR, Ju JS, Yang GY, Lee MK, et al. Intratrigeminal ganglionic injection of LPA causes neuropathic pain-like behavior and demyelination in rats. *Pain.* 2009;146(1–2):114-20.
186. Suardiaz M. Galan-Arriero I, et al. Spinal cord compression injury in lysophosphatidic acid 1 receptor-null mice promotes maladaptive pronociceptive descending control. *Eur J Pain.* 2016;20:176-85.
187. Yatomi Y, Kurano M, Ikeda H, Igarashi K, et al. Lysophospholipids in laboratory medicine. *Proc Japan Acad Ser B .* 2018;94(10):373-89.
188. Hosogaya S, Yatomi Y, Nakamura K, Ohkawa R, Okubo S, Yokota H, et al. Measurement of plasma lysophosphatidic acid concentration in healthy subjects: strong correlation with lysophospholipase D activity. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2008;45:364-68.

189. Nakamura K, Ohkawa R, Okubo S, Yokota H, Ikeda H, Yatomi Y. Autotaxin enzyme immunoassay in human cerebrospinal fluid samples. *Clinica Chimica Acta*. 2009;405:160-2.
190. Kanner A, Koltz MT, Siomin V, Stevens GHJ, et al. Serum S100 β : A Noninvasive Marker of Blood-Brain Barrier Function and Brain Lesions. *NIH Public Access*. 2014;97(11):2806-13.
191. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2001;33:637-68.
192. Koppal T, Lam AGM, Guo L, Eldik LJ Van. S100B proteins that lack one or both cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and microglia. *Neurochemistry International*. 2001;39:401-7.
193. Hulsebosch CE. Gliopathy Ensures Persistent Inflammation and Chronic Pain after Spinal Cord Injury. *NIH Public Access*. 2010: 214(1):6-9.
194. Gwak YS, Hulsebosch CE. Neuronal Hyperexcitability: A Substrate for Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *Curr Pain Headache*. 2011;15:215-22.
195. Çelikbilek A, Akyol L, Sabah S, Tanik N, Adam M, et al. S100B as a glial cell marker in diabetic peripheral neuropathy. *Neurosci Lett*. 2014;558:53-7.
196. Kawata K, Tierney R, Langford D. Blood and cerebrospinal fluid biomarkers. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2018;158: 217-233.
197. Briefs T, Hospital MM, Hospital MM, Grosshadern K, Maximilian L. Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults Is Age and Sex Independent. *Clinical Chemistry*. 1998;44(5):1056-8.
198. Kheirouri S, Ebrahimi E, Alizadeh M. Association of S100B Serum Levels with Metabolic Syndrome and its Components. *Acta Med Port*. 2018;31(4):201-6.

199. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P, Henry-Benitez M, Yelmo-Cruz S, Diaz-Mesa E. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance. *J Psychiatr Res.* 2013;47(6):791-5.
200. Schulte S, Podlog LW, Hamson-utley JJ, et al. A Systematic Review of the Biomarker S100B: Implications for Sport-Related Concussion Management. *Journal of Athletic Training.* 2014;49(6):830-50.
201. Otto M, Holthusen S, Bahn E, Söhnchen N, Wiltfang J, Geese R, et al. Boxing and Running Lead to a Rise in Serum Levels of S-100B Protein. *Int J Sports Med.* 2000; 21: 551-55.
202. Ping J, Lu L, Jie L, Ru F, Feng W. Increased serum levels of S100B are related to the severity of cardiac dysfunction, renal insufficiency and major cardiac events in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem.* 2011;44(12):984-8.


10. EKLER

Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu

Olgu ismi / no:	Tarih:	
Doğum Yeri-Tarihi:		
Cinsiyet:	1) Kadın	2)Erkek
Medeni Durum	1) Evli	2)Bekar 3)Dul
Kilo / Boy		BMI:
Öğrenim Durumu	1-Okuryazar değil 2-Okuryazar 3-İlköğretim 4-Lise 5-Üniversite	
Meslek		
Yaralanma Etyolojisi	1)Trafik Kazası 2) Düşme 3) Ateşli silah yaralan. 4) Spor aktiviteleri 5) Diğer	
Yaralanma Tarihi		
Ek Organ Yaralanması	1) Var	2) Yok
Operasyon Öyküsü	1) Var	2) Yok
Komplikasyonlar		
Yaralanma Nörolojik Seviyesi		
Ek hastalık		
Kullandığı ilaçlar		
Nosiseptif ağrı	1) Var	2) Yok
Nöropatik ağrı	1) Var	2) Yok
Nöropatik ağrı lokalizasyonu	1) Lezyon seviyesi	2) Lezyon seviyesinin altı
Nöropatik ağrı süresi (ay)		
Gün içindeki ağrı süresi (saat)		
Nöropatik ağrı sıklığı		
Ağrı atakları oluyor mu	1) Evet	2) Hayır

Günde atak sayısı				
Ağrının pozisyonla İlişkisi	1) Var	2) Yok		
Gece ağrısı varlığı	1) Var	2) Yok		
Malignite öyküsü	1) Var	2) Yok		
Gebelik durumu	1) Var	2) Yok		
Enfeksiyon varlığı	1) Var	2) Yok		
Psikiyatrik hastalık öyküsü	1) Var	2) Yok		
İleri kognitif bozukluk	1) Var	2) Yok		
Spinal şok varlığı:	1) Var	2) Yok		
Aktif venöz tromboembolizm	1) Var	2) Yok		
Heterotopik ossifikasyon	1) Var	2) Yok		
Travmatik / Non travmatik beyin hasarı	1) Var	2) Yok		
Nöropatik ağrı için ilaç kullanımı	1)Var	2)Yok		
Biyokimyasal-Hematolojik Kan Değerleri	BUN		AST	
	Kreatinin		ALT	
	Glukoz		Sodyum	
	Total Kolesterol		Potasyum	
	Trigliserid		Klor	
	HDL		Kalsiyum	
	LDL		WBC	
	Hemoglobin		Platelet	
	CRP			

Ek 2. ASIA Değerlendirme Formu



OMURLUK YARALANMASI NÖROLOJİK SINIFLAMASI İÇİN ULUSLARARASI STANDARTLAR (ISNCSCI)

Hasta adı: _____

Değerlendirme tarihi/saati: _____

Yaş: _____

Değerlendirme tarihi/saati: _____

Yaş: _____

SAG

DUYUSAL
AMARTAR DUYUSAL NÖRALLAR (HAFIZASINA İZLENİLEBİLİR)

C2	
C3	
C4	
T2	
T3	
T4	
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	
T12	
L1	

MOTOR
AMARTAR MÜSKÜL

C5	Dirsek fleksiyonu
C6	El bilek ekstansiyonu
C7	Dirsek ekstansiyonu
C8	Parmak fleksiyonu
T1	Parmak abduksiyonu (Ayak parmağı)

ÜEG
(Alt Ekstremité Sağ) Dirsek ekstansiyonu C7
Dirsek fleksiyonu C8
Parmak fleksiyonu C8
Parmak abduksiyonu (Ayak parmağı) T1

Notlar: Aşağıdaki her şeyi kaydedin? (Evet/Hayır) (A/İ)

SOL

DUYUSAL
AMARTAR DUYUSAL NÖRALLAR (HAFIZASINA İZLENİLEBİLİR)

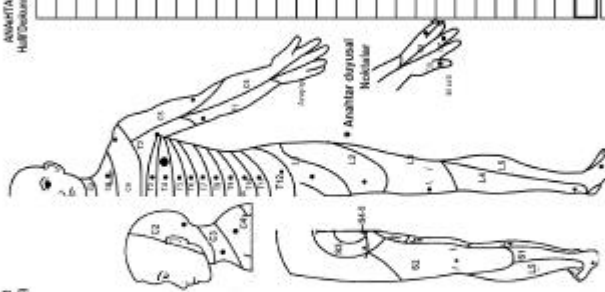
C2	
C3	
C4	
T2	
T3	
T4	
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	
T12	
L1	

MOTOR
AMARTAR MÜSKÜL

C5	Dirsek fleksiyonu
C6	El bilek ekstansiyonu
C7	Dirsek ekstansiyonu
C8	Parmak fleksiyonu
T1	Parmak abduksiyonu (Ayak parmağı)

ÜEL
(Alt Ekstremité Sol) Dirsek ekstansiyonu C7
Dirsek fleksiyonu C8
Parmak fleksiyonu C8
Parmak abduksiyonu (Ayak parmağı) T1

Notlar: Aşağıdaki her şeyi kaydedin? (Evet/Hayır) (A/İ)



* Aşağıdaki duyu ve motor nöral kökleri göstermektedir.

DUYUSAL ALT SKORLAR

ÜEG + ÜEL (25) ÜEG ÜEL = ÜEMS TOPLAM (25)

ÜEG ÜEL + AEL (25) ÜEG ÜEL AEL = ÜEMS TOPLAM (25)

(M) Bilek anal kontraksiyonu (Evet/Hayır) S2 S3 S4-5

MOTOR ALT SKORLAR (MAKSİMUM) (50) SAG TOPLAM (50) SOL TOPLAM (50)

ÜEG ÜEL ÜEMS TOPLAM (25) ÜEG ÜEL AEL = ÜEMS TOPLAM (25)

MAKS (50) ÜEMS TOPLAM (25) ÜEG ÜEL AEL = ÜEMS TOPLAM (25)

DUYUSAL ALTSKORLAR (MAKSİMUM) (50) SOL TOPLAM (50)

ÜEG ÜEL ÜEMS TOPLAM (25) ÜEG ÜEL AEL = ÜEMS TOPLAM (25)

MAKS (50) ÜEMS TOPLAM (25) ÜEG ÜEL AEL = ÜEMS TOPLAM (25)

NÖROLOJİK SEVİYELER

1. DUYUSAL SEVİYE (ÜEG + ÜEL) (25) 2. MOTOR SEVİYE (M) (5)

3. NÖROLOJİK YARALANMA SEVİYESİ (NYS) 4. KOMPLET NÖRAL İNKOMPLET (K) (112)

5. ASIA DEĞERLENDİRME SKORU (AIS) 6. ASIA DEĞERLENDİRME SINIFI (AIS)

Ek 3. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
 - a. Mükemmel
 - b. Çok iyi
 - c. İyi
 - d. Orta
 - e. Kötü
2. Bir yıl öncesiyle karşılaştığımızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?
 - a. Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
 - b. Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
 - c. Bir yıl öncesiyle hemen hemen aynı
 - d. Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
 - e. Bir yıl öncesinden çok daha kötü
3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?
 - a. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler
Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - b. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler
Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - c. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma
Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - d. Merdivenle çok sayıda kat çıkma
Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - e. Merdivenle bir kat çıkma
Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

f. Eğilme veya diz çökme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

g. Bir iki kilometre yürüme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

h. Birkaç yüz metre yürüme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

i. Yüz metre yürümek

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

j. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
- İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?
- İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)

1. Evet

2. Hayır

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
- İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?

1. Evet

2. Hayır

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a. Hiç etkilemedi
- b. Biraz etkiledi
- c. Orta derecede etkiledi
- d. Oldukça etkiledi
- e. Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a. Hiç
- b. Çok hafif
- c. Hafif
- d. Orta
- e. Şiddetli
- f. Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem eviştirlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a. Hiç etkilemedi
- b. Biraz etkiledi
- c. Orta derecede etkiledi
- d. Oldukça etkiledi
- e. Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

a. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

d. Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

e. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

f. Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

g. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

h. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

i. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a. Her zaman
- b. Çoğu zaman
- c. Bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

c. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. Sağlığım mükemmel

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek 4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

BUGÜN DAHİL, GEÇEN HAFTA İÇİNDE kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve yanındaki KUTUCUĞU işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

- (0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 - (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 - (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 - (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
-
- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 - (1) Gelecek hakkında karamsarım.
 - (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - (3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
-
- (0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 - (1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 - (2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 - (3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
-
- (0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 - (1) Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.
 - (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - (3) Herşeyden sıkılıyorum.
-
- (0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 - (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 - (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
-
- (0) Kendimden memnunum.
 - (1) Kendi kendimden pek memnun değilim.
 - (2) Kendime çok kızıyorum.
 - (3) Kendimden nefret ediyorum.
-
- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 - (1) Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 - (2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 - (3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- (0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- (0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
(1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
(2) Şimdi hep sinirliyim.
(3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- (0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
(1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
(2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
(3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
- (0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiç karar veremiyorum.
- (0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
(1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
(2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(1) Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
(2) Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor.
(3) Hiçbir şey yapamıyorum.
- (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
(1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
(3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
(1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
(2) Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

- (0) İştahım her zamanki gibi
(1) İştahım eskisi kadar iyi değil
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Artık hiç iştahım yok.
- (0) Son zamanlarda kilo vermedim.
(1) İki kilodan fazla kilo verdim.
(2) Dört kilodan fazla kilo verdim.
(3) Altı kilodan fazla kilo verdim.
- (0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
(1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
(2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
(3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- (0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
(1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
(2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
(3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
- (0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
(1) Cezalandırılabileceğimi seziyorum.
(2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Ek 5. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)

FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (FİM)				
DÜZEYLER	7 Tam Bağımsız - Hiçbir yardıma gerek duymadan belirli bir aktiviteyi gereken zamanda, cihazsız olarak ve emniyetli şekilde yapar	YARDIMCI YOK		
	6 Modifiye bağımsız - Bir aktiviteyi yardımcı bir cihaz yada uzun sürede modifikasyona gerek duyarak emniyetsiz bir şekilde yapar			
	Modifiye Bağımlılık		YARDIMCI VAR	
	5 Gözetim - Fiziksel yardım almadan sözel yardım ile aktiviteyi tamamlar (% 100)			
	4 Minimal yardım - Hafif bir fiziksel temas dışında yardıma ihtiyacı yoktur. Aktivite için gereken eforun en az % 75'ini harcar			
	3 Orta derecede yardım - Aktivite için gerekli eforun % 50 – 75'ini harcar			
	Tam bağımlılık			
2 Maksimal yardım - Gereken eforun % 25 – 50'sini harcar				
1 Tam yardım - Gereken eforun % 0 – 25'ini harcar	YATIŞ (.....)	ÇIKIŞ (.....)	İZLEM (.....)	
Kendine Bakım	A Beslenme			
	B Kendine çeki düzen verme			
	C Banyo yapma			
	D Giyinme – vücut üst kısmı			
	E Giyinme – vücut alt kısmı			
	F Tuvalet kullanımı			
Sfinkter Kontrolü	G Mesane kontrolü			
	H Barsak kontrolü			
Transferler	I Yatak, sandalye, tekerlekli sandalye			
	J Tuvalet			
	K Küvet, duş			
Hareket	L Yürüme / Tekerlekli sandalye W: Yürüme C: Tekerlekli Sandalye B: Her ikisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	M Merdiven			
MOTOR SKOR ALT TOPLAMI				
İletişim	N Anlama A:İşitsel V:Görsel B:Her ikisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	O İfade etme V: Sesli C: Sessiz B:Her ikisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sosyal Algı	P Sosyal etkileşim			
	Q Problem çözme			
	R Bellek			
KOGNİTİF SKOR ALT TOPLAMI				
TOTAL FİM SKORU				
Not: Boşluk bırakmayınız. Hasta risk nedeniyle test edilemiyorsa 1 puan olarak skorlayınız.				

* Bu form 1. Tıbbi Rehabilitasyon Sempozyumu, Kurs Düzenleme Kurulu tarafından hazırlanmıştır. Ankara 2006

Ek 6. Walking Index Spinal Cord Injury (WISCI)

WISCI SEVİYELERİ

Seviye	Yardımcı Cihaz	Ortez	Yardım	Mesafe
0				Yapamıyor
1	Paralel Bar	Ortez ile	2 kişi	10 mt den az
2	Paralel Bar	Ortez ile	2 kişi	10 mt
3	Paralel Bar	Ortez ile	1 kişi	10 mt
4	Paralel Bar	Ortez olmadan	1 kişi	10 mt
5	Paralel Bar	Ortez ile	Yardımsız	10 mt
6	Walker	Ortez ile	1 kişi	10 mt
7	İki Değnek	Ortez ile	1 kişi	10 mt
8	Walker	Ortez olmadan	1 kişi	10 mt
9	Walker	Ortez ile	Yardımsız	10 mt
10	Bir baston /değnek	Ortez ile	1 kişi	10 mt
11	İki Değnek	Ortez olmadan	1 kişi	10 mt
12	İki Değnek	Ortez ile	Yardımsız	10 mt
13	Walker	Ortez olmadan	Yardımsız	10 mt
14	Bir baston /değnek	Ortez olmadan	1 kişi	10 mt
15	Bir baston /değnek	Ortez ile	Yardımsız	10 mt
16	İki Değnek	Ortez olmadan	Yardımsız	10 mt
17	Cihazsız	Ortez olmadan	1 kişi	10 mt
18	Cihazsız	Ortez ile	Yardımsız	10 mt
19	Bir baston /değnek	Ortez olmadan	Yardımsız	10 mt
20	Cihazsız	Ortez olmadan	Yardımsız	10 mt

Ek 7. Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Görüşme		Evet	Hayır
Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?			
1	<input type="checkbox"/> Yanma hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Ağrı veren soğukluk hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Elektrik şokları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?			
2	<input type="checkbox"/> Karıncalanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Çivi - iğne batma hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Uyuşma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Kaşıntı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Muayene		Evet	Hayır
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?			
3	<input type="checkbox"/> Dokunma hipoestezisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> İğne hipoestezisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

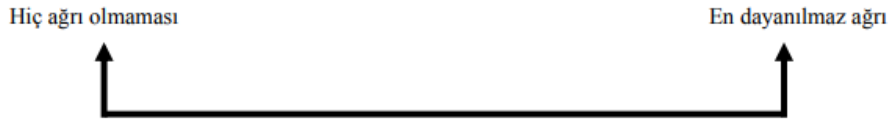
Ek 8. Vizüel Analog Skala (VAS)

Vizüel Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir

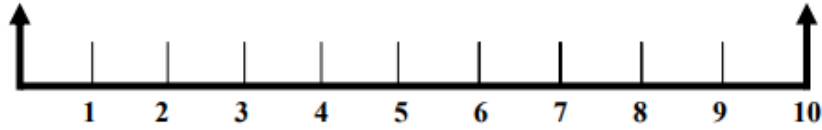


Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablonu kullanabilirsiniz.



Ek 9. Modifiye Ashworth Skalası (MAS)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

0	Tonus artışı yok
1	Hareket açıklığının sonunda yakalama ve gevşeme veya minimal bir direnç ile karakterize hafif tonus artışı mevcut
1+	Eklem hareket açıklığının yarıdan azı boyunca, minimal direncin izlendiği hafif kastonusu artışı mevcut
2	Kas tonusu tüm eklem hareket açıklığı boyunca ve daha fazla artmış, fakat eklemler kolayca hareket ettirilebiliyor
3	Pasif hareketi zorlaştıran belirgin tonus artışı mevcuttur
4	Etkilenen kısımlar fleksiyon ve ekstansiyonda rijittir

	Sağ	Sol
Omuz Kuşağı		
Dirsek		
El-El Bileği		
Kalça Kuşağı		
Diz		
Ayak-Ayak Bileği		