

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLARLA AĞRI

EDİTÖR

Filiz ÖZYİĞİT

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Yayıncı Sertifika No
978-625-362-194-0	47518
Kitap Adı	Baskı ve Cilt
Multidisipliner Yaklaşımlarla Ağrı	Vadi Matbaacılık
Editör	Bisac Code
Filiz ÖZYİĞİT	MED000000
ORCID iD: 0000-0002-0062-4281	DOI
Yayın Koordinatörü	10.37609/akya.4312
Yasin DİLMEN	
Sayfa ve Kapak Tasarımı	
Akademisyen Dizgi Ünitesi	

Kütüphane Kimlik Kartı
Multidisipliner Yaklaşımlarla Ağrı / ed. Filiz Özyiğit.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
566 s. : tablo, resim, şekil. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253621940

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Ağrı Algısında Zihin, Davranış ve Psikososyal Belirleyiciler	1
	<i>Mustafa ONMAZ</i>	
Bölüm 2	Birinci Basamakta Ağrı Yönetimi	7
	<i>Mustafa ONMAZ</i>	
Bölüm 3	D Vitamini Eksikliğinde ve Osteomalazide Ağrı Kliniği	19
	<i>Duygu KESEBİ ISGANDAROV</i>	
Bölüm 4	Toplumda Analjezik Kullanımının Sağlık Okuryazarlığı Açısından Değerlendirilmesi.....	23
	<i>Aycan ACET Bahar ÇELİK</i>	
Bölüm 5	Geriatrik Hastalarda Ağrı Yönetimine Birinci Basamak Yaklaşımı.....	33
	<i>Ahmet Emre HATIR</i>	
Bölüm 6	Hasta Güvenliği ve Ağrı Yönetimi	43
	<i>Yasemin ASLAN</i>	
Bölüm 7	Yoğun Bakımda Ağrı Yönetiminde Paradigma Değişimi: Biyobelirteç Temelli Multidisipliner Yaklaşımlar	55
	<i>Kadir KABAHASANOĞLU</i>	
Bölüm 8	Genomdan Nöral Devrelere: Farmakogenetik, Rejyonal Bloklar ve Nöromodülasyonla Hassas Perioperatif Analjezi.....	67
	<i>Muammer Hayri BEKTAŞ</i>	
Bölüm 9	Açık Kalp Cerrahisi Hastalarında Postoperatif Ağrıya Yaklaşım.....	79
	<i>Muzaffer ŞENVELİ</i>	
Bölüm 10	Ağrının Doku Düzeyindeki Yansımaları: Histopatolojik Bir Çerçeve.....	95
	<i>Gökçe Nur ARIK EROL</i>	
Bölüm 11	Ağrının Halk Sağlığı Boyutu: Epidemiyoloji, Sosyal Belirleyiciler ve Sağlık Sistemine Etkileri	107
	<i>Gamze DEMİRAY</i>	
Bölüm 12	Ağrı Tedavisinde Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar	119
	<i>Sertaş ERARSLAN</i>	
Bölüm 13	Egzersize Bağlı Gecikmiş Kas Ağrısı	131
	<i>Muhammet YILMAZ Halit HARMANCI</i>	
Bölüm 14	Artrit ve Artritin İmmünolojik Tanısında Otoantikorlar.....	143
	<i>Alev ÇETİN DURAN</i>	



Bölüm 15	Ağrı Araştırmalarında Elde Edilen İstatistiksel Bulgular: Türkiye ve Dünya Verileri	153
	Özlem ARIK	
Bölüm 16	Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimi	161
	Adem DURMAZ	
Bölüm 17	Meme Kanserinde Postoperatif Ağrı ve Yönetimi	173
	Ali DURAN	
Bölüm 18	Egzersiz Yaşlı Yetişkinlerde Omuz ve Sırt Kas Ağrıları Üzerine Etkileri	179
	Cemal POLAT	
Bölüm 19	Akut ve Kronik Ağrıda Egzersizin Analjezik Mekanizmaları	191
	Alparslan ÜNVEREN Utku DURAN Büşra YILMAZ Demir ERNEZ	
Bölüm 20	Bağırsak Mikrobiyotası ve Ağrı: Bağırsak Beyin Eksenini Çift Yönlü Regülasyonu	201
	Merih ŞİMŞEK Adem ASLAN	
Bölüm 21	Kronik Ağrılarda Egzersizin Rolü: Korku-Kaçınma Döngüsünün Kırılması	213
	Alparslan ÜNVEREN Büşra YILMAZ Utku DURAN	
Bölüm 22	Multipl Sklerozda Ağrı	223
	Ali DOĞAN	
Bölüm 23	Baş Ağrısı ve Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	239
	Aslı Gamze ŞENER	
Bölüm 24	Gastrointestinal Sistem Ağrılarında Mikrobiyal Etkiler; Patogenezden Kliniğe	251
	Yener ÖZEL	
Bölüm 25	Transplantasyon Hastalarında Ağrı Yönetimi	269
	Mustafa DÜZENLİ	
Bölüm 26	Göz Ağrısına Multidisipliner Yaklaşım	283
	Özlem DAYI	
Bölüm 27	Ağrıya Genetik ve Epigenetik Yaklaşım	293
	Emine YAĞCI Cansu ÖZBAYER	
Bölüm 28	Mastodini (Meme Ağrısı)	309
	Yeşim AKDENİZ	
Bölüm 29	Hücre Sinyalizasyonunun Ağrıdaki Rollerini	321
	İrfan DEĞİRMENÇİ	

Bölüm 30	Dijital Ekran Maruziyetinin Baş Ağrısı ile İlişkisi: Görsel İşleme Süreçleri ve Nörolojik Mekanizmalar Üzerine Bir Derleme	333
	<i>İsmail BACAK</i>	
Bölüm 31	Tüberküloz Hastalarında Kronik Ağrı.....	339
	<i>Fulya BAYINDIR BİLMAN</i>	
Bölüm 32	Yenidoğanlarda Ağrının Değerlendirilmesi ve Yönetimi	345
	<i>Mine ÖZDİL ÇIRKINOĞLU</i>	
Bölüm 33	Kemoterapiye Bağlı Nöropatik Ağrı: Mekanizmalar ve Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar..	355
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i> <i>Khalil ALMAJDALAWI</i>	
Bölüm 34	Akılcı İlaç Kullanımı ve Ağrıya Yaklaşım	367
	<i>Filiz ÖZYİĞİT</i>	
Bölüm 35	Migren ve Boyun Ağrısı İlişkisi	379
	<i>Ali DOĞAN</i>	
Bölüm 36	Analjezik İlaçların Diğer İlaçlarla Etkileşimleri	399
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i>	
Bölüm 37	Bedenselleştirme Bozuklukları ve Kronik Ağrı: Biopsikososyal Bir Yaklaşım	415
	<i>İlkay BAŞAK</i> <i>Buse KABAK</i>	
Bölüm 38	Ağrının Moleküler Düzenlenmesinde MikroRNA Rolü	433
	<i>Çağdaş AKTAN</i> <i>Hale GÜLER KARA</i>	
Bölüm 39	Göğüs Ağrısının Enfeksiyöz Nedenleri: Klinik ve Mikrobiyolojik Yaklaşım	453
	<i>Neşe İNAL KİBAR</i>	
Bölüm 40	Kas-İskelet Sistemi Ağrıları ile Seyreden Enfeksiyon Hastalığı: Brusellozis	465
	<i>Tuğba KULA ATİK</i>	
Bölüm 41	Ön Diz Ağrısı ve Fizyoterapisi.....	475
	<i>Ozan Bahadır TÜRKMEN</i>	
Bölüm 42	Bel Ağrısında Fizyoterapi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	495
	<i>Ozan Bahadır TÜRKMEN</i>	
Bölüm 43	Ağrının Nöroimmün Düzenlenmesinde Sitokinlerin Rolü: Moleküler Mekanizmalardan Klinik Uygulamalara	515
	<i>Said ALTİKAT</i>	
Bölüm 44	Ağrıda Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi Biyokimyası	533
	<i>Said ALTİKAT</i>	



YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Aycan ACET

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD

Doç. Dr. Çağdaş AKTAN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Uzm. Dr. Yeşim AKDENİZ

Sakarya Özel Adatıp Hastanesi

Doktora Öğrencisi Khalil ALMAJDALAWI

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD

Prof. Dr. Said ALTIKAT

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ARIK

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD

Prof. Dr. Adem ASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD

Doç. Dr. Yasemin ASLAN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi AD

Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi İsmail BACAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Pr.

Dr. Öğr. Üyesi İlker BAŞAK

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sosyal Hizmet AD

Dr. Öğr. Üyesi Muammer Hayri BEKTAŞ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Doç. Dr. Fulya BAYINDIR BİLMAN

İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Bahar ÇELİK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Sistemleri Yönetimi AD

Doç. Dr. Mine ÖZDİL ÇİRKİNOĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Dr. Öğr. Üyesi Özlem DAYI

Bandırma 17 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DEMİRAY

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Dr. Ali DOĞAN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Doç. Dr. Alev ÇETİN DURAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Doç. Dr. Ali DURAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

Doktora Öğrencisi Utku DURAN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, BES AD



Doç. Dr. Adem DURMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD

Uzm. Dr. Mustafa DÜZENLİ

Edirne Sultan I. Murat Devlet Hastanesi, Organ Nakli Koordinatörü

Dr. Öğr. Üyesi Sertaş ERARSLAN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD

Arş. Gör. Dr. Gökçe Nur ARIK EROL

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

Demir ERNEZ

Diyarbakır Sur MEB

Prof. Dr. Halit HARMANCI

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emre HATIR

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Uzm. Dr. Karatay Ulurmak Aile Sağlığı Merkezi,

Dr. Öğr. Üyesi Duygu KESEBİ ISGANDAROV

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD

Dr. Öğr. Üyesi Kadir KABAHASANOĞLU

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Arş. Gör. Buse KABAK

Karabük Üniversitesi, Fizyoterapist

Dr. Öğr. Üyesi Hale GÜLER KARA

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi, Neşe İNAL KİBAR

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ONMAZ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD

Prof. Dr. Cansu ÖZBAYER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

Doç. Dr. Yener ÖZEL

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD

Prof. Dr. Filiz ÖZYİĞİT

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Cemal POLAT

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer ŞENVELİ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD

Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Doç. Dr. Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet YILMAZ

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Pr

Dr. Öğr. Üyesi Ozan Bahadır TÜRKMEN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortopedik Fizyoterapi AD

Prof. Dr. Alparslan ÜNVEREN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD

Dr. Öğr. Üyesi Emine YAĞCI

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

Arş. Gör. Büşra YILMAZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD

AĞRI ALGISINDA ZİHİN, DAVRANIŞ VE PSİKOSOSYAL BELİRLEYİCİLER



Mustafa ONMAZ¹

Giriş

Ağrı, yalnızca periferik nosiseptif uyarıların yarattığı bir duyum değil; bilişsel değerlendirme, duygusal durum ve sosyal bağlam ile sürekli etkileşim içinde şekillenen karmaşık bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (IASP) 2020 yılında güncellediği tanıma göre ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili olan ya da ona benzeyen hoş olmayan duygusal ve duygusal bir deneyimdir (1). Bu güncelleme, ağrının her zaman kişisel bir deneyim olduğunu, biyolojik olduğu kadar psikolojik ve sosyal faktörlerden de etkilendiğini vurgulayan açıklayıcı notlarla birlikte sunulmuştur (1,2).

Özellikle kronik ağrı, yalnızca semptom yükü nedeniyle değil; işlevsellikte azalma, uyku bozuklukları, duygu durum sorunları, iş gücü kaybı ve sağlık hizmeti kullanımında artış gibi geniş yelpazede sonuçlar doğurduğu için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik ağrının değerlendirilmesi ve yönetimi; biyomedikal yaklaşımı aşan, biyopsikososyal model doğrultusunda bütüncül bir bakış gerektirir. Bu modelde ağrının şiddeti ve sürekliliği; doku hasarı, nörofizyolojik süreçler, öğrenilmiş beklentiler, bilişsel çarpıtmalar, psikiyatrik eş tanılar, aile ve iş ortamı, kültürel normlar ve hasta-hekim etkileşimi gibi birçok belirleyenin kesişiminde ortaya çıkar (3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedİ Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, monmaz@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1962-9357

Tablo 1. Birinci basamakta ağrı ile ilişkili psikososyal tarama araçları

	Amaç	Örnek araç	Klinik kullanım ipucu
Duygu durum	Depresyon taraması	PHQ-9	Yüksek puanlarda klinik görüşme ve izlem planlayın.
Kaygı	Anksiyete taraması	GAD-7	Ağrı artışıyla birlikte değerlendirin.
Katastrofizasyon	Bilişsel risk	PCS	Yüksek skor: BDT/ACT yönlendirme veya eğitim odaklı yaklaşım.
Somatik yük	Somatik semptom şiddeti	SSS-8	Yüksek skor: işlev ve stresörlere odaklanın.

6.3. Kısa müdahale paketi: birinci basamak için pratik çerçeve

Birinci basamakta kronik ağrı için ‘kısa müdahale paketi’ şu bileşenlerle yapılandırılabilir: (i) ağrı eğitimi (pain neuroscience education) ve güvenli hareketin teşviki, (ii) uyku hijyeni ve günlük ritim düzeni, (iii) kademeli aktivite artışı (graded activity), (iv) stres yönetimi/nefes egzersizleri, (v) sosyal destek ve iş-yaşam düzenlemeleri, (vi) gerektiğinde psikolojik destek (BDT/ACT) yönlendirmesi ve izlem.(3,12,13,21)

Sonuç

Ağrı; biyolojik temeli olan, ancak psikolojik süreçler, davranış örüntüleri, sosyal bağlam ve kültürel normlar tarafından belirgin biçimde şekillenen bir deneyimdir. Anksiyete ve depresyon komorbiditesi, katastrofizasyon ve somatizasyon eğilimleri, kültürel değişkenlik ve hasta-hekim iletişiminin niteliği; ağrının şiddetini, sürekliliğini ve tedavi sonuçlarını belirleyen temel psikososyal bileşenlerdir. Bu nedenle ağrı yönetimi, biyopsikososyal model doğrultusunda; tarama, açıklama, işlev odaklı hedef belirleme ve uygun yönlendirme basamaklarını içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirir.

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Williams AC de C, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420–2423. doi:10.1097/j.pain.0000000000000613.
3. Montero-Cuadrado F, Barrero-Santiago L, Santos-Bermejo M. Pain revolution in the public health system: Active coping strategies for chronic pain unit. *Braz J Phys Ther*. 2025;29(2):101176. doi:10.1016/j.bjpt.2025.101176.
4. De La Rosa JS, Brady BR, Ibrahim MM, et al. Co-occurrence of chronic pain and anxiety/depression symptoms in U.S. adults: prevalence, functional impacts, and opportunities. *Pain*. 2024;165(3):666–673. doi:10.1097/j.pain.0000000000003056.
5. Aaron RV, Ravyts SG, Carnahan ND, et al. Prevalence of depression and anxiety among adults with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e250268. doi:10.1001/jama-networkopen.2025.0268.
6. Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. What should clinicians tell patients about placebo and nocebo effects? Practical considerations based on expert consensus. *Psychother Psychosom*. 2021;90(1):49–56. doi:10.1159/000510738.
7. Li M, She K, Zhu P, et al. Chronic pain and comorbid emotional disorders: neural circuitry and neuro-immunity pathways. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):436. doi:10.3390/ijms26020436.
8. O'Connor E, Henninger M, Perdue LA, et al. Screening for Depression, Anxiety, and Suicide Risk in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 Jun. (Evidence Synthesis No. 223).
9. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):745–758. doi:10.1586/ern.09.34.



10. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7(4):524–532. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524.
11. Dahmani D, Taik FZ, Berrichi I, Fourtassi M, Abourazzak FE. Impact of central sensitization on pain, disability and psychological distress in patients with knee osteoarthritis and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2023;24(1):877. doi:10.1186/s12891-023-07019-z.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain (NG193). London: NICE; 2021 Apr 7.
13. Schütze R, Rees C, Smith A, Slater H, Campbell JM, O'Sullivan P. How can we best reduce pain catastrophizing in adults with chronic noncancer pain? A systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2018;19(3):233–256. doi:10.1016/j.jpain.2017.09.010.
14. Husain M, Chalder T. Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):13–18. doi:10.7861/clinmed.2020-0947.
15. American Psychiatric Association. What is somatic symptom disorder? *Psychiatry.org* [Internet]. Washington (DC): American Psychiatric Association. (Erişim tarihi: 06.02.2026; adres: <https://www.psychiatry.org/patients-families/somatic-symptom-disorder/what-is-somatic-symptom-disorder>)
16. Peacock S, Patel S. Cultural influences on pain. *Rev Pain*. 2008;1(2):6–9. doi:10.1177/204946370800100203.
17. Basalem N, Astek AA, Sroge RA, Ali S, Gangannagaripalli J, Stanmore E, van der Veer SN. Cultural tailoring of pain management approaches: a scoping review. *Int J Equity Health*. 2025;24(1):354. doi:10.1186/s12939-025-02743-5.
18. Licciardone JC, Tran Y, Ngo K, Toledo D, Peddireddy N, Aryal S. Physician empathy and chronic pain outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e246026. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.6026.
19. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F, Pagnini F. Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. *BMJ Open*. 2023;13(10):e077243. doi:10.1136/bmjopen-2023-077243.
20. Gierk B, Kohlmann S, Kroenke K, et al. The Somatic Symptom Scale–8 (SSS-8): a brief measure of somatic symptom burden. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):399–407. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12179.
21. Watson JA, Ryan CG, Cooper L, et al. Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2019;20(10):1140.e1–1140.e22. doi:10.1016/j.jpain.2019.02.011.

BİRİNCİ BASAMAKTA AĞRI YÖNETİMİ



Mustafa ONMAZ¹

Giriş

Ağrı, birinci basamak sağlık hizmetlerinde en sık başvuru nedenlerinden biridir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini, iş gücüne katılımını, uyku kalitesini ve ruhsal iyilik hâlini belirgin biçimde etkiler. Akut ağrı çoğu zaman doku hasarıyla ilişkili, uyarıcı ve koruyucu bir işaret iken; kronik ağrı, biyolojik süreçlerin yanında öğrenme, duygu durum, sosyal rol kaybı ve sağlık davranışlarıyla iç içe geçmiş, başlı başına bir sağlık sorunu hâline gelebilir (1–4).

Birinci basamak hekiminin rolü yalnızca analjezik reçetelemek değildir. Doğru triyaj ile acil/tehlikeli durumları ayırmak, ağrının mekanizmasını ve hastaya etkisini açıklığa kavuşturmak,

kanıta dayalı tedaviyi başlatmak, yan etki ve bağımlılık riskini yönetmek ve süreklilik içinde izlem planı oluşturmaktır. Bu bölümde birinci basamakta ağrı yönetimi; değerlendirme, ölçeklerin seçimi ve yorumlanması, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi, yaygın klinik senaryolar, özel hasta grupları, izlem ve sevk başlıkları altında ele alınacaktır.

Birinci basamakta etkili ağrı yönetimi için temel prensip; hastayı yalnızca semptomlarıyla değil, yaşam bağlamı ve işlevselliği ile birlikte değerlendirmektir. Ağrı şiddetinin tek başına hedef alınması çoğu zaman yetersizdir. Bu nedenle tedavi hedefleri; ağrı puanındaki değişim kadar, hastanın hareketliliği, uyku düzeni, sosyal katılımı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedİ Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, monmaz@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1962-9357

Gebelik

Gebelikte ağrı yönetiminde mümkün olduğunca nonfarmakolojik yöntemlere öncelik verilmelidir. Parasetamol, gebelikte ağrı ve ateş tedavisinde birinci seçenek analjezik olarak kabul edilmektedir. NSAİİ'lerin özellikle gebeliğin ikinci yarısında kullanımı fetal riskler nedeniyle sınırlandırılmalı ve ileri gebelik haftalarında kaçınılmalıdır. Opioidler ise ancak seçilmiş durumlarda, yarar-risk değerlendirmesi yapılarak düşünülmelidir. İlaç seçimi bireysel klinik özellikler ve güncel obstetrik öneriler doğrultusunda yapılmalıdır (24).

Böbrek/karaciğer yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık

Kronik böbrek hastalığında NSAİİ'ler renal perfüzyonu bozabilir. Karaciğer hastalığında parasetamol dozları sınırlandırılmalıdır. Kardiyovasküler riski yüksek hastalarda NSAİİ seçimi ve süresi dikkatle planlanmalıdır. Riskli olgularda topikal ajanlar ve non-farmakolojik yaklaşımlar öncelenmelidir (5,6,22,23)

İzlem, Dokümantasyon ve Sevk

Ağrı yönetiminde süreklilik esastır. İzlemde aynı ölçekle (NRS/PEG) değerlendirme yaparak tedavi yanıtı objektifleştirilmeli; fonksiyonel hedefler (ör. 20 dakika kesintisiz yürüyüş, gece 6 saat uyku) belirlenmelidir. Dokümantasyonda; ağrı mekanizması değerlendirmesi, kırmızı bayrak taraması, kullanılan ölçekler, tedavi planı, yan etki izlemi ve yeniden değerlendirme tarihi yer almaktadır (5,12,14).

Sevk kriterleri

Tanı belirsizliği veya ciddi patoloji şüphesi (kırmızı bayrak varlığı).

- Tedaviye dirençli veya hızla kötüleşen ağrı.
- Belirgin veya ilerleyici nörolojik defisit.
- Girişimsel tedavi veya multidisipliner program gereksinimi.

- Belirgin psikiyatrik eşlik, madde kullanım bozukluğu şüphesi veya karmaşık sosyal durum.

Algoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, nöroloji, ortopedi veya psikiyatri konsültasyonu; hastanın klinik özelliklerine göre planlanmalıdır. Sevk öncesi ölçeklerle (PEG/BPI, DN4/painDETECT) yapılan objektif değerlendirme, üst basamakta tedavi planlamasını kolaylaştırır (2,4,17,18,23).

Sonuç

Birinci basamakta ağrı yönetimi; doğru triyaj, mekanizmaya dayalı değerlendirme, uygun ölçeklerin düzenli kullanımı, non-farmakolojik müdahalelerin merkezde olduğu bütüncül bir tedavi planı ve yapılandırılmış izlem yaklaşımı gerektirir. Kanıta dayalı kılavuzlar; kişi merkezli bakım, eğitim, fiziksel aktivite ve güvenli ilaç kullanımını vurgulamaktadır. Etkin ağrı yönetimi, kronikleşmeyi azaltır ve hastanın yaşam kalitesini artırır.

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Kovačević I, Pavić J, Filipović B, et al. Integrated Approach to Chronic Pain—The Role of Psychosocial Factors and Multidisciplinary Treatment: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(9):1135. doi:10.3390/ijerph21091135.
3. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021;397(10289):2098–2110. doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5
4. Verhaagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*. 2016 Sep;25(9):2788–2802. doi:10.1007/s00586-016-4684-0. PMID:27376890.
5. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain—United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(No. RR-3):1–95. doi:10.15585/mmwr.rr7103a1.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain (NG193). London: NICE; 2021.

7. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28–37. doi:10.1097/j.pain.0000000000001390
8. Soriano RP, Szilagyi PG, Hoffman RM, Bickley LS. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2025.
9. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, et al. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain*. 2020;161(11):2446–2461. doi:10.1097/j.pain.0000000000001952.
10. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105–121. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005
11. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the Brief Pain Inventory in patients with low back pain: a systematic review. *J Pain*. 2019;20(3):245–263. doi:10.1016/j.jpain.2018.07.009.
12. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798–804. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.
13. Garra, G., Singer, A. J., Taira, B. R., et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 2010;17(1), 50–54. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x>
14. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, et al. Development and initial validation of the PEG, a three-item scale assessing pain intensity and interference. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(6):733–738. doi:10.1007/s11606-009-0981-1
15. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(2):129–138.
16. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 2012;29(5):578–585. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x
17. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013;14(12):1933–1943. doi:10.1111/pme.12222.
18. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005;6(3):149–158. doi:10.1016/j.jpain.2004.11.007.
19. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3115–3124. doi:10.1097/00007632-200012150-00006.
20. Karimijashni, M., Abtahi, F., Abbasalipour, S., et al. (2024). Functional Patient-Reported Outcome Measures After Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Content Analysis Using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Arthritis care & research*, 76(12), 1703–1722. <https://doi.org/10.1002/acr.25413>
21. Alreni ASE, Harrop D, Lowe A, Potia T, Kilner K, McLean SM. Measures of upper limb function for people with neck pain: a systematic review of measurement and practical properties. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2017;29:155–163
22. World Health Organization. WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings. Geneva: World Health Organization; 2023.
23. Briggs AM, Sumi Y, Banerjee A. The World Health Organization guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults: implications for equitable care and strengthening health systems globally. *Global Health Research and Policy*. 2025;10(1): 26. doi:10.1186/s41256-025-00426-w
24. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Acetaminophen use during pregnancy. *Pregnancy*. 2026. doi:10.1002/pmf2.70318.

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE VE OSTEOMALAZİDE AĞRI KLİNİĞİ



Duygu KESEBİ İSGANDAROV¹

Kas-iskelet sistemi ağrısı, erişkin popülasyonda en sık bildirilen semptomlardan biridir. Ancak ağrının kaynağının kas mı, kemik mi, eklem mi yoksa nöropatik bir süreç mi olduğunun ayrıştırılması çoğu zaman kolay değildir. Metabolik kemik hastalıkları bu noktada klinisyeni zorlayan başlıklardan biridir. D vitamini eksikliği ve onun ilerlemiş formu olan osteomalazi, ağrı pratiğinde sıklıkla gözden kaçan ancak doğru tanındığında büyük ölçüde geri dönüşümlü olan klinik tablolardır.

D vitamini eksikliği ile osteomalazi aynı spektrumun farklı evrelerini temsil eder. İlk aşamada daha çok kas-iskelet sistemi ağrısı ve güçsüzlük görülürken, uzun süreli ve ağır eksiklikte kemik mineralizasyon bozulur ve gerçek kemik ağrısı ön

plana çıkar. Bu ayrımı yapmak, gereksiz tetkik ve tedavilerin önüne geçmek açısından önemlidir.

D Vitamini

D vitamini eksikliğinde ağrı çoğu zaman belirsiz, yaygın ve sinsi başlangıçlıdır. Hastalar çoğunlukla “sızlama” şeklinde tarif eder. Ağrı belirli bir dermatom ya da eklem ile sınırlı değildir. Bu dönemde ağrı mekanizması yalnızca kemik mineralizasyon bozukluğuna bağlı değildir; daha çok kas fonksiyonundaki değişiklikler ve nöromüsküler iletimdeki bozulmalar ön plandadır.

D vitamini reseptörlerinin iskelet kasında bulunması, eksiklik durumunda kas liflerinde atrofiye ve özellikle tip II kas liflerinde azalmaya yol

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedİ Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, duygukeşebi24@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9744-3796

bilir. Bazı hastalarda geçici yürüme desteği önerilebilir.

Metastatik kemik hastalığında ağrı genellikle tek taraflı ve progresiftir; gece uykudan uyandırabilir. Multipl miyelomda sistemik bulgular eşlik eder. Primer hiperparatiroidizmde hiperkalsemi ön plandadır. Osteomalazide ise simetrik, yüklen artan, metabolik kökenli bir kemik ağrısı söz konusudur.

Palyasyon yaklaşımında temel hedef ağrının kontrolü ve mobilitenin korunmasıdır. Ancak kalıcı çözüm yine mineralizasyonun düzeltilmesidir. Yeterli D vitamini düzeyi sağlanmadan analjezik tedavi tek başına yeterli değildir.

Sonuç

D vitamini eksikliğinde görülen ağrı ile osteomalazideki ağrı aynı sürecin farklı evrelerini temsil eder. İlk aşamada kas-iskelet sistemi ağrısı ve güçsüzlük ön plandayken, ilerleyen dönemde kemik mineralizasyon bozukluğuna bağlı belirgin kemik ağrısı gelişir. Ağrının karakteri, lokalizasyonu, biyokimyasal eşlik eden bulgular ve tedaviye yanıt bu iki tabloyu ayırt etmede belirleyici

dir. Yaygın ve açıklanamayan ağrı yakınması olan erişkin hastada D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi basit ancak klinik değeri yüksek bir yaklaşımdır.

KAYNAKÇA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3): 266–281.
2. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, et al. Effects of vitamin D in skeletal muscle. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1): 33–83.
3. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(8): 752–758.
4. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009;12(6): 628–633.
5. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia due to vitamin D deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010;39(2): 321–331.
6. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(Suppl 1): S23–S30.
7. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in Europe and strategies to prevent deficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(5): 380–390.
8. Bouillon R. Vitamin D and human health. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(9): 660–670.
9. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and vitamin D status. *Nutrients*. 2021;13(4): 1200.
10. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. Clinical practice guideline update for CKD-MBD. *Kidney International Supplements*. 2017;7(1): 1–59.

TOPLUMDA ANALJEZİK KULLANIMININ SAĞLIK OKURYAZARLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ



Ayca ACET¹
Bahar ÇELİK²

Giriş

Grand View Research (17) tarafından hazırlanan “2023-2030 Analjezik Pazarı” raporuna göre dünya genelinde analjezik pazarının büyüklüğü 2022 yılında 38,60 milyar dolar iken bu pazarın 2030 yılında 61,39 milyar dolar olması öngörülmektedir. Üstelik, artan nüfus oranı, artan yaşlı nüfus oranı, yaygın olarak görülen ve görülme sıklığı giderek artan kronik rahatsızlıklar ve kanser gibi hastalıklar bu büyüme oranını ciddi oranda desteklemektedir. Elbette bu etmenlerin dışında harcanabilir gelir oranındaki artış ve gelişmiş ülkelerdeki eczane gibi analjeziklere erişimi kolaylaştıran sistemlerin düzenli bir şekilde yay-

gınlaşması da analjezik pazarını artıran önemli unsurlardır. Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de analjezikler en çok kullanılan ilk beş grubun içerisinde yer almaktadır (14). Bu kadar yoğun bir şekilde kullanılan analjezikler, doğru kullanıldığında vücutta görülen hastalık veya olumsuz durumları giderebilmektedir. Ancak yanlış kullanıldığında, hastanın yaşam sonu da dahil olmak üzere birçok olumsuz duruma neden olabilmektedir (34). Bu nedenle, hastaların reçetesiz satılan türevlerinin de bulunduğu bu ilaçları akılcı bir şekilde kullanması çok önemlidir. İlaçların akılcı bir şekilde kullanılması, hasta güvenliğinin yanında toplumsal ilaç maliyetini de düşürmeye yardımcı olmaktadır. Gerek hekim tarafından gerekse

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, aycan.acet@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9395-3366

² Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Sistemleri Yönetimi AD, bahar.celik@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2494-5343

gibi hususlar da bilinçsiz analjezik kullanımını tetiklemektedir. Benzer şekilde dijital ortamda kolaylıkla ulaşılabilen, kaynağı doğrulanamayan ve doğruluğu sorgulanamayan bilgilerin hızlı bir şekilde yayılması, bu toplumsal sorunun büyümesini tetiklemektedir. Bu nedenle politika geliştiricilerin farklı disiplinlerden faydalanarak toplumun dikkatini doğru tarafa yönlendirecek, bilinç ve farkındalık düzeyini artıracak uygulamalar geliştirmelidir. Ayrıca dijital verinin devasa boyutta olduğu günümüzde, analjezik kullanımı ile ilgili düzenli istatistikler oluşturulmalı, raporlar hazırlanmalı ve bunlar toplumun anlayabileceği hap bilgilere dönüştürülerek topluma iletilmelidir. Ayrıca milli servet, bilinçsiz analjezik kullanımının getireceği toplumsal yük gibi bireylerin aidiyet duygusuna yönelik sosyal kampanyalar geliştirilerek yine toplumla paylaşılmalıdır. Son olarak, literatürde istenen düzeyde olmayan toplumun analjezik kullanım farkındalığı, bilinçli analjezik kullanım düzeyi gibi konularda yapılabilecek bilimsel araştırmalar teşvik edilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Algarni, M., Hadi, M. A., Yahyouche, A., Mahmood, S., & Jalal, Z. A mixed-methods systematic review of the prevalence, reasons, associated harms and risk-reduction interventions of over-the-counter (OTC) medicines misuse, abuse and dependence in adults. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*; 2021; 14(76). <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00350-7>
2. American Medical Association Foundation (AMA). Available from: <chrome-extension://kdpelmjpfafjppnhbblcfjpeomlnpah/http://lib.ncfh.org/pdfs/6617.pdf> (Accessed 10th March 2026).
3. Aşık, Z., & Beggi, B. Aile hekimliği polikliniğine başvuran hastaların akılcı ilaç kullanımı yönünden değerlendirilmesi. *Ankara Med J*; 2019; 1, 251-60. <https://doi.org/10.17098/AMJ.582021>
4. Başaran, N., & Altınel, B. Acil Servise Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Akılcı İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*; 2025; 7(1), 23-30.
5. CDC. What is health literacy?. Available from: <https://www.cdc.gov/health-literacy/php/about/index.html> (Accessed 10th March 2026).
6. Chautrakarn, S., Khumros, W., & Phutrakool, P. Self-Medication With Over-the-counter Medicines Among the Working Age Population in Metropolitan Areas of Thailand. *Frontiers in Pharmacology*; 2021; 12, 726643. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726643>
7. Çete, Y., & Oskay, A. Acil Serviste Non-Opiat Analjeziklerin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics*; 2025; 11(2), 15-20.
8. Çetinkaya, F., Naçar, M., & Poyrazoğlu, S. Sağlık okuryazarlığı: Bireysel, toplumsal ve sistem boyutları. *Turkey Health Literacy Journal*; 2025; 5(3), 151-160.
9. D'Ambrosio, V., Vena, F., Scopelliti, A., D'Aniello, D., Savastano, G., Brunelli, R., & Giancotti, A. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy and oligohydramnios: a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 2023; 36(2), 2253956. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2253956>
10. Dowell, D., Ragan, K. R., Jones, C. M., Baldwin, G. T., & Chou, R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR Recommendations and Reports*; 2022; 71(3), 1-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
11. Dünya Sağlık Örgütü. Don't Use Too Much Analgesics. Available from: <https://www.adsofttheworld.com/campaigns/don-t-use-too-much-analgesics> (Accessed 15th March 2026).
12. Eroğlu, S., & Gökçaya, D. Sağlık hizmetleri sistemine çok boyutlu güven ve sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi: Bir alan araştırması. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; 2025; 12(1), 37-47.
13. Eysenbach, G. What is e-health?. *Journal Of Medical Internet Research*, 3(2), E20. Aktaran: Çavmak, Ş. (2023). E-sağlık okuryazarlığı ile hastane tercihinde sosyal medya kullanımının ilişkisi. *İşletme Bilimi Dergisi*; 2000; 11(1), 79-90. <https://doi.org/10.22139/jobs.1205170>
14. Faydalı, S. Cerrahi hastalarında analjeziklerin kaliteli kullanımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*; 2010; 17(2), 83-91.
15. Fosbøl, E. L., Folke, F., Jacobsen, S., Rasmussen, J. N., Sørensen, R., Schramm, T. K., Andersen, S. S., Rasmussen, S., Poulsen, H. E., Køber, L., Torp-Pedersen, C., & Gislason, G. H. (2010). Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*; 2010; 3, 395-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104>
16. Goldberg, D. S., & McGee, S. J. Pain as a global public health priority. *BMC public health*; 2011; 11(1), 770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>
17. Grandviewresearch. Analgesics Market (2023-2030). Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/analgesics-market-report> (Accessed 15th March 2026).
18. Hone, T., Gurol-Urganci, I., Millett, C., Başara, B., Akdağ, R., & Atun, R. Effect of primary health care reforms in Turkey on health service utilization and user satisfaction. *Health Policy and Planning*; 2017; 32, 57-67. <https://doi.org/10.1093/heapol/czw098>
19. Ishikawa, H., & Kiuchi, T. Health literacy and health communication. *BioPsychoSocial medicine*; 2010; 4(1), 18.

20. Keleher, H., & Hagger, V. Health literacy in primary health care. *Australian journal of primary health*; 2007; 13(2), 24-30. <https://doi.org/10.1071/PY07020>
21. Küçük, Ş., & Düzcü, T. E-sağlık okuryazarlık düzeyinin hastane tercihi öncesi ve sonrasında sosyal medya kullanımına etkisi. *İşletme Araştırmaları Dergisi*; 2025; 17(1), 358-372.
22. Lambourg, E., Colvin, L., Guthrie, G., Walker, H., & Bell, S. Analgesic use and associated adverse events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*; 2022; 128(3), 546-561. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.08.035>
23. Leyk, D., Rüther, T., Hartmann, N., Vits, E., Staudt, M., & Hoffmann, M. A. Analgesic Use in Sports: Results of a Systematic Literature Review. *Deutsches Ärzteblatt International*; 2023; 120, 155–61. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0003>
24. Öztürk, S., Başar, D., Özen, İ. C., & Çiftçi, A. Ö. Socio-economic and behavioral determinants of prescription and non-prescription medicine use: the case of Turkey. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2019; 27, 735–742. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00311-1>
25. Pavlić, A., Blagec, T., & Meštrović, S. Effect of verbal and written information on the perception of pain and analgesic consumption, in adolescent orthodontic patients: A randomised controlled trial. *Journal of orthodontics*; 2025; 52(1), 37-44.
26. Phillips, W. J., & Currier, B. L. Analgesic Pharmacology: II. Specific Analgesics. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*; 2004; 12(4), 221-233.
27. Pickering, G., Kotlińska Lemieszek, A., Skvarc, N. K., O'Mahony, D., Monacelli, F., Knaggs, R., Morel, V., & Kotcot Kępska, M. Pharmacological Pain Treatment in Older Persons. *Drugs & Aging*; 2024; 41, 959–976. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01151-8>
28. Qaddumi, J., Arda, A. M., Alkhawaldeh, A., ALBashtawy, M., Abdalrahim, A., ALBashtawy, S. D., ... & Bani Hani, S. Preoperative anxiety, postoperative pain tolerance and analgesia consumption: A prospective cohort study. *Journal of perioperative practice*; 2025; 35(10), 426-436.
29. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tuleman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*; 2020; 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
30. Sapkal, R. N., Kohale, S. P., Kubde, J. A., Hatwar, P. R., & Bakal, R. L. A Comprehensive Review of Over-the-Counter (OTC) Medications: Benefits, risks, misuse, and regulatory perspectives. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*; 2025; 31(03), 128-135. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2025.31.3.0219>
31. Serhatlıoğlu, S. G., & Kızılkaya, T. Sağlık okuryazarlığı ve sağlık algısı ilişkisi: Geleceğin ebeleri üzerine nicel bir araştırma. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*; 2025; 6(1), 55-68.
32. Srangege, Y., Oktavia, S., & Hazizah, N. (2021, November). Evaluation of Analgetic Use Rationality and Level of Patient Knowledge in Primary Healthcare Facility in Padang. In 2nd International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2021 (ICCSCP 2021), November 2016, Atlantis Press (pp. 136-143).
33. Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine*, 21(2), 131–4. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0039>
34. Uçman, T., & Uysal, N. (2021). Yetişkin bireylerde akılcı ilaç kullanımı ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3 (2), 126-133. <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.859525>
35. Utma, S. Sağlık okuryazarlığı kavramı ve sağlık haberlerini doğru okumak. *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi*; 2019; (5), 223-231. <https://doi.org/10.21733/ibad.624972>
36. We are Social. Available from: <https://datareportal.com/reports/digital-2025-global-overview-report> (Accessed 1st March 2026).

GERİATRİK HASTALARDA AĞRI YÖNETİMİNE BİRİNCİ BASAMAK YAKLAŞIMI



Ahmet Emre HATIR¹

Giriş

Geriatrik yaş grubunda ağrı yaygın gözükmele birlikte yalnızca bir semptom olarak algılanmamalıdır. Kişinin işlevselliğini, uyku kalitesini, ruh halini, sosyal katılımını ve yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyen çok boyutlu bir kavramdır. İleri yaşla birlikte multimorbiditenin daha sık görülmesi ağrının sıklığı ve klinik yükünü artırmaktadır. Klinik pratikte yaşlı hastalarda görülen ağrı çoğu zaman yaşlanmanın doğal bir parçası gibi yanlış bir kabulde yeterince sorgulanmamaktadır. Bazı hastalar ise yakınmalarını dile getirmemektedir (1). Bu nedenle birinci basamakta ağrı yönetimi oldukça önem arz etmektedir. Ağrının tanınması, sınıflandırılması, işlevsel etkisinin belirlenmesi,

eşlik eden kırılganlık ile bilişsel durumun değerlendirilmesi ve güvenli bir tedavi planının izlenmesi sürdürülmesi gerekir (1,2).

Geriatrik hastaların en sık temas ettiği sağlık hizmetlerinden olan birinci basamak geriatrik ağrı yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Aile hekimliğinde amaç yalnızca ağrı şiddetini azaltmak olmamalıdır. Hastanın yaşam kalitesini artırmak, ilaç yan etki riskini azaltmak, gereksiz tetkik ve sevkleri önlemek de öncelikli amaçlar arasında yer almalıdır. Ağrıya yaklaşım biyopsikososyal çerçevede olmalıdır. Sadece doku hasarı ile değil, depresyon, anksiyete, yalnızlık, uyku bozukluğu, fiziksel inaktivite, kırılganlık ve sosyal destek yetersizliği gibi etkenlerle birlikte ele alınmalıdır (3,4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediyünlü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, ahahir@bandirma.edu.tr, Uzm. Dr. Karatay Ulurmak Aile Sağlığı Merkezi, hatiremre@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-8094-3444

ni göstermektedir. Bu nedenle birinci basamakta hasta ve yakınlarına ağrının nasıl izleneceği, ilaçların nasıl kullanılacağı, yan etkilerin neler olduğu ve ne zaman yeniden başvurulması gerektiği açık biçimde anlatılmalıdır (31,33).

6. İzlem ve deprescribing

Birinci basamakta ağrı tedavisi tek seferlik reçete yazımı şeklinde yürütülmemelidir. Tedavinin başlangıcından sonra ağrı şiddeti, işlevsel kazanım, uyku, yan etkiler, baş dönmesi, konstipasyon, düşme ve hasta memnuniyeti yeniden değerlendirilmelidir. İlaç yarar sağlamıyorsa sürdürülmemeli, risk yarar dengesini bozuyorsa doz azaltılmalı veya kesilmelidir. Geriatrik hastada deprescribing, yani gereksiz veya zararlı hale gelen ilaçların planlı biçimde azaltılması, ağrı yönetiminin doğal bir parçasıdır. Özellikle kronik ağrıda non-farmakolojik yöntemlerin güçlendirilmesi, zaman içinde ilaç yükünü azaltma fırsatı sunar (7,34).

Sonuç

Geriatrik hastalarda ağrı yönetimi birinci basamak pratiğinin en önemli ve en zorlayıcı alanlarından biridir. Başarılı bir yaklaşım için ağrının tipi ve nedeni kadar hastanın işlevsel kapasitesi, bilişsel durumu, kırılganlığı, komorbiditeleri ve mevcut ilaç yükü birlikte değerlendirilmelidir. Güncel kanıtlar yaşlı bireylerde ağrı yönetiminin biyopsikososyal, kişi merkezli ve çok bileşenli olması gerektiğini göstermektedir. İlaç dışı yöntemler tedavinin temelini oluşturmalı; farmakolojik tedavi ise düşük doz, yavaş titrasyon, yakın izlem ve düzenli yeniden değerlendirme ilkeleriyle yürütülmelidir. Birinci basamak hekimi doğru değerlendirme, güvenli analjezik seçimi, deprescribing, eğitim ve izlem yoluyla yalnızca ağrıyı değil; bağımsızlığı, hareketliliği ve yaşam kalitesini de koruyabilir.

KAYNAKÇA

1. Borsheski R, Johnson QL. Pain management in the geriatric population. *Missouri Medicine*. 2014;111(6): 508–511
2. Schofield P, Dunham M, Martin D, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on the management of pain in older people: A summary report. *British Journal of Pain*. 2022;16(1): 6–13. doi:10.1177/2049463720976155
3. Günvar T. Birinci Basamakta Kronik Ağrı Yönetiminin Temel İlkeleri. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2009;3(3): 14–17
4. Kolcu G. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Ağrı Yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2017;9(1): 20–22
5. Herr KA, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2001;17(3): 457–471. doi:10.1016/s0749-0690(05)70080-x
6. Pickering G, Kotlińska-Lemieszek A, Krcevska Skvarc N, et al. Pharmacological pain treatment in older persons. *Drugs & Aging*. 2024;41(12): 959–976. doi:10.1007/s40266-024-01151-8
7. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023;71(7): 2052–2081. doi:10.1111/jgs.18372
8. Collins JT, Walsh DA, Gladman JRF, et al. The Difficulties of Managing Pain in People Living with Frailty: The Potential for Digital Phenotyping. *Drugs & Aging*. 2024;41(3): 199–208. doi:10.1007/s40266-024-01101-4
9. Lohman MC, Mezuk B, Fairchild AJ, et al. The role of frailty in the association between depression and fall risk among older adults. *Aging & Mental Health*. 2022;26(9): 1805–1812. doi:10.1080/13607863.2021.1950616
10. Nijs J, Kosek E, Chiarotto A, et al. Nociceptive, neuropathic, or nociplastic low back pain? The low back pain phenotyping (BACPAP) consortium's international and multidisciplinary consensus recommendations. *The Lancet Rheumatology*. 2024;6(3): e178–e188.
11. Verhagen A, Downie A, Popal N, et al. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *European Spine Journal*. 2016;25: 2788–2802. doi:10.1007/s00586-016-4684-0
12. Patel ND, Broderick DF, Burns J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Low Back Pain. *Journal of the American College of Radiology*. 2016;13(9): 1069–1078. doi:10.1016/j.jacr.2016.06.008
13. Singh A, Akkala S, Nayak M, et al. Impact of Pain on Activities of Daily Living in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of Korean Longitudinal Study of Aging (KLoSA). *Geriatrics*. 2024;9(3): 65. doi:10.3390/geriatrics9030065
14. McLennan AIG, Winters EM, Gagnon MM, et al. The psychometric assessment of the older adult in pain: A systematic review of assessment instruments. *Clinical Psychology Review*. 2024;102513. doi:10.1016/j.cpr.2024.102513
15. Department of Health (Victoria). Pain in older people 2026. (30/03/2026 tarihinde <https://www.health.vic>).

- gov.au/older-people-in-hospital/pain-in-older-people adresinden ulaşılmıştır)
16. Schofield P, Abdulla A. Pain assessment in the older population: what the literature says. *Age and Ageing*. 2018;47(3): 324–327. doi:10.1093/ageing/afy018
 17. McLennan AIG, Winters EM, Gagnon MM, et al. The psychometric assessment of the older adult in pain: A systematic review of assessment instruments. *Clinical Psychology Review*. 2024;114: 102513. doi:10.1016/j.cpr.2024.102513
 18. Felton N, Lewis JS, Cockburn SJ, et al. Pain assessment for individuals with advanced dementia in care homes: A systematic review. *Geriatrics*. 2021;6(4): 101. doi:10.3390/geriatrics6040101
 19. Tagliafico L, Maizza G, Ottaviani S, et al. Pain in non-communicative older adults beyond dementia: a narrative review. *Frontiers in Medicine*. 2024;11: 1393367. doi:10.3389/fmed.2024.1393367
 20. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports*. 2022;71(RR-3): 1–95. doi:10.15585/mmwr.rr7103a1
 21. World Health Organization. WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings 2026. (30/03/2026 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081789> adresinden ulaşılmıştır)
 22. Antunes TPC, Jardim FG, de Oliveira Abreu CIP, et al. Chronic pain self-management strategies for older adults: An integrative review. *Life*. 2024;14(6): 707. doi:10.3390/life14060707
 23. Shtroblia V, Petakh P, Kamyshna I, et al. Recent advances in the management of knee osteoarthritis: a narrative review. *Frontiers in Medicine*. 2025;12: 1523027. doi:10.3389/fmed.2025.1523027
 24. Engels L, van den Akker M, Denig P, et al. Medication management in patients with polypharmacy in primary care: A scoping review of clinical practice guidelines. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2025;18(1): e70015. doi:10.1111/jebm.70015
 25. Mian P, Allegaert K, Spriet I, et al. Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing? *Drugs & Aging*. 2018;35(7): 603–624. doi:10.1007/s40266-018-0559-x
 26. Freo U, Ruocco C, Valerio A, et al. Paracetamol: A review of guideline recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15): 3420. doi:10.3390/jcm10153420
 27. Narayan SW, Naganathan V, Vizza L, et al. Efficacy and safety of antidepressants for pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2024;90(12): 3097–3118. doi:10.1111/bcp.16234
 28. Ferreira GE, McLachlan H, McLachlan AJ. Antidepressants for pain in adults. *Pain Management*. 2024;14(10–11): 531–533. doi:10.1080/17581869.2024.2432281
 29. Attrill L, Schofield P. Perspectives on approaching pain management in patients with dementia. *Pain Management*. 2024;14(3): 153–161. doi:10.2217/pmt-2023-0095
 30. Sharma R, Sharma T, McCready-Branch B, et al. Medication use by older adults with frailty: A scoping review. *Pharmacy*. 2025;13(6): 170. doi:10.3390/pharmacy13060170
 31. Santos KC, Durkee-Neuman E, Ong A, et al. Pain management in cognitively impaired older adults. *International Journal of Nursing and Health Care Research*. 2024;7(3): 1528. doi:10.29011/2688-9501.101528
 32. Turner SG, Pillemer K, Demetres M, et al. Physical pain among family caregivers to older adults: A scoping review of the literature. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2024;72(9): 2853–2865. doi:10.1111/jgs.19037
 33. Boon JT, Herr K, Schirle L, et al. Caregiving self-efficacy and pain assessment by family caregivers of people living with dementia. *Geriatric Nursing*. 2023;53: 146–152. doi:10.1016/j.gerinurse.2023.06.025
 34. Noh H, Jeong H, Kan D, et al. Older adults' perspectives on deprescribing and non-pharmacological pain management in the Deep South. *Journal of Applied Gerontology*. 2025: 7334648251411577. doi:10.1177/07334648251411577

HASTA GÜVENLİĞİ VE AĞRI YÖNETİMİ



Yasemin ASLAN¹

Giriş

Ağrı, bireyin yaşam kalitesi, psikososyal durumu ve güvenliği üzerinde doğrudan etkilere neden olan çok boyutlu bir deneyimdir. Ağrının giderilmesi temel bir insan hakkı olarak tanımlanmış ve etkili ağrı yönetiminin hasta odaklı bakımın ayrılmaz bir bileşeni olduğu vurgulanmıştır. Yetersiz ağrı kontrolü, komplikasyon riskini artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve sağlık hizmet maliyetlerini yükseltmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, ağrı yönetiminin yalnızca semptom kontrolü değil, aynı zamanda hasta güvenliğinin korunması açısından

dan kritik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır. Multimodal analjezi yaklaşımları, opioid dışı analjeziklerin kombine kullanımının opioid ihtiyacını azalttığını ve yan etki risklerini düşürdüğünü göstermektedir. Bunun yanında, gevşeme teknikleri, müzik terapisi, mindfulness, sanal gerçeklik uygulamaları gibi non-farmakolojik yöntemler ağrı şiddetini azaltmakta ve hasta memnuniyetini artırmaktadır. Dijital sağlık uygulamaları ve tele-sağlık tabanlı ağrı takibi, hastaların kendi deneyimlerini raporlamasını kolaylaştırarak klinisyenlere gerçek zamanlı veri sağlamaktadır. Bu durum erken müdahale ve güvenli bakım açısından önemli bir avantaj sunmaktadır.

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi AD, yaseminaslan@bandirma.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-6292-2332

yönetimi konusunda eğitim verilmesi, hastaların değerlendirilmesi bölümünde (AOP.01.04) bütün yatan ve ayaktan hastalara ağrı taraması yapılması, ağrısı olan hastaların değerlendirilmesi, müdahale sonrasında hastaların ağrısının yeniden değerlendirilmesi, gerekli durumlarda hastaların ağrısını tedavi edebilecek imkan ve kaynaklara sahip olan farklı bir bakım ortamına transfer edilmesi, AOP.01.01 standart maddesi kapsamında şiddetli ve kronik ağrısı olan hastalara yönelik özel bir değerlendirme süreci geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Özellikle ağrı yönetimine yönelik özel bir standart olan AOP.01.04 kapsamında; ağrının hastanın yaşam kalitesi, iyileşme süreci ve fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik hâli üzerinde önemli etkiler oluşturması nedeniyle, ağrının erken dönemde belirlenmesinin büyük önem taşıdığı, tarama sürecinin basit ve yüzeysel sorularla ağrı varlığını ve risk durumunu belirlemeye yönelik olup, risk tespit edilen hastalarda daha ayrıntılı ve sistematik bir değerlendirme sürecine geçilmesi, bu değerlendirmenin, alanında yetkin sağlık profesyonelleri tarafından yapılması ve hastanın yaşı, klinik durumu ve olası engellerin dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ağrı değerlendirmesi; ağrının şiddeti, niteliği, yeri, süresi, sıklığı, öyküsü ve ağrıyı etkileyen faktörler gibi çok boyutlu unsurları kapsamalı ve kanıta dayalı ölçekler kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Elde edilen bulgular doğrultusunda uygun bakım ve tedavi planı oluşturulmalı, gerekli durumlarda hasta daha ileri bakım birimlerine yönlendirilmelidir. Ayrıca tüm tarama ve değerlendirme sonuçlarının hastanın tıbbi kayıtlarına eksiksiz şekilde dokümanite edilmesi, bakım ekibi arasında etkin iletişim ve hasta güvenliği açısından kritik öneme sahiptir (48).

Sonuç

Hasta güvenliği ve ağrı yönetimi, modern sağlık hizmetlerinde birbirinden ayrılmaz iki temel kavramdır. Etkili ağrı kontrolü, yalnızca hastaların konforunu artırmakla kalmaz; komplikasyon-

ların önlenmesi, ilaç güvenliğinin sağlanması, bakım kalitesinin yükseltilmesi ve sağlık hizmet maliyetlerinin kontrol altına alınması açısından da kritik rol oynar. Güncel kanıtlar, multimodal analjezi, non-farmakolojik yöntemler ve dijital sağlık teknolojilerinin birlikte kullanımının hasta güvenliğini güçlendirdiğini ortaya koymaktadır. Dezavantajlı gruplarda ise ağrı yönetimi, sağlıkta eşitlik ve etik ilkelerle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda kanıta dayalı kılavuzların yerel bağlama uyarlanması, sağlık profesyonellerinin sürekli eğitimi ve hasta katılımının güçlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, ağrı yönetimi multidisipliner, hasta merkezli ve eşitlik temelli bir yaklaşımla ele alındığında hem bireysel hem de toplumsal düzeyde daha güvenli ve kaliteli sağlık hizmetleri sunmak mümkün hale gelebilir.

KAYNAKÇA

1. Akire SC, Bayraktar N. Outcomes of pain management among postoperative patients: a cross-sectional study. *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2024;39(2): 240-245. doi:10.1016/j.jopan.2023.07.022
2. Brennan F, Lohman D, Gwyther L. Access to pain management as a human right. *American Journal of Public Health*. 2019;109: 61-65. doi:10.2105/AJPH.2018.304743
3. Ferreira-Valente A, Sharma S, Torres S, et al. Does religiosity/spirituality play a role in function, pain-related beliefs, and coping in patients with chronic pain? A systematic review. *Journal of Religion and Health*. 2022;61(3): 2331-2385. doi:10.1007/s10943-019-00914-7
4. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(1): 139-147. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.010
5. Argoff CE. Evidence-based patient-centered pain management and the American Academy of Pain Medicine. *Pain Medicine*. 2025;26(5): 229-230. doi:10.1093/pm/pnaf021
6. Yang E, Zeng D, Bicket M, Li Y. A new class of mark-specific proportional hazards models for recurrent events: application to opioid refills among post-surgical patients. *arXiv*. 2025.
7. Zhang Z, Wang JJ, Ping ZG, et al. The impact of opioid-sparing analgesia on postoperative pain and recovery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain and Therapy*. 2025;14: 1473-1497. doi:10.1007/s40122-025-00762-2
8. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999;353(9169): 2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(99)03313-9

9. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *Journal of Pain*. 2012;13(8): 715-724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009
10. Ocak Ç, Topçu SY. The role of nurses' knowledge and attitudes in postoperative pain management. *Collegian*. 2023;30(5): 715-720. doi:10.1016/j.colegn.2023.03.010
11. Ülgen H, Güdücü Tüfekci F. The effect of pain management education on nurses' pain knowledge and attitudes. *Pain Management Nursing*. 2024;25(3): e186-e191. doi:10.1016/j.pmn.2023.12.011
12. Tuna PT, Tuna Hİ, Molu B, et al. Factors affecting postoperative pain beliefs among surgical patients in Türkiye: a cross-sectional study. *Pain Management Nursing*. 2024;25(3): e265-e270. doi:10.1016/j.pmn.2024.02.010
13. Erden S, Güler S, Tura İ, et al. Evaluating patient outcomes in postoperative pain management according to the revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R). *Applied Nursing Research*. 2023;73: 151734. doi:10.1016/j.apnr.2023.151734
14. Karadag Arli S. Nonpharmacological pain management methods used by post-operative patients: a cross-sectional study. *Journal of Perioperative Nursing*. 2023;36(4): 36-41. doi:10.26550/2209-1092.1284
15. Cao Y, Shen J. Meta-analysis of multimodal analgesia for reducing postoperative wound pain after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*. 2025;15: 15494. doi:10.1038/s41598-025-00069-4
16. Graham LA, Illarmo S, Wren SM, et al. [Makale başlığı belirtilmemiş]. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Epub ahead of print. doi:10.1136/rapm-2025-106720
17. Bartels SL, Pelika A, Taygar AS, et al. Digital approaches to chronic pain: a brief meta-review of eHealth interventions – current evidence and future directions. *Current Opinion in Psychology*. 2025;62: 101976. doi:10.1016/j.copsyc.2024.101976
18. Weatherly S, McKenna T, Wahba S, et al. Effectiveness of digital health interventions (DHI) in chronic pain management: a scoping review of current evidence and emerging trends. *Cureus*. 2024;16(10): e72562. doi:10.7759/cureus.72562
19. Chen X, Zhang X, Chen J, et al. Efficacy of digital health technologies in patients with chronic pain: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2026;15: 40. doi:10.1186/s13643-025-03053-1
20. Burns JW, Jensen MP, Thorn BE, et al. Cognitive therapy, mindfulness-based stress reduction, and behavior therapy for the treatment of chronic pain: predictors and moderators of treatment response. *Journal of Pain*. 2024;25(6): 104460. doi:10.1016/j.jpain.2024.01.003
21. Biao D, Umoh K, Qiguang C, et al. The role of mindfulness therapy in the treatment of chronic pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2024;28: 1155-1165. doi:10.1007/s11916-024-01284-w
22. Kalsotra S, Froass D, Gupta A, et al. Virtual reality for pediatric postoperative pain management: exploring methods and efficacy. *Journal of Medical Internet Research*. 2025;27: e68348. doi:10.2196/68348
23. Turan GB, Gür F, Özer Z, Tarkan Ç. Effects of virtual reality on pain, anxiety, patient satisfaction in coronary angiography: a randomized trial. *Pain Management Nursing*. 2024;25(3): e177-e185. doi:10.1016/j.pmn.2023.11.009
24. Zaki HA, Elmelliti H, Ponappan B, et al. The impact of virtual reality (VR) on pain management in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *BMC Emergency Medicine*. 2025;25: 229. doi:10.1186/s12873-025-01285-x
25. The Lancet Rheumatology. A new era of non-opioid analgesics? *Lancet Rheumatology*. 2025;7(3): e145. doi:10.1016/S2665-9913(25)00035-9
26. Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2025;24(5): 413-428. doi:10.1016/S1474-4422(25)00068-7
27. Jayathilake NJ, Phan TT, Kim J, et al. Modulating neuroplasticity for chronic pain relief: noninvasive neuromodulation as a promising approach. *Experimental and Molecular Medicine*. 2025;57: 501-514. doi:10.1038/s12276-025-01409-0
28. Adams MCB, Bowness JS, Nelson AM, et al. A roadmap for artificial intelligence in pain medicine: current status, opportunities, and requirements. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2025;38(5): 680-688. doi:10.1097/ACO.0000000000001508
29. Cascella M. Clinical applications of AI in pain medicine. In: *Exploring AI in pain research and management*. Cham: Springer; 2024.
30. Czopek A, Jończyk J, Fryc M, et al. Classic psychedelics in pain modulation: mechanisms, clinical evidence, and future perspectives. *ACS Chemical Neuroscience*. 2025;16(12): 2163-2177. doi:10.1021/acsc-hemneuro.5c00152
31. Lin C, Wang X, Wang X. Exploring the therapeutic potential of psychedelics in chronic pain management: a new frontier in medicine. *Neuroscience Bulletin*. 2025;41: 719-722. doi:10.1007/s12264-025-01351-1
32. Barnett BS, Mauney EE, King F 4th. Psychedelic-assisted therapy: an overview for the internist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2025;92(3): 171-180. doi:10.3949/ccjm.92a.24032
33. Nguyen LH, Dawson JE, Brooks M, et al. Disparities in pain management. *Anesthesiology Clinics*. 2023;41(2): 471-488. doi:10.1016/j.anclin.2023.03.008
34. Spector AL. Pain management for older adults in disadvantaged communities. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2026;42(1): 151-160. doi:10.1016/j.cger.2025.08.009
35. Christo PJ, Gallagher RM, Katzman JG, Williams KA (eds.). *Pain management in vulnerable populations*. Oxford: Oxford University Press; 2024.
36. Bruns EB, Befus D, Wismer B, et al. Vulnerable patients' psychosocial experiences in a group-based, integrative pain management program. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2019;25(7): 719-726. doi:10.1089/acm.2019.0074
37. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American So-

- ciety of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Journal of Pain*. 2016;17(2): 131-157. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008
38. Podder D, Stala O, Hirani R, et al. Comprehensive approaches to pain management in postoperative spinal surgery patients: advanced strategies and future directions. *Neurology International*. 2025;17(6): 94. doi:10.3390/neurolint17060094
39. Chen X, Chu Q, Peng Y, et al. Clinical practice guidelines for postoperative pain management in adults (2024 edition). *Journal of Anesthesia and Translational Medicine*. 2025. doi:10.1016/j.jatmed.2025.09.001
40. Centers for Disease Control and Prevention. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain – United States, 2022. (27.03.2026 tarihinde <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm> adresinden ulaşılmıştır). 2022.
41. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. (27.03.2026 tarihinde <https://iris.who.int/handle/10665/279700> adresinden ulaşılmıştır). 2018.
42. World Health Organization. Guidelines on the management of chronic pain in children. (20.03.2026 tarihinde <https://iris.who.int/handle/10665/337999> adresinden ulaşılmıştır). 2020.
43. Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and management of pain. 3rd ed. Toronto: Registered Nurses' Association of Ontario; 2013.
44. International Association for the Study of Pain. Clinical practice guidelines. International Association for the Study of Pain. (27.03.2026 tarihinde <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/clinical-practice-guidelines/> adresinden ulaşılmıştır). 2022.
45. Sağlık Bakanlığı. Palyatif bakımda ağrı yönetimi kılavuzu. (03.03.2026 tarihinde <https://www.palyatifbakim.org.tr/images/klavuzlar/AGRI.pdf> adresinden ulaşılmıştır). 2016.
46. Sağlık Bakanlığı. Sağlıkta kalite standartları, hastane, sürüm 6.1.1. baskı. Ankara; 2020.
47. Sağlık Bakanlığı. Sağlıkta akreditasyon standartları, hastane seti, v3.0/2021. 2021.
48. Joint Commission International. Joint Commission International hastane akreditasyonu standartları. 8'inci edisyon. 2025.

YOĞUN BAKIMDA AĞRI YÖNETİMİNDE PARADİGMA DEĞİŞİMİ: BİYOBELİRTEÇ TEMELLİ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR



Kadir KABAHASANOĞLU*

Giriş

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin revize tanımına göre gerçek ya da olası doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyimdir; önemlisi, iletişim kuramama ağrının yokluğu anlamına gelmez (1). Yoğun bakım ünitesinde bu ilke, yalnızca etik bir hatırlatma değil, klinik kararın çekirdeğidir. Entübasyon, mekanik ventilasyon, deliryum, derin sedasyon, nöromusküler blokaj, şok ve nörolojik hasar nedeniyle hastaların önemli bir kısmı yaşadığı ağrıyı sözel olarak ifade edemez. Buna rağmen ağrı, kritik hastalığın kendisi kadar invaziv girişimler, endotrakeal aspirasyon, pozisyon verme, bası

yarası bakımı, dren ve kateter uygulamaları gibi günlük bakım işlemleriyle de üretilir (2-3).

Güncel sistematik derleme verileri, kritik hastalarda istirahat ağrısının yaklaşık %41, işlemsel ağrının ise %68.4 oranında görüldüğünü göstermektedir (2). Yoğun bakım sonrası dönemde kalıcı ağrı prevalansının farklı kohortlarda %14-%77 arasında bildirilmesi, akut dönemdeki nosisepsiyon yükünün yalnızca anlık konfor sorunu olmadığını düşündürmektedir (4). Ağrı; otonom stres yanıtı, ventilatör asenkronisi, uyku bozukluğu, immobilité, deliryum ve aşırı sedatif-opioid maruziyeti ile karşılıklı ilişki içindedir; bu nedenle ağrı değerlendirmesi artık rahatlatıcı bir ek işlem değil, yoğun bakım kalitesinin yapısal bir bileşeni olarak görülmelidir (3,5-8).

* Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, kkabahasanoğlu@bandirma.edu.tr. ORCID iD: 0009-0002-9045-5123

Üçüncü çıkarım, araştırma ile rutinin birbirine karıştırılmamasıdır. ANI, pupillometri, NOL ve yapay zekâ tabanlı modeller seçilmiş durumlarda bugün bile yarar sağlayabilir; ancak moleküler biyobelirteç panelleri ve farmakogenomik, çoğu merkezde henüz araştırma ağırlıklı araçlardır (22-27). Bu nedenle kurumların kendi yol haritalarını rutin uygulama, yüksek riskli seçilmiş kullanım ve araştırma altyapısı olarak üç ayrı basamakta planlaması daha gerçekçi olacaktır.

Gelecek Perspektifi ve Araştırma Gündemi

Önümüzdeki dönemin araştırma gündemi, tekil test doğrulamasından daha büyük bir hedefi içermektedir: kompozit ağrı imzası geliştirmek. Bunun için standardize edilmiş referans fenotiplerin tanımlanması, tekrarlı örnekleme pencereleri, işlem temelli etiketleme, eş zamanlı dijital veri akışı ve çok merkezli dış doğrulama gerekir (13,20-21). Yoğun bakım bağlamında en kritik eşik, biyobelirteçlerin yalnızca istatistiksel anlamlılık değil, klinik karar faydası ve maliyet-etkinlik göstermesidir.

Yapay zekâ ve kapalı döngü karar destek sistemleri, bu alanın en görünür gelecek başlıklarıdır. Buna rağmen bugünün verileri, kapalı döngü opioid veya sedatif titrasyonunu klinik rutine taşıyacak olgunluğa henüz ulaşmamıştır. Önce sensör standardizasyonu, algoritmik açıklanabilirlik, önyargı denetimi, veri güvenliği ve insan denetiminin sınırları netleştirilmelidir. Kritik hastada hedef, klinisyeni denklemden çıkarmak değil; klinisyenin sezgisini daha zengin ve daha tutarlı veriyle beslemektir.

Ayrıca yoğun bakım ağrısı salt biyolojik bir sorun değildir. Nature Human Behaviour'da yayımlanan geniş ölçekli analiz, biyolojik belirteçlerin ve psikososyal faktörlerin birlikte ele alındığında kronik ağrı koşullarını öngörmede daha güçlü olduğunu göstermiştir (21). Yoğun bakım için bunun anlamı açıktır: geleceğin modeli biyobelirteç,

davranış ve bağlamsal veriyi aynı çerçevede birleştiren gerçek bir biyopsikososyal izlem modeli olacaktır. Kritik hastada bu entegrasyon, yalnızca akut analjezinin optimizasyonu değil, yoğun bakım sonrası ağrı yükünün azaltılması açısından da belirleyici olabilir.

Sonuç

Yoğun bakımda ağrı yönetimindeki paradigma değişimi, tek bir laboratuvar testinin davranış ölçeklerinin yerine geçmesinden ibaret değildir. Esas değişim, ağrının artık yalnızca görülen veya sorulan bir belirti olarak değil; klinik bağlam, davranış, otonom sinyaller, aday moleküler biyobelirteçler ve bireysel ilaç yanıtı üzerinden izlenebilen çok katmanlı bir fenomen olarak ele alınmasıdır. Bugün için öz-bildirim, CPOT ve BPS klinik omurgayı oluşturmaya devam etmektedir; ANI, pupillometri, NOL, yapay zekâ tabanlı modeller ve moleküler veya farmakogenomik belirteçler ise bu omurgayı güçlendiren ek katmanlar olarak düşünülmelidir (3,9-10,14-17,22-27).

Dolayısıyla pratik hedef, doğrulanmış yöntemleri terk etmek değil; onları daha hassas, daha kişiselleştirilmiş ve daha az kör noktaya sahip bir karar ekosistemine yerleştirmektir. Multidisipliner ekip çalışmasıyla desteklenen biyobelirteç bilgilenmiş yaklaşım, under-analgesia ile over-analgesia arasındaki dengenin daha güvenli kurulmasına, analjezik seçiminin bireyselleştirilmesine ve uzun dönemli hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Geleceğin yoğun bakımında başarı, tek bir mükemmel ağrı testi bulmakta değil; farklı veri katmanlarını klinik akıl yürütmeye bütünleştirebilen olgun bir izlem kültürü kurmakta yatmaktadır (6-7,13,20-21,27).

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939

2. Herlianita R, Chang CJ, Pangaribuan SM, et al. Occurrence rate and risk factors for rest and procedural pain in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2025;88:104002. doi:10.1016/j.iccn.2025.104002
3. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018;46(9):e825-e873. doi:10.1097/CCM.00000000000003299
4. Kemp HI, Laycock H, Costello A, et al. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e372-e384. doi:10.1016/j.bja.2019.03.025
5. Lewis K, Balas MC, Stollings JL, et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2025;53(3):e711-e727. doi:10.1097/CCM.00000000000006574
6. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Critical Care Medicine*. 2019;47(1):3-14. doi:10.1097/CCM.00000000000003482
7. Hume NE, Zervas I, Wong A, et al. Clinical impact of the implementation strategies used to apply the 2013 pain, agitation/sedation, delirium or 2018 pain, agitation/sedation, delirium, immobility, sleep disruption guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2024;52(4):626-636. doi:10.1097/CCM.00000000000006178
8. Leong AY, Edginton S, Lee LA, et al. The association between pain, analgesia, and delirium among critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2025;51(2):342-352. doi:10.1007/s00134-025-07784-6
9. Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: recent evidence and new trends. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2016;34:1-11. doi:10.1016/j.iccn.2016.03.001
10. Chanques G, Gélinas C. Monitoring pain in the intensive care unit (ICU). *Intensive Care Medicine*. 2022;48(10):1508-1511. doi:10.1007/s00134-022-06807-w
11. Asimakopoulos T, Tsaroucha A, Kouri M, et al. The role of biomarkers in acute pain: a narrative review. *Pain and Therapy*. 2025;14(3):775-789. doi:10.1007/s40122-025-00718-6
12. Zarnegar R, Vounta A, Li Q, et al. Nociception related biomolecules in the adult human saliva: a scoping review with additional quantitative focus on cortisol. *Molecular Pain*. 2024;20:17448069241237121. doi:10.1177/17448069241237121
13. Mackey S, Aghaeepour N, Gaudilliere B, et al. Innovations in acute and chronic pain biomarkers: enhancing diagnosis and personalized therapy. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2025;50(2):110-120. doi:10.1136/rapm-2024-106030
14. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *American Journal of Critical Care*. 2006;15(4):420-427.
15. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine*. 2001;29(12):2258-2263. doi:10.1097/00003246-200112000-00004
16. Rijkenberg S, Stilma W, Endeman H, et al. Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool. *Journal of Critical Care*. 2015;30(1):167-172. doi:10.1016/j.jcrc.2014.09.007
17. Shahiri TS, Gélinas C. The validity of vital signs for pain assessment in critically ill adults: a narrative review. *Pain Management Nursing*. 2023;24(3):318-328. doi:10.1016/j.pmn.2023.01.004
18. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
19. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2018;243(3):213-221. doi:10.1177/1535370217750088
20. Berardi G, Frey-Law L, Sluka KA, et al. Multi-Site Observational Study to Assess Biomarkers for Susceptibility or Resilience to Chronic Pain: The Acute to Chronic Pain Signatures (A2CPS) Study Protocol. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:849214. doi:10.3389/fmed.2022.849214
21. Fillingim M, Tanguay-Sabourin C, Parisien M, et al. Biological markers and psychosocial factors predict chronic pain conditions. *Nature Human Behaviour*. 2025;9(8):1710-1725. doi:10.1038/s41562-025-02156-y
22. Chanques G, Tarri T, Ride A, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(4):812-820. doi:10.1093/bja/aex210
23. Favre E, Rahmaty Z, Ben-Hamouda N, et al. Nociception assessment with videopupillometry in deeply sedated intensive care patients: discriminative and criterion validations. *Australian Critical Care*. 2024;37(1):84-90. doi:10.1016/j.aucc.2023.07.038
24. Caliskan B, Beşir Z. Nociception level index monitoring in intensive care: pain awareness in pressure ulcer care in unconscious patients: a randomized controlled pilot study. *Irish Journal of Medical Science*. 2025;194(6):2367-2375. doi:10.1007/s11845-025-04078-0
25. Kobayashi N, Watanabe K, Murakami H, et al. Continuous visualization and validation of pain in critically ill patients using artificial intelligence: a retrospective observational study. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17479. doi:10.1038/s41598-023-44970-2
26. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(4):888-896. doi:10.1002/cpt.2149
27. Dzierba AL, Stollings JL, Devlin JW. A pharmacogenetic precision medicine approach to analgesia and sedation optimization in critically ill adults. *Pharmacotherapy*. 2023;43(11):1154-1165. doi:10.1002/phar.2768

GENOMDAN NÖRAL DEVRELERE: FARMAKOGENETİK, REJYONAL BLOKLAR VE NÖROMODÜLASYONLA HASSAS PERİOPERATİF ANALJEZİ



Muammer Hayri BEKTAŞ¹

Giriş

Postoperatif ağrı, cerrahinin kaçınılmaz bir eşlikçisi olarak görülmeye devam etse de, güncel veriler bunun yalnızca bir konfor sorunu olmadığını açık biçimde göstermektedir. Cerrahi sonrası ağrı kontrolünün yetersiz olması; solunum eforunda azalma, mobilizasyon gecikmesi, bulantı-kusma, uyku bozukluğu, hasta memnuniyetsizliği, uzamış hastanede kalış ve kalıcı postsurgical ağrı riskinde artış ile ilişkilidir. Yaklaşık son on yılın büyük hasta anketleri ve konsensus belgeleri, erişkin cerrahi hastalarının önemli bir bölümünün orta veya şiddetli düzeyde ağrı deneyimlediğini ve bu ağrının iyileşme kalitesini doğrudan etkilediğini ortaya koymaktadır (1-2).

Bu nedenle modern perioperatif ağrı yönetimi, yalnızca opioid dozu ayarlamaya indirgenen bir yaklaşımı değil; ameliyat öncesinden taburculuğa kadar uzanan, cerrahiye özgü, çok bileşenli ve multidisipliner bir bakım çizgisini esas alır. Association of Anaesthetists/British Pain Society konsensusu ile çoklu uzmanlık derneklerinin ortak ilkeleri, perioperatif ağrı tedavisinin preoperatif hazırlık, intraoperatif strateji, postanestezi bakım ünitesi, servis ve taburculuk dönemlerinde kesintisiz bir süreç olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır (2-3). ERAS felsefesi de aynı doğrultuda, opioid merkezli değil, fonksiyon merkezli bir analjezi anlayışını ön plana çıkarmıştır (4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, mbektas@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0009-0009-7577-9171

Üçüncü evrim alanı nöromodülasyondur. Nöroinvasiv yöntemlerin standardizasyonu, geçici PNS için daha net seçim ölçütleri ve kronik implantlı hastaların perioperatif güvenlik protokollerinin yaygınlaşması, bu alanı daha uygulanabilir kılacaktır. Bununla birlikte teknoloji ne kadar ilerlerse ilerlesin, hassas analjezinin temel sınavı aynı kalacaktır: daha az opioid kullanırken daha iyi fonksiyon, daha az komplikasyon ve daha az kalıcı ağrı sağlayabilmek. Geleceğin başarılı merkezleri, genomik veri, rejyonel uzmanlık ve nöromodülasyonu aynı çatı altında klinik iş akışına dönüştürebilen merkezler olacaktır (9-15).

Sonuç

Genomdan nöral devrelere uzanan hassas perioperatif analjezi yaklaşımı, günümüz ağrı pratiğinde bir lüks değil, giderek belirginleşen bir gerekliliktir. Bununla birlikte bu yaklaşımın özü, tüm hastalara ileri teknoloji uygulamak değildir; hangi hastada hangi verinin gerçekten karar değiştirici olduğunu ayırt edebilmektir. Bugün için klinik olarak en uygulanabilir farmakogenetik bilgi, seçilmiş opioidler ve NSAİİ'lerle ilişkilidir; rejyonel analjezi ise hassas tıbbın perioperatifteki en olgun ve en etkili uygulama alanı olarak öne çıkmaktadır. Nöromodülasyon ise özellikle seçilmiş fenotiplerde, persistan ağrıda ve implante cihazlı hastaların yönetiminde güçlü bir tamamlayıcı katman sunmaktadır (5-15).

Sonuç olarak perioperatif analjezide başarı, tek bir ilacın, tek bir bloğun ya da tek bir cihazın başarısı değildir. Başarı; preoperatif öngörü, prosedüre özgü rejyonel planlama, akılcı farmakogenetik yorum, uygun hastada nöromodülasyon ve etkili ekip koordinasyonunun birlikte çalışmasıyla ortaya çıkar. Multidisipliner, kanıta dayalı ve hasta-merkezli bu model, geleceğin perioperatif ağrı yönetiminin en güçlü aday paradigmasıdır (2-4,8-15,26).

KAYNAKÇA

1. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(1): 149-160. doi:10.1185/03007995.2013.860019
2. El-Boghdady K, Levy NA, Fawcett WJ, et al. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. *Anaesthesia*. 2024;79(11): 1220-1236. doi:10.1111/anae.16391
3. Mariano ER, Dickerson DM, Szokol JW, et al. A multisociety organizational consensus process to define guiding principles for acute perioperative pain management. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2022;47(2): 118-127. doi:10.1136/rapm-2021-103083
4. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2019;33(3): 259-267. doi:10.1016/j.bpa.2019.07.016
5. Ferreira do Couto ML, Fonseca S, Pozza DH. Pharmacogenetic approaches in personalized medicine for postoperative pain management. *Biomedicine*. 2024;12(4): 729. doi:10.3390/biomedicine12040729
6. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(4): 888-896. doi:10.1002/cpt.2149
7. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(2): 191-200. doi:10.1002/cpt.1830
8. Joshi GP, Mariano ER, Elkassabany NM, et al. 2026 American Society of Anesthesiologists Practice Guideline on Perioperative Pain Management Using Local and Regional Analgesia for Cardiothoracic Surgeries, Mastectomy, and Abdominal Surgeries. *Anesthesiology*. 2026;144(1): 19-43. doi:10.1097/ALN.0000000000005790
9. Gill B, Tidwell C, Hagedorn JM, et al. Consensus Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience for the Use of 60-Day Peripheral Nerve Stimulation Therapy. A NEURON Living Guideline Project. *Journal of Pain Research*. 2025;18: 3117-3139. doi:10.2147/JPR.S521788
10. Goree JH, Grant SA, Dickerson DM, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of 60-Day Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation Treatment Indicates Relief of Persistent Postoperative Pain, and Improved Function After Knee Replacement. *Neuromodulation*. 2024;27(5): 847-861. doi:10.1016/j.neurom.2024.03.001
11. Orhurhu V, Hussain N, Karri J, et al. Perioperative and anesthetic considerations for the management of neuromodulation systems. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2023;48(6): 327-336. doi:10.1136/rapm-2022-103660

12. Duff IT, Likar R, Perruchoud C, et al. Clinical Efficacy of Auricular Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic and Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain and Therapy*. 2024;13(6): 1407-1427. doi:10.1007/s40122-024-00657-8
13. Tan SY, Jiang H, Ma Q, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on early postoperative pain and recovery: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine*. 2024;11: 1302057. doi:10.3389/fmed.2024.1302057
14. Huygen FJPM, Soulanis K, Rtveladze K, et al. Spinal Cord Stimulation vs Medical Management for Chronic Back and Leg Pain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2024;7(11): e2444608. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44608
15. Chapman KB, Sayed D, Lamer T, et al. Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation for Chronic Pain: Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience. *Journal of Pain Research*. 2023;16: 839-879. doi:10.2147/JPR.S364370
16. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003;105(1-2): 231-238. doi:10.1016/S0304-3959(03)00212-4
17. Deodhar M, Turgeon J, Michaud V. Contribution of CYP2D6 Functional Activity to Oxycodone Efficacy in Pain Management: Genetic Polymorphisms, Phenocconversion, and Tissue-Selective Metabolism. *Pharmaceutics*. 2021;13(9): 1466. doi:10.3390/pharmaceutics13091466
18. Hwang IC, Park JY, Myung SK, et al. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2014;121(4): 825-834. doi:10.1097/ALN.0000000000000405
19. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, et al. Pain management after total knee arthroplasty: PROCEDURE SPECIFIC Postoperative Pain Management recommendations. *European Journal of Anaesthesiology*. 2022;39(9): 743-757. doi:10.1097/EJA.0000000000001691
20. Bourgeois C, Oyaert L, Van de Velde M, et al. Pain management after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *European Journal of Anaesthesiology*. 2024;41(11): 841-855. doi:10.1097/EJA.0000000000002047
21. Maeßen T, Korir N, Van de Velde M, et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *European Journal of Anaesthesiology*. 2023;40(10): 758-768. doi:10.1097/EJA.0000000000001881
22. Mestdagh FP, Lavand'homme PM, Pirard G, et al. Pain management after elective craniotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *European Journal of Anaesthesiology*. 2023;40(10): 747-757. doi:10.1097/EJA.0000000000001877
23. Zhao J, Xu N, Li J, et al. Efficacy and safety of suprascapular nerve block combined with axillary nerve block for arthroscopic shoulder surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2021;94: 106111. doi:10.1016/j.ijsu.2021.106111
24. Barry GS, Bailey JG, Sardinha J, et al. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;126(4): 862-871. doi:10.1016/j.bja.2020.10.035
25. Yin W, Luo D, Mi H, et al. Rebound Pain After Peripheral Nerve Block: A Review. *Drugs*. 2025;85(8): 991-1002. doi:10.1007/s40265-025-02196-8
26. Pepper CG, Mikhaeil JS, Khan JS. Perioperative Regional Anesthesia on Persistent Opioid Use and Chronic Pain after Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2024;139(4): 711-722. doi:10.1213/ANE.00000000000006947



AÇIK KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA POSTOPERATİF AĞRIYA YAKLAŞIM



Muzaffer ŞENVELİ¹

1. Giriş

Açık kalp cerrahisi, koroner arter bypass greftleme, kapak cerrahisi ve kompleks aort girişimleri gibi yaşam kurtarıcı işlemleri kapsayan majör cerrahi girişimler arasında yer almaktadır. Median sternotomi, internal torasik arter diseksiyonu, kardiyopulmoner bypass (KPB), toraks drenleri ve geniş doku diseksiyonu nedeniyle bu hastalarda postoperatif dönemde orta ve şiddetli ağrı sık görülmektedir. Cerrahi travmaya bağlı gelişen inflamatuvar yanıt, periferik ve santral nosiseptif mekanizmaların aktivasyonu ile birlikte ağrının şiddetini artırmakta ve postoperatif iyileşme sürecini olumsuz etkilemektedir (1).

Postoperatif ağrı günümüzde yalnızca subjektif bir semptom olarak değil, fizyolojik stres yanıtını artıran, organ fonksiyonlarını etkileyen ve klinik sonuçları belirleyen önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yetersiz analjezi; pulmoner komplikasyonlar, sempatik aktivasyon, miyokardiyal oksijen tüketiminde artış, gecikmiş mobilizasyon, uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (1,4). Etkin ağrı kontrolü ise erken ekstübasyon, mobilizasyon, fonksiyonel iyileşme ve hasta memnuniyetini destekleyen modern perioperatif bakımın temel bileşenlerinden biridir (1,4).

Kardiyak cerrahi sonrasında bildirilen ağrı şiddeti; cerrahi teknik, analjezi protokolü, değerlendir-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD, msenveli@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2955-7243

yaklaşımlarının bu alandaki kanıt düzeyini daha da güçlendirmesi ve klinik uygulamaların gelişimine katkı sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362(9399):1921–1928. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131–157. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77–86. doi:10.1093/bja/aen099.
- Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. *Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations*. JAMA Surg. 2019;154(8):755–766. doi:10.1001/jamasurg.2019.1153.
- Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):317–334. doi:10.1093/bja/aex002.
- Liu SS, Wu CL. *Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence*. Anesth Analg. 2007;104(3):689–702. doi:10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
- Desborough JP. *The stress response to trauma and surgery*. Br J Anaesth. 2000;85(1):109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109.
- Ng PY, Hwang NC. *Perioperative Glycemic Management in Cardiac Surgery: A Narrative Review*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2024;38(1):263–275. doi:10.1053/j.jvca.2023.08.149.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(Suppl):S2–S15. doi:10.1016/j.pain.2010.11.010.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. *Cellular and molecular mechanisms of pain*. Cell. 2009;139(2):267–284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028.
- Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, Vanderah TW, Spencer RH. *Peripheral mechanisms of pain and analgesia*. Brain Res Rev. 2009;60(1):90–113. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.017.
- Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Ann Thorac Surg. 1997;64(6):1714–1720. doi:10.1016/S0003-4975(97)00995-4.
- Woolf CJ. *Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain*. Pain. 2011;152(3 Suppl):S2–S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030.
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of CPOT. *Pain*. 2006;124(1-2):192–201. doi:10.1016/j.pain.2006.04.012.
- Segura-Méndez B, Guerrero-Peral AL, Carrascal Y. Postoperative pain after cardiac surgery: neurobiological basis and treatment. *Rev Neurol*. 2022;75(6):149–157. doi:10.33588/rn.7506.2022194.
- Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. NSAID combination review. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(4):1170–1179. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
- Dost B, Karapinar YE, Karakaya D, et al. Chronic post-surgical pain after cardiac surgery: A narrative review. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2025;19(2):181–189. doi:10.4103/SJA.SJA_829_24.
- Banerjee D, Feng J, Sellke FW. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass. *Frontiers in Surgery*. 2024;11:1224068. doi:10.3389/fsurg.2024.1224068.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–252.
- Ferreira LO, Vasconcelos VW, Lima JS, et al. Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(10):1506. doi:10.3390/jpm13101506.
- Aykut A, Salman N, Demir ZA, Eser AF, Özgök A, Günaydin S. The influence of pre-operative pain and anxiety on acute postoperative pain in cardiac surgery patients undergoing enhanced recovery after surgery. *Türk J Anaesthesiol Reanim*. 2023;51(6):491–495. doi:10.4274/TJAR.2023.231477.
- Peng PW, Wijesundera DN, Li CCF. Use of gabapentin for perioperative pain control—a meta-analysis. *Pain Res Manag*. 2007;12(2):85–92. doi:10.1155/2007/840572.
- Grant MC, Chappell D, Gan TJ, Manning MW, Miller TE, Brodt JL; Perioperative Quality Initiative and Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Society Workgroup. Pain management and opioid stewardship in adult cardiac surgery: Joint consensus report of the Perioperative Quality Initiative and the Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Society. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;166(6):1695–1706.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.01.020.
- Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Hernon DN. The surgically induced stress response. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5 Suppl):21S–29S. doi:10.1177/0148607113496117.
- Ljungqvist O, Hübner M. Enhanced Recovery After Surgery—ERAS: recent developments and future directions. *Updates Surg*. 2020;72(3):659–664. doi:10.1007/s13304-020-00799-5.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(Suppl 1):S240–S252. doi:10.1002/acr.20543.

23. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5.
24. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. doi:10.1097/CCM.0000000000003299.
25. Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain*. 2007;23(6):497-505. doi:10.1097/AJP.0b013e-31806a23fb.
26. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a Behavioral Pain Scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-2263.
27. Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, Bunnell K, Wuestfeld S, Beckman D. Pain Levels Experienced With Activities After Cardiac Surgery. *Am J Crit Care*. 2004;13(2):116-125. doi:10.4037/ajcc2004.13.2.116.
28. de Mello LC, Rosatti SFC, Hortense P. Assessment of pain during rest and during activities in the postoperative period of cardiac surgery. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(1):136-143. doi:10.1590/0104-1169.3115.2391.
29. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):456-466. doi:10.1097/AAP.0000000000000806.
30. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1312-1322. doi:10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
31. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(18):2455-2463. doi:10.1001/jama.290.18.2455.
32. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):418-426. doi:10.1093/bja/ael020.
33. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: A novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(5):621-627. doi:10.1097/AAP.0000000000000451.
34. Nair A, Saxena P, Borkar N, et al. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in cardiac surgeries: A systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth*. 2023;26(3):247-259. doi:10.4103/aca.aca_148_22.
35. Schiavoni L, Nenna A, Cardetta F, Pascarella G, Costa F, Chello M, Agrò FE, Mattei A. Parasternal Intercostal Nerve Blocks in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Evidence Update and Technical Considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(11):4173-4182. doi:10.1053/j.jvca.2022.07.025.
36. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, Azevedo LF, Castro-Lopes JM. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869-1885. doi:10.1097/j.pain.0000000000000997.
37. Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ*. 2014;186(7):E213-E223. doi:10.1503/cmaj.131012.
38. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):88-98. doi:10.1093/bja/87.1.88.

AĞRININ DOKU DÜZEYİNDEKİ YANSIMALARI: HİSTOPATOLOJİK BİR ÇERÇEVE



Gökçe Nur ARIK EROL¹

1.Giriş

Ağrı, doku bütünlüğünün bozulmasına yanıt olarak ortaya çıkan ve periferik ile santral sinir sisteminin karmaşık etkileşimleri sonucunda şekillenen çok boyutlu bir biyolojik süreçtir (1,14). Bu süreç yalnızca duyuşal bir algıdan ibaret olmayıp; biyokimyasal, hücreşel ve doku düzeyinde gerçekleşen olayların bütüncül bir yansımasıdır. Gelenekşel olarak ağrı, sinir sistemi kaynaklı bir duyuşal deneyim olarak tanımlanmış olsa da, güncel yaklaşımlar bu olgunun yalnızca nöronal aktivite ile sınırlı olmadığını; aynı zamanda doku mikroçevresinde gelişen inflamatuvar, vasküler ve stromal değışikliklerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (6,14). Bu nedenle

ağrının kapsamlı bir şekilde anlaşılması, nörofizyolojik mekanizmaların yanı sıra histopatolojik süreçlerin de birlikte değerdendirilmesini gerektirir.

Fizyolojik koşullarda ağrı, zararlı (noxious) fizikşel veya kimyasal uyanarlara karşı gelişen koruyucu bir yanıt olup, organizmanın hayatta kalmasına katkı sağlayan adaptif bir mekanizma olarak işlev görür (12). Bu koruyucu yanıt, bireyin hasarlı dokudan uzaklaşmasını sağlayarak daha ileri doku hasarını engeller. Bununla birlikte patofizyolojik ağrı, altta yatan doku hasarı, inflamasyon veya sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili olup çoğu zaman uyanar şiddeti ile orantısız şekilde ortaya çıkar ya da spontan olarak gelişebilir (3,5). Bu bağlamda ağrı, nosiseptif ve nöropatik

¹ Arş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, gokcenurarik@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0129-8358

rülmesini belirleyen temel süreçleri oluşturur. Bu bağlamda inflamatuvar mediyatörlerin salınımı, iyon kanallarının modülasyonu ve sinir uçlarının duyarlılığındaki artış, periferik sensitizasyonun gelişmesine yol açarken; bu süreçlerin santral sinir sistemine yansması ile santral sensitizasyon ortaya çıkmakta ve ağrı algısının güçlenmesine neden olmaktadır.

Doku mikroçevresinde meydana gelen bu değişiklikler, yalnızca akut inflamatuvar yanıtla sınırlı kalmayıp, özellikle kronik süreçlerde daha kompleks bir yapıya dönüşmektedir. Kronik inflamasyon sırasında gelişen fibrozis, anjiyogenez ve stromal yeniden yapılanma, sinir lifleri ile çevresel dokular arasındaki ilişkileri değiştirerek nosiseptif sinyallerin sürekliliğine katkıda bulunur. Ayrıca makrofajlar, mast hücreleri ve diğer immün hücreler ile sinir lifleri arasında gelişen çift yönlü iletişim, nöro-immün etkileşim mekanizmalarını aktive ederek inflamatuvar yanıtın devamlılığını sağlar. Bu durum, ağrının yalnızca bir semptom değil, aynı zamanda dinamik bir patofizyolojik süreç olduğunu ortaya koymaktadır.

Histopatolojik bulgular, bu çok katmanlı süreçlerin morfolojik karşılığını ortaya koyan en önemli kanıtları sunar. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler dilatasyon, ödem, nekroz ve fibrozis gibi bulgular, doku düzeyinde gelişen biyolojik olayların doğrudan gözlemlenmesine olanak sağlar. Özellikle perinöral inflamasyon, stromal remodeling ve matriks değişiklikleri gibi spesifik bulgular, ağrı ile doğrudan ilişkili histopatolojik göstergeler olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle histopatolojik değerlendirme, ağrının yalnızca sonuçlarını değil, aynı zamanda oluşum mekanizmalarını da ortaya koyan kritik bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte, ağrı ile histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki her zaman doğrusal değildir. Minimal morfolojik değişikliklere rağmen şiddetli ağrı gelişebildiği gibi, ileri düzey doku hasarında ağrının sınırlı olması da mümkündür.

Bu durum, ağrı algısının yalnızca yapısal değişikliklerle değil; aynı zamanda nöroplastisite, santral sensitizasyon ve nöro-immün etkileşimler gibi fonksiyonel mekanizmalarla şekillendiğini göstermektedir.

Günümüzde histopatolojik değerlendirme, klasik morfolojik analizlerin ötesine geçerek immünohistokimyasal, moleküler ve dijital görüntü analiz teknikleri ile birlikte ele alınmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, inflamatuvar mediyatörlerin, nöropeptidlerin ve hücresel belirteçlerin doku düzeyinde lokalizasyonunu ve ekspresyon düzeylerini ortaya koyarak ağrı patofizyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak histopatolojik inceleme, ağrı mekanizmalarının açıklanmasında yalnızca tanısal bir araç değil, aynı zamanda patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasında ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel bir bilimsel yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte histopatolojik verilerin moleküler biyoloji, omik teknolojiler ve fonksiyonel analizlerle entegre edilmesi, ağrı patofizyolojisinin daha kapsamlı ve çok boyutlu bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Bu entegrasyon, özellikle kronik ağrı sendromlarının tedavisinde yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Schaible HG, Straub RH. Pain neurophysiology. In: Watts RA, et al. (eds.) *Oxford Textbook of Rheumatology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
2. Çoban E. *Hastalıkların patofizyolojisi*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2021.
3. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis: from cytokines to central sensitization. *Current Osteoporosis Reports*. 2018;16(5): 603-610.
4. Zhang S, Ning Y, Yang Y, ve ark. Decoding pain chronification: mechanisms of the acute-to-chronic transition. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2025;18: 1596367.
5. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, ve ark. Central sensitization in chronic pain conditions. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(5): 383-392.

6. Fang XX, Zhai MN, Zhu M, ve ark. Inflammation in pathogenesis of chronic pain. *Molecular Pain*. 2023;19: 17448069231178176.
7. Hannoodde S, Nasuruddin DN. Acute inflammatory response. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic inflammation. In: *StatPearls*. 2025.
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
10. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288: 1765-1769.
11. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response. *Annual Review of Neuroscience*. 2009;32: 1-32.
12. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;87(1): 3-11.
13. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2008;214(2): 199-210.
14. Basbaum AI, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2): 267-284.
15. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology and pathogenic mechanisms. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(1): 49-62.
16. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(5): 986-1000.
17. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, ve ark. Animal models of pain. *The Journal of Pain*. 2013;14(11): 1255-1269.
18. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice. *Pain*. 1987;30(1): 103-114.
19. Dubuisson D, Dennis SG. Formalin test analgesia study. *Pain*. 1977;4(2): 161-174.
20. Abbadie C, Taylor BK, Peterson MA, ve ark. Formalin c-fos study. *Pain*. 1997;69(1-2): 101-110.
21. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenan-induced edema. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1962;111: 544-547.
22. Morris CJ. Carrageenan-induced paw edema. *Methods in Molecular Biology*. 2003;225: 115-121.
23. Guay J, Bateman K, Gordon R, ve ark. PGE2 response in carrageenan model. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(23): 24866-24872.
24. Burek DJ, Massaly N, Yoon HJ, ve ark. CFA inflammatory pain model. *Pain*. 2022;163(5): 809-819.
25. Du JY, Fang JQ, Liang Y, ve ark. CFA and JNK pathway. *Brain Research Bulletin*. 2014;108: 27-36.
26. Bennett GJ, Xie YK. CCI modeli. *Pain*. 1988;33(1): 87-107.
27. Decosterd I, Woolf CJ. SNI modeli. *Pain*. 2000;87(2): 149-158.
28. Wang LX, Wang ZJ. Chronic pain models. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003;55(8): 949-965.
29. Shubayev VI, Myers RR. TNF neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2002;7(1): 28-36.
30. Ji RR, Nackley A, Huh Y, ve ark. Neuroinflammation and central sensitization. *Anesthesiology*. 2018;129(2): 343-366.
31. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. Immune system in neuropathic pain. *The Lancet Neurology*. 2012;11(7): 629-642.
32. Woolf CJ. Central sensitization implications. *Pain*. 2011;152(Suppl 3): S2-S15.

AĞRININ HALK SAĞLIĞI BOYUTU: EPİDEMİYOLOJİ, SOSYAL BELİRLEYİCİLER VE SAĞLIK SİSTEMİNE ETKİLERİ



Gamze DEMİRAY¹

Giriş

Ağrı, yalnızca bireysel bir semptom değil, aynı zamanda biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan çok katmanlı bir halk sağlığı sorunudur (1). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından 2020 yılında güncellenen tanıma göre ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili ya da bu hasarla ilişkili olarak tanımlanan, hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyim”dir. Bu tanım, ağrının yalnızca nosiseptif bir uyarana verilen yanıt olmadığını, öznel ve deneyimsel bir fenomen olduğunu vurgulamaktadır (2).

Ağrı, akut ve kronik olarak iki ana kategoride incelenmektedir; akut ağrı genellikle koruyucu bir biyolojik yanıt niteliğindeyken, kronik ağrı

üç aydan uzun sürmesi halinde başlı başına bir hastalık süreci olarak değerlendirilmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kronik ağrının işlev kaybı, psikososyal bozulma ve sağlık hizmeti kullanımında artış ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle kronik ağrı, yalnızca klinik bir sorun değil, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde ekonomik ve yapısal yük oluşturan bir durumdur (4).

Bu yaklaşım, ağrının yalnızca bireysel bir semptom olarak değil, toplum sağlığı düzeyinde değerlendirilmesi gereken bir olgu olduğunu göstermektedir. Nitekim son yıllarda literatürde kronik ağrının yalnızca bir hastalığın belirtisi değil, başlı başına bir hastalık olarak ele alınması gerektiği yönünde güçlü bir görüş oluşmuştur. Bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediyünlü Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, gamze.demiray@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3728-2825

lum genelinde ağrı riskini azaltabilir (4). Ayrıca, sigara kullanımı ve obeziteyi azaltmayı hedefleyen geniş kapsamlı halk sağlığı kampanyaları, ağrıyı etkileyen modifiye edilebilir risk faktörlerinin kontrolüne katkıda bulunur (31).

Sürdürülebilir ve Entegre Ağrı Yönetimi Modelleri

Sağlık sistemlerinin finansmanı ve organizasyonu, ağrı yönetiminin uzun vadeli sürdürülebilirliğini sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. DSÖ'nün yeni kılavuzları, kronik bel ağrısında tedavinin bütüncül, hasta merkezli, eşitlikçi ve disiplinler arası koordinasyonu içerecek şekilde yapılmasını önermektedir (4). Entegre ağrı bakım modelleri, gereksiz ve tekrarlı müdahalelerden kaçınmayı sağlar ve hasta sonuçlarını iyileştirir (12). Hükümetler, birincil sağlık altyapısını güçlendirerek kronik ağrı yönetimine dayanıklı sistemler oluşturmali, ilgili sağlık profesyonellerini eğitmeli ve gerekli finansmanı sağlamalıdır. Bu çabalar, evrensel sağlık güvencesi kapsamında temel ağrı bakım hizmetlerinin her bireye ulaşmasını temin eder (4).

Sonuç

Sonuç olarak, kronik ağrı günümüzde yalnızca bireysel bir klinik semptom olarak değil; yüksek prevalansı, yaşam kalitesi üzerindeki belirgin etkileri ve sağlık sistemleri üzerinde oluşturduğu ekonomik yük nedeniyle küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidemiyolojik veriler, ağrının özellikle engellilikle geçirilen yaşam yılları (YLD) açısından başlıca yük nedenlerinden biri olduğunu ve bu yükün demografik yaşlanma, sedanter yaşam tarzı ve sosyoekonomik eşitsizlikler gibi faktörlerle giderek arttığını ortaya koymaktadır. Ağrının biyopsikososyal doğası, yalnızca tıbbi tedavi yaklaşımlarının yeterli olmadığını; sosyal belirleyicilerin, çalışma koşullarının ve kültürel faktörlerin de bu sürecin ayrılmaz bileşenleri olduğunu gös-

termektedir. Bu nedenle kronik ağrı, bütüncül ve çok disiplinli bir perspektifle ele alınması gereken karmaşık bir sağlık sorunudur.

Bu çerçevede, etkili bir ağrı yönetimi için sağlık sistemlerinin yalnızca tedavi odaklı değil, aynı zamanda önleyici ve toplum temelli stratejilere dayalı olarak yeniden yapılandırılması gerekmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi, multidisipliner bakım modellerinin yaygınlaştırılması ve dezavantajlı gruplarda sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi temel öncelikler arasında yer almalıdır. Bununla birlikte, ulusal düzeyde geliştirilecek ağrı politikaları; farkındalık artırma, eğitim programları, ergonomik düzenlemeler ve sağlıklı yaşam davranışlarını teşvik eden müdahalelerle desteklenmelidir. Bu tür entegre yaklaşımlar, hem bireysel düzeyde yaşam kalitesinin artırılmasına hem de toplum genelinde kronik ağrıya bağlı hastalık yükünün sürdürülebilir biçimde azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. International Association for the Study of Pain. *IASP Announces Revised Definition of Pain 2020*. (30.03.2026 tarihinde <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/> adresinden ulaşılmıştır).
3. Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
4. World Health Organization. *Guidelines on the management of chronic pain in children 2020*. (30.03.2026 tarihinde <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/fca81e62-b0c1-4eca-b8f8-0bd5ad94a2d5/content> adresinden ulaşılmıştır).
5. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11(1):770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.
6. TÜİK. *İntihar istatistikleri*. (30.03.2026 tarihinde <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=115&locale=tr> adresinden ulaşılmıştır).



7. Rikard SM. Chronic pain among adults-United States, 2019–2021. *CDC Morbidity and mortality weekly report*. 2023;72(15):379–385.
8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
9. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasi-fard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
10. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e273–e83. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023.
11. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430)*. (30.03.2026 tarihinde https://www.un.org/development/desa/pd/content/world-population-ageing-2019-highlights?utm_adresinden_ulaşılıştır).
12. Safiri S, Kolahi AA, Cross M et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years Due to Musculoskeletal Disorders for 195 Countries and Territories 1990–2017. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(4):702–14. doi: 10.1002/art.41571.
13. Hoy D, Bain C, Williams G et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(6):2028–37. doi: 10.1002/art.34347.
14. Punnett L, Wegman DH. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2004;14(1):13–23. doi: 10.1016/j.jelekin.2003.09.015.
15. Zhang Y-L, Wu X-C, Chen X-Y et al. Global and regional burden, temporal trends, and projections of chronic pain from 1990 to 2032, and its association with cardiovascular diseases: analyses based on global burden of diseases study 2021. *Frontiers in Public Health*. 2025;13:1636949. doi: 10.3389/fpubh.2025.1636949.
16. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *New England journal of medicine*. 2013;369(5):448–57. doi: 10.1056/NEJMr1201534.
17. Wu A, March L, Zheng X et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of translational medicine*. 2020;8(6):299. doi: 10.21037/atm.2020.02.175.
18. World Health Organization. *Global health estimates: Leading causes of DALYs*. (30.03.2026 tarihinde https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys?utm_adresinden_ulaşılıştır).
19. Chen S, Chen M, Wu X et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2022;32:49–58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
20. Ferreira ML, De Luca K, Haile LM et al. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(6):e316–e29. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00098-X.
21. Van Hecke O, Torrance N, Smith B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111(1):13–8. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aet123>
22. Zajacova A, Grol-Prokopczyk H, Zimmer Z. Pain trends among American adults, 2002–2018: patterns, disparities, and correlates. *Demography*. 2021;58(2):711–38. doi: 10.1215/00703370-8977691.
23. Grol-Prokopczyk H. Sociodemographic disparities in chronic pain, based on 12-year longitudinal data. *Pain*. 2017;158(2):313–22. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000762.
24. Da Costa BR, Vieira ER. Risk factors for work-related musculoskeletal disorders: A systematic review of recent longitudinal studies. *American Journal of Industrial Medicine*. 2010;53(3):285–323. doi: 10.1002/ajim.20750.
25. Santos W, Rojas C, Isidoro R et al. Efficacy of Ergonomic Interventions on Work-Related Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(9):3034. doi: 10.3390/jcm14093034.
26. Taibi Y, Metzler YA, Bellingrath S et al. A systematic overview on the risk effects of psychosocial work characteristics on musculoskeletal disorders, absenteeism, and workplace accidents. *Applied Ergonomics*. 2021;95:103434. doi: 10.1016/j.apergo.2021.103434.
27. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(12):859–66. doi: 10.1038/nrn3360.
28. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B et al. Are pain beliefs, cognitions, and behaviors influenced by race, ethnicity, and culture in patients with chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain Physician*. 2018;21(6):541–58.
29. Ninashvili N, Shavdia M, Shavdia N. Chronic pain prevalence and cultural influence on pain perception and expression. *Collection of Scientific Works of Tbilisi State Medical University*. 2021;50:86–9.
30. Dahlhamer J. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults-United States, 2016. *CDC Morbidity And Mortality Weekly Report*. 2018;67.
31. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016;157(4):791–796. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000454.
32. Berterame S, Erthal J, Thomas J et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 2016;387(10028):1644–56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00161-6.
33. World Health Organization. *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012*. (30.03.2026 tarihinde https://icpcn.org/wp-content/uploads/2023/05/WHO-C-children_Guidelines.pdf?utm_adresinden_ulaşılıştır).

34. International Association for the Study of Pain. *Introduction to the IASP 2025 Global Year 2025* (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/introduction-to-the-iasp-2025-global-year-pain-management-research-and-education-in-low-and-middle-income-settings/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
35. World Health Organization. *WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings 2023*. (30.03.2026 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081789> adresinden ulaşılımıştır).
36. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3.
37. World Health Organization. *Low back pain 2023*. (30.03.2026 tarihinde https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
38. International Association for the Study of Pain. *Preventing Pain: An Introduction*. (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/preventing-pain-an-introduction/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
39. International Association for the Study of Pain. *Physical Activity for Pain Prevention*. (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/physical-activity-for-pain-prevention/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
40. International Association for the Study of Pain. *Secondary and Tertiary Prevention of Chronic Pain 2020*. (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/secondary-and-tertiary-prevention-of-chronic-pain/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
41. Cieza A, Causey K, Kamenov K et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10267):2006-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
42. International Association for the Study of Pain. *Musculoskeletal Pain Fact Sheet. Revised 2017*. (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/musculoskeletal-pain/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).
43. International Association for the Study of Pain. *Pain After Surgery 2017*. (30.03.2026 tarihinde https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/pain-after-surgery/?utm_adresinden_ulaşılımıştır).

AĞRI TEDAVİSİNDE NON-STEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR



Sertaş ERARSLAN¹

1. Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı “gerçek veya olası doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar ile ilişkilendirilen, hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyim” olarak tanımlamaktadır (1). 2020 yılında güncellenen bu tanımla birlikte, ağrının yalnızca nosiseptif bir uyarıya verilen yansıma yanıtı olmadığı; biyolojik, ruhsal ve toplumsal boyutları olan karmaşık bir olgu olduğu vurgulandı (1,2). Ağrı her zaman öznel bir deneyimdir ve bireyin geçmiş yaşantıları, kültürel altyapısı ve ruhsal durumundan derinden etkilenir (2). Klinik açıdan ağrı, hem bir belirti hem de başlı başına bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Akut ağrı, altta yatan patolojiye dikkat çeken

koruyucu bir işlev olabilirken, kronik ağrı ise bu uyarıcı işlevini yitirmiş ve bağımsız bir patolojik süreç hâline gelebilir (3).

Ağrı, patofizyolojik mekanizmasına, süresine ve kökenine göre farklı biçimlerde sınıflandırılır. Mekanizma açısından nosiseptif, nöropatik ve nosiplastik ağrı olmak üzere üç temel kategori tanımlanmaktadır (4). Nosiseptif ağrı, gerçek veya olası doku hasarına yanıt olarak nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar; iyi lokalize, künt veya zonklayıcı karakterdeki somatik alt tipi ile yaygın, kramp tarzındaki iç organ alt tipini kapsar (4,5). Nöropatik ağrı, duysal sinir sistemindeki hasar veya hastalık sonucunda gelişir; yanma, elektrik çarpması hissi, ağrı eşiğinin düşmesi ve aşırı

¹ Dr Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, sertas.eraslan@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6816-4154

4. Sonuç

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, ağrı tedavisinde onlarca yıldır önemli bir yere sahip olup günümüzde de en sık kullanılan ilaç gruplarından biri olmayı sürdürmektedir. Analjezik, antiinflatuar ve antipiretik etkileri sayesinde akut ve kronik ağrı yönetimi, kas-iskelet sistemi hastalıkları, postoperatif dönem ve çeşitli inflamatuvar durumlarda etkin biçimde kullanılmaktadır.

NSAİİ'lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuna dayanmakla birlikte, bu ilaç grubu farklı seçicilik profilleri, farmakokinetik özellikler ve advers etki örüntüleri göstermektedir. Non-selektif NSAİİ'ler güçlü antiinflatuar etkileri nedeniyle romatizmal hastalıklar ve akut ağrı tablolarında temel tedavi seçenekleri arasında yer alırken, selektif COX-2 inhibitörleri gastrointestinal riskin ön planda olduğu hastalarda önemli bir alternatif oluşturmaktadır. Bununla birlikte koksiblerin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmesi, tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

NSAİİ tedavisinde güvenli ve etkili kullanımın temelini, hastanın gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal risk profilinin dikkatli biçimde değerlendirilmesi oluşturmaktadır. En düşük etkili dozun en kısa süreyle kullanılması, uygun gastroprotektif önlemlerin alınması ve olası ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması advers etkilerin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Özellikle yaşlı hastalar, böbrek veya karaciğer yetmezliği bulunan bireyler, kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar ve polifarmasi bulunan hastalar yakın izlem gerektiren grupları oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, NSAİİ seçimi standart bir yaklaşımla değil; ilacın farmakolojik özellikleri, hastanın bireysel risk faktörleri ve klinik gereksinimleri birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır. Multimodal ağrı yönetimi anlayışı içerisinde NSAİİ'lerin

akılcı ve bireyselleştirilmiş kullanımı, tedavi etkinliğini artırırken önlenebilir advers etkilerin azaltılmasına da katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
2. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643.
3. Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27.
5. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3742–4.
6. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–5.
7. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382–6.
8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333.
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
10. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121–32.
11. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
12. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2226–35.
13. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048–56.
14. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*. 1998;47(Suppl 2):S78–87.
15. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*. 1990;21(12 Suppl):IV12–23.
16. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000.
17. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345(6):433–42.

18. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J*. 2001;15(12):2057–72.
19. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014;129(8):907–16.
20. Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
21. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809–17.
22. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47.
23. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–24.
24. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79.
25. Adams SS. Ibuprofen, the first member of the propionic acid group of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(4):317–23.
26. Todd PA, Clissold SP. Naproxen: a reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1990;40(1):91–137.
27. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715–31.
28. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995;22(3):820–7.
29. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312–20.
30. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use of piroxicam-containing medicines [Internet]. London: EMA; 2007 [cited 2026 May 17].
31. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520–8.
32. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. *JAMA*. 2000;284(10):1247–55.
33. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology*. 2007;46(3):496–507.
34. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther*. 2001;23(7):1018–31.
35. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*. 2013;116(5):1063–75.
36. van Eijkelenburg NKA, Wesselink E, Mulder RL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: an updated systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2591–605.
37. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011;183(15):1713–20.
38. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013;120(8):948–59.
39. US Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. FDA Drug Safety Communication. 2020.
40. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):824–9.
41. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S3.
42. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1159–72.
43. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–38.
44. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052–81.

EGZERSİZE BAĞLI GECİKMİŞ KAS AĞRISI



Muhammet YILMAZ¹
Halit HARMANCI²

1. Giriş

1.1. Konunun Tanımı ve Önemi

Egzersize bağlı gecikmiş kas ağrısı özellikle alışılmadık, yüksek yoğunluklu veya eksantrik yüklenmeler içeren egzersizlerden sonra ortaya çıkmaktadır (1,2). Etkisi egzersizi takiben saatler hatta günler sürebilmektedir (3).

Literatürde DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness) olarak bilinen bu fenomene neden olan birçok fizyolojik mekanizma (laktat etorisi, spazm teorisi, bağ dokusu hasarı teorisi gibi) (4), bulunsa da, teoriler arasından en çok egzersiz es-

nasında meydana gelen kas hasarı DOMS ile ilişkilendirilmiştir (5).

Egzersize bağlı kas hasarı ile karakterize olan bu ağrı türü, hem egzersiz performansı üzerindeki etkisi hem de motivasyon kaybına neden olmasından ötürü, elit sporculardan sedanter bireylere kadar egzersizin sürdürülebilirliği açısından engel teşkil etmektedir (6,7).

1.2. Tarihsel Gelişim

DOMS'a dair kanıtlar 20. yüzyılın başlarında yapılan araştırmalara uzanmaktadır (8). İlk dönem çalışmalar, egzersiz esnasında meydana gelen

¹ Dr.Öğr.Üyesi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Pr. muhammeyilmaz@izu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0370-2959

² Prof. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD, halit.harmanci@dpu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7176-6607

12. DOMS ve Antrenman Planlaması

12.1. Mikro Döngü Planlaması

Haftalık programda, maksimal eksantrik yüklenme içeren seansın ardından 48 saat boyunca “aktif toparlanma” veya farklı kas gruplarına yönelik seanslar planlanmalıdır (59,70,71).

12.2. Yüklenme-Toparlanma Dengesi

Toparlanma kompleks bir kavramdır (72). Dinlenmek olduğu kadar, doğru beslenme ve fiziksel modalitelerin birleşimini içermektedir. 48-72 saatleri arası hala yüksek olan CK seviyeleri karşısında, yoğun yüklenmeye devam etmek rhabdomyoliz oluşumunu tetikler (73,74).

12.3. Periyodizasyon ile İlişkisi

DOMS müsabaka döneminde atletik performansı olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla, bu dönemde yeni hareketler veya maksimal eksantrik yüklenmeler programdan çıkarılması olası DOMS’un etkilerini minimize edecektir (13).

13. Sonuç ve Öneriler

DOMS, insan organizmasının alışılmamış fiziksel stres uyarılarına verdiği fizyolojik açıdan adaptif, ancak akut bir fonksiyon kısıtlan tepkisi olarak tanımlanmaktadır. Bu fenomenin patofizyolojik alt yapısında iskelet kası düzeyinde gelişen mekanik mikrotravma, intrasellüler kalsiyum homeostasisinin bozulması ve nörotrofik faktörlerin periferik nosiseptörler üzerindeki duyarlılaştırıcı etkileri belirleyici rol oynamaktadır. Etkin bir DOMS yönetimi için sporcu ve klinisyenlerin;

- kademeli ve progresif yüklenme ilkelerini benimsemesi,
- tekrarlanan yüklenme etkisinden sistematik biçimde yararlanması,

- protein ve antioksidan ağırlıklı beslenme stratejilerini uygulayıcı düzeyde içselleştirmesi
- soğuk uygulama ve masaj gibi kanıta dayalı toparlanma modalitelerini bütüncül bir protokol çerçevesinde entegre etmesi önerilmektedir.

Bu bağlamda, ağrı semptomatolojisinin varlığının her koşulda üstün adaptasyonun göstergesi olmadığı; aksine, bilimsel temelli yüklenme-toparlanma dengesinin uzun vadeli atletik performans ve sporcu sağlığının sürdürülebilirliği açısından belirleyici bir değişken teşkil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. da Silva, W., Machado, Á. S., Souza, M. A., Mello-Carpes, P. B. & Carpes, F. P. Effect of green tea extract supplementation on exercise-induced delayed onset muscle soreness and muscular damage. *Physiol. Behav.* 194, 77–82 (2018).
2. Torre, M. F. *et al.* Supplementation with vitamins C and E and exercise-induced delayed-onset muscle soreness: A systematic review. *Antioxidants* 10, 279 (2021).
3. Baumert, P., Lake, M. J., Stewart, C. E., Drust, B. & Erskine, R. M. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *Eur. J. Appl. Physiol.* 116, 1595–1625 (2016).
4. Nahon, R. L., Lopes, J. S. S. & de Magalhães Neto, A. M. Physical therapy interventions for the treatment of delayed onset muscle soreness (DOMS): Systematic review and meta-analysis. *Phys. Ther. Sport* 52, 1–12 (2021).
5. Mizumura, K. & Taguchi, T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J. Physiol. Sci.* 66, 43–52 (2016).
6. Kenney, W. L., Wilmore, J. H. & Costill, D. L. *Spor ve Egzersiz Fizyolojisi*. (Spor Yayınevi ve Kitapevi, Ankara, 2021. p. 143).
7. Meamarbashi, A. Herbs and natural supplements in the prevention and treatment of delayed-onset muscle soreness. *Avicenna J. Phytomedicine* 7, 16 (2017).
8. Şentürk, G. & Göbel, P. Sporcularda egzersiz sonrası gecikmiş kas ağrısı (doms) ve beslenme müdahaleleri. *Spor Ve Performans Araştırmaları Derg.* 13, 101–115 (2022).
9. Qiao, Y., Kan, J., Xu, S., Li, L. & Zeng, C. Effect of acupuncture and moxibustion, cupping, and medicated thread moxibustion on biomechanical responses in sports injuries. *Mol. Cell. Biomech.* 22, (2025).
10. Hotfiel, T. *et al.* Advances in Delayed-Onset Muscle Soreness (Doms): Part I: Pathogenesis and Diagnostics. *Sportverletz. · Sportschaden* 32, 243–250 (2018).

11. O'Connor, R. *et al.* Effects of various recovery modalities on lactate clearance and subsequent exercise performance. *Int J Res Exerc Physiol* 16, 26–37 (2020).
12. Di Lorenzo, L. *et al.* Advances in Non-Pharmacological Strategies for DOMS: A Scoping and Critical Review of Recent Evidence. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 10, 452 (2025).
13. Cheung, K., Hume, P. A. & Maxwell, L. Delayed Onset Muscle Soreness Treatment Strategies and Performance Factors. 33 (2), 145–164. *Sports Med.* <https://doi.org/10.2165/00007256-200333020-00005> (2003).
14. Yılmaz, M. Sporcularda L-Karnitin takviyesinin yüksek şiddetli aralıklı egzersiz sonrası kas hasarı ve gecikmiş kas ağrısı (GKA) üzerine etkisinin incelenmesi. (Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, 2025. p.29-35). doi:<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.33589.95202>.
15. Lewis, P. B., Ruby, D. & Bush-Joseph, C. A. Muscle soreness and delayed-onset muscle soreness. *Clin. Sports Med.* 31, 255–262 (2012).
16. Khaitin, V. *et al.* Markers of muscle damage and strength performance in professional football (soccer) players during the competitive period. *Ann. Transl. Med.* 9, 113 (2021).
17. Soares, J. M., Mota, P., Duarte, J. A. & Appell, H. J. Children are less susceptible to exercise-induced muscle damage than adults: a preliminary investigation. *Pediatr. Exerc. Sci.* 8, 361–367 (1996).
18. Li, D. C. W., Rudloff, S., Langer, H. T., Norman, K. & Herpich, C. Age-associated differences in recovery from exercise-induced muscle damage. *Cells* 13, 255 (2024).
19. Dannecker, E. A. *et al.* Sex differences in exercise-induced muscle pain and muscle damage. *J. Pain* 13, 1242–1249 (2012).
20. Flores, D. F. *et al.* Dissociated time course of recovery between genders after resistance exercise. *J. Strength Cond. Res.* 25, 3039–3044 (2011).
21. Sudhakar, S. & Naiya, A. Biochemical markers an indirect method for evaluating delayed onset muscle soreness among recreational athletes. *Int J Biol Med Res* 3, 1624–1626 (2012).
22. Burnett, D., Smith, K., Smeltzer, C., Young, K. & Burns, S. Perceived muscle soreness in recreational female runners. *Int. J. Exerc. Sci.* 3, 108 (2010).
23. But, M. Z. I. *et al.* Prevalence And Coping Practices Of Delayed-Onset Muscle Soreness (DOMS) Among Resistance Trainers. *Pak. J. Med. Cardiol. Rev.* 4, 1530–1536 (2025).
24. Wilke, J. & Behringer, M. Is “delayed onset muscle soreness” a false friend? The potential implication of the fascial connective tissue in post-exercise discomfort. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 9482 (2021).
25. Yılmaz, M., Harmancı, H., Özyiğit, F. & Atakan, M. M. Dose-Dependent Effects of Astaxanthin on Exercise-Induced Muscle Damage in Exercising Males. *J. Hum. Kinet.* 101, 103–117 (2026).
26. Murase, S. *et al.* Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). *J. Neurosci.* 30, 3752–3761 (2010).
27. Holchin, J. A Closer Look at Muscle Breakdown: An Overview of the Causes, Complications, and Diagnostics of Rhabdomyolysis. <https://digitalcommons.liberty.edu/honors/977/> (2020).
28. Cooke, M. The effects of nutritional supplementation on regeneration of muscle function after damage. (Victoria University, 2008).
29. Bulut, S. & Süleyman, H. Relationship between oxidative stress and cellular adenosine triphosphate levels. *Recent Trends Pharmacol.* 2, 79–82 (2024).
30. Gasimova, A., Mammadov, R., Atlı, B. & Alper, M. Determination of radical scavenging activity, secondary metabolite amount, and toxicity of *Onopordum bracteatum* extracts. *Sigma J. Eng. Nat. Sci.* 42, 1612–1620 (2024).
31. Phaniendra, A., Jestadi, D. B. & Periyasamy, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J. Clin. Biochem.* 30, 11–26 (2015).
32. Jakubczyk, K. *et al.* Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 48, 124–127 (2020).
33. Sinha, N. & Kumar Dabla, P. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr. Hypertens. Rev.* 11, 132–142 (2015).
34. Wang, F., Wang, X., Liu, Y. & Zhang, Z. Effects of exercise-induced ROS on the pathophysiological functions of skeletal muscle. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021, 1–5 (2021).
35. Ota, H. *et al.* TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. *PloS One* 8, e65751 (2013).
36. Contró, V., Pieretta Mancuso, E. & Proia, P. Delayed onset muscle soreness (DOMS) management: present state of the art. <https://www.wbc.poznan.pl/publication/491044> (2016).
37. Kommers, M. J., da Silva Duarte, J. D. R., Fett, W. C. R., da Silva Rocha, L. C. & Fett, C. A. Comparison of four methods in recovery delayed onset muscle soreness. *J. Hum. Sport Exerc.* 19, 1151–1159 (2024).
38. McQuilliam, S. J., Clark, D. R., Erskine, R. M. & Brownlee, T. E. Effect of high-intensity vs. moderate-intensity resistance training on strength, power, and muscle soreness in male academy soccer players. *J. Strength Cond. Res.* 37, 1250–1258 (2023).
39. Salem, A. *et al.* Attenuating Muscle Damage Biomarkers and Muscle Soreness After an Exercise-Induced Muscle Damage with Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation: A Systematic Review and Meta-analysis with Meta-regression. *Sports Med. - Open* 10, 42 (2024).
40. Vasconcelos, S. D. E. & Salla, R. F. Resistance exercise, muscle damage and inflammatory response “what doesn’t kill you makes you stronger”. *MOJ Sports Med* 2, 65–67 (2018).
41. Bridgeman, L. A., McGuigan, M. R. & Gill, N. D. Eccentric exercise, exercise induced muscle damage and the repeated bout effect: a brief review. *J. Aust. Strength Cond.* 23, (2015).

42. Stožer, A., Vodopivec, P. & Bombek, L. K. Pathophysiology of exercise-induced muscle damage and its structural, functional, metabolic, and clinical consequences. *Physiol. Res.* 69, 565 (2020).
43. Engels, R. J. *The Effect of Delayed Onset Muscle Soreness on Jumping Mechanics and Performance*. (South Dakota State University, 2017).
44. e Silva, A. de S. *et al.* Impact of ACTN3 R577X Polymorphism on Muscle Damage Susceptibility Following Aerobic or Strength Exercises: A Systematic Review. *Int. J. Prev. Med.* 16, 32 (2025).
45. Hubal, M. J. *et al.* CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *J. Appl. Physiol.* 108, 1651–1658 (2010).
46. Schroeter, S. *et al.* Update: Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS)—muscle biomechanics, pathophysiology and therapeutic approaches. *Dtsch. Z. Sportmed.* 75, 189–194 (2024).
47. Pearcey, G. E. *et al.* Foam rolling for delayed-onset muscle soreness and recovery of dynamic performance measures. *J. Athl. Train.* 50, 5–13 (2015).
48. Tokuda, N. *et al.* The contralateral repeated bout effect is not caused by adaptations in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 139, 605–615 (2025).
49. Karabey, T. & Özveren, H. Ağrı yönetiminin köşe taşı: ağrı değerlendirmesi ve hemşirelik. *TOGÜ Sağlık Bilim. Derg.* 5, 91–111 (2025).
50. Shroff, R. Mc gill pain questionnaire: A Cross-Cultural adaptation study in chronic neck pain. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-231141> (2023).
51. Stemmerik, M. G. *et al.* Biological biomarkers in muscle diseases relevant for follow-up and evaluation of treatment. *Brain* 148, 363–375 (2025).
52. Callegari, G. A. *et al.* Creatine kinase and lactate dehydrogenase responses after different resistance and aerobic exercise protocols. *J. Hum. Kinet.* 58, 65 (2017).
53. Kenney, W. L., Wilmore, J. H. & Costill, D. L. *Physiology of Sport and Exercise*. (Human kinetics, 2022).
54. Nosaka, K. & Aoki, M. S. Repeated bout effect: research update and future perspective. *Braz. J. Biomotricity* 5, 5–15 (2011).
55. Ateş, O., Çiftçi, E. & Karlık, E. Kas Hipertrofinine Güncel Bakış: Sarkomerojeniz. *Eurasian J. Sport Sci. Educ.* 3, 156–168 (2021).
56. Chen, C.-H., Chen, T. C., Jan, M.-H. & Lin, J.-J. Acute effects of static active or dynamic active stretching on eccentric-exercise-induced hamstring muscle damage. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 10, 346–352 (2015).
57. Lagunilla, C., Noga, C., Noga, J. & Pocaan, J. Differences and Relationships in Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS) and Muscle Strength between Dynamic Warm-Up Alone and Dynamic Warm-Up with Static Stretching among Untrained Female University Agriculture Students. <https://philarchive.org/rec/lagdar-2> (2025).
58. Niwa, Y. *et al.* Effects of Exercise-Induced Hypoalgesia at Different Aerobic Exercise Intensities in Healthy Young Adults. *J. Pain Res. Volume 15*, 3615–3624 (2022).
59. Raeder, C. *et al.* Effects of active recovery on muscle function following high-intensity training sessions in elite Olympic weightlifters. *Adv Skelet Muscle Funct Assess* 1, 3–12 (2017).
60. Budak, H. Egzersiz Sonrası Gerçekleştirilen Güncel Fiziksel Toparlanma Yöntemleri ve Performans: Literatür Taraması. *Kilis 7 Aralık Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilim. Derg.* 7, 80–96 (2023).
61. Ferreira, R. M., Martins, P. N. & Goncalves, R. S. Effects of self-myofascial release instruments on performance and recovery: an umbrella review. *Int. J. Exerc. Sci.* 15, 861 (2022).
62. Gholami, M. The effect of massage on the exhausted aerobic Exercise-Induced muscle damage indicators in healthy young men. *J. Health Rep. Technol.* 9, (2023).
63. Kurt, C. & Kafkas, M. E. Foam roller’la uygulanan myofasyal gevşetme egzersizlerinin toparlanma amaçlı kullanımı. *İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilim. Derg.* 5, 25–38 (2018).
64. Markus, I., Constantini, K., Hoffman, J. R., Bartolomei, S. & Gepner, Y. Exercise-induced muscle damage: mechanism, assessment and nutritional factors to accelerate recovery. *Eur. J. Appl. Physiol.* 121, 969–992 (2021).
65. Fernandes, J. F. *et al.* Youths are less susceptible to exercise-induced muscle damage than adults: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr. Exerc. Sci.* 36, 123–134 (2023).
66. Su, Z. & Xiang, L. Exercise, circadian rhythms, and muscle regeneration: a path to healthy aging. *Front. Neurosci.* 19, 1633835 (2025).
67. Devantier-Thomas, B., Deakin, G. B., Crowther, F., Schumann, M. & Doma, K. The repeated bout effect of traditional resistance training on cycling efficiency and performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 124, 2005–2017 (2024).
68. Bompá, T. O., Di Pasquale, M. & Cornacchia, L. *Serious Strength Training*. (Human kinetics, 2012. p. 37-38).
69. Zhao, Y.-C. Dual roles of mTOR in skeletal muscle adaptation: coordinating hypertrophic and mitochondrial biogenesis pathways for exercise-induced chronic disease management. *Front. Med.* 12, 1635219 (2025).
70. Brigatto, F. A. *et al.* Does split-body resistance training routine performed two versus three days per week induce distinct strength and morphological adaptations in resistance-trained men? A randomized longitudinal study. *Int. J. Strength Cond.* 2, (2022).
71. Smith, L. L. *et al.* The impact of a repeated bout of eccentric exercise on muscular strength, muscle soreness and creatine kinase. *Br. J. Sports Med.* 28, 267–271 (1994).
72. Giechaskiel, B. Recovery and adaptation after weight training sessions with different number of sets to failure. *Am. J. Sports Sci. Med.* 6, 89–98 (2018).
73. Kang, M.-S., Kim, J. & Lee, J. Effect of different muscle contraction interventions using an isokinetic dynamometer on muscle recovery following muscle injury. *J. Exerc. Rehabil.* 14, 1080 (2018).
74. Sonkodi, B. Delayed onset muscle soreness (DOMS): the repeated bout effect and chemotherapy-induced axonopathy may help explain the dying-back mechanism in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Brain Sci.* 11, 108 (2021).

ARTRİT VE ARTRİTİN İMMÜNOLOJİK TANISINDA OTOANTİKORLAR



Alev ÇETİN DURAN¹

İmmüntolerans

İmmün sistemin, adaptif bağışıklığın bir bileşeni olan self-öz antijenlere yanısızlık durumuna *immünolojik tolerans* denir. Lenfosit olgunlaşma sürecinde self antijenlere yanıt veren otoreaktif lenfositler etkisiz hale getirilir. Temel rolü T hücreler oynasa da B lenfositler de toleransa katılır. Timusta T lenfositlerin self antijenlere karşı geliştirdiği toleransa *santral tolerans* denir ve *pozitif ve negatif klonal seçim* basamaklarını içerir. Timüs dışında kazanılan toleransa ise *periferik tolerans* denmektedir. Periferdeki otoreaktif lenfositlerin baskılanmasında periferik tolerans mekanizmaları son derece önemlidir. Periferde regülatör T hücreler (Treg) otoreaktif hücreleri baskılayarak

homeostazı sağlarlar. Toleransın temel mekanizmaları arasında, klonal delesyon, anergi, regülatör lenfositlerin inhibitör etkisi yer almaktadır. B hücrelerinde tolerans T hücrelerine göre daha az tamamlanmıştır, anergi, apoptoz ve reseptör düzenlemesi gibi basamaklar yer alır (1-3). Toleransın farklı nedenlerle bozulması otoimmün hastalıkların (OİH) gelişimine neden olmaktadır. OİH gelişimini etkileyen faktörler arasında; genetik faktörler, hormonal faktörler, çevresel faktörler, enfeksiyon etkenleri sayılabilir (1,2). Otoimmünite gelişimi için başlıca mekanizmalar aşağıdaki gibidir (1,2,4):

Moleküler benzeşme/taklit: Çeşitli bakteri ve virüsler, self antijenlerimize çok benzeyen ve çarpaz reaksiyon gelişimine neden olan, otoreaktif

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, alevctndrn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1681-8240

lecekte yapay zeka temelli sistemlerin kullanımının artması, hastalık yönetiminde önemli gelişmelere neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tolerans ve Otoimmün Hastalık, In: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Levinson W, Chin-Hong P, Joyce EA, Nussbaum J, Schwartz B. (Çeviri Ed. Berrin Esen, Burçin Şener), (16. Baskı), Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, sy: 578-587; 2022.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. (6th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Cellular and Molecular Immunology. (8th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
5. Irure-Ventura J, López-Hoyos M. The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):647. doi: 10.3390/diagnostics12030647.
6. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379.
7. Bossuyt X, Fieuws S. Detection of antinuclear antibodies: added value of solid phase assay? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(3):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204793.
8. Orme ME, Andalucia C, Sjolander S, et al. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay vs. indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018;32(4):521-534. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.005.
9. Bizzaro N. Can solid-phase assays replace immunofluorescence for ANA screening? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(3):e32. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214805.
10. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, et al. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(12):715-726. doi: 10.1038/s41584-020-00522-w.
11. Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, et al. European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) Working Group "Autoimmunity Testing," the European Autoimmune Standardization Initiative (EASI) and International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP). Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023;61(7):1167-1198. doi: 10.1515/cclm-2023-0209.
12. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, et al. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(6):911-913. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212599.
13. Stuhlmüller B, Schneider U, González-González JB, et al. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:438. doi: 10.3389/fneur.2019.00438.
14. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10(12):801-808. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.005.
15. Bossuyt X, Luyckx A. Antibodies to extractable nuclear antigens in antinuclear antibody-negative samples. *Clinical Chemistry*. 2005;51(12):2426-2427. doi: 10.1373/clinchem.2005.058552.
16. Mahler M, Kessenbrock K, Szymrka M, et al. International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2006;13(1):77-83. doi: 10.1128/CVI.13.1.77-83.2006.
17. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(2):R97. doi: 10.1186/ar3822.
18. Fritzler MJ, Choi MY, Mahler M. The Antinuclear Antibody Test in the Diagnosis of Antisynthetase Syndrome and Other Autoimmune Myopathies. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(3):444-445. doi: 10.3899/jrheum.
19. Damoiseaux J, Chan EK. Response to: 'The utility of the HEp-2000 antinuclear antibody substrate' by Lee et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):e68. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215610.
20. Lee AYS, Beroukas D, Roberts-Thomson PJ. Utility of the HEp-2000 antinuclear antibody substrate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):e67. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215519.
21. <https://www.anapatterns.org/> ((Erişim tarihi: 10.05.2026)).
22. von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunologic Research*. 2021;69(6):594-608. doi: 10.1007/s12026-021-09233-0.
23. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
24. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, et al. Reflecting on a decade of the international consensus on ANA patterns (ICAP): Accomplishments and challenges from the perspective of the 7th ICAP workshop. *Autoimmunity Reviews*. 2024;23(9):103608. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103608.
25. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College

- of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
26. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3S):S14-S17. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
 27. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859.
 28. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(7):980-1002. doi: 10.1111/ddg.14823.
 29. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098.
 30. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1212-1216. doi: 10.1093/rheumatology/keh671.
 31. Mehra S, Walker J, Patterson K, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(3):340-354. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011.
 32. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019;15(7):753-764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
 33. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7(8):588-593. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.010.
 34. Almaabdi K, Ahmad Z, Johnson SR. Advanced Autoantibody Testing in Systemic Sclerosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):851. doi: 10.3390/diagnostics13050851.
 35. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):87. doi: 10.1038/s41572-021-00325-7.
 36. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
 37. Gono T, Kuwana M. Current understanding and recent advances in myositis-specific and associated autoantibodies detected in patients with dermatomyositis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16(1):79-89. doi: 10.1080/1744666X.2019.1699059.
 38. Stuhlmüller B, Schneider U, González-González JB, et al. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:438. doi: 10.3389/fneur.2019.00438.
 39. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open. Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2019;4(Suppl 1):e000786. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000786.
 40. Mosca M, Tani C, Neri C, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmunity Reviews*. 2006;6(1):1-4. doi: 10.1016/j.autrev.2006.03.004.
 41. Fritzler MJ, Martinez-Prat L, Choi MY, et al. The Utilization of Autoantibodies in Approaches to Precision Health. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2682. doi: 10.3389/fimmu.2018.02682.
 42. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010;103(3):139-146. doi: 10.1093/qjmed/hcp165.
 43. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2019;59(1):2. doi: 10.1186/s42358-018-0042-8.
 44. Martin J, Petryayeva E, Khan WI. Autoantibodies in Common Connective Tissue Diseases: A Primer for Laboratory Professionals. *Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2022;7(1):114-136. doi: 10.1093/jalm/jfab131.

AĞRI ARAŞTIRMALARINDA ELDE EDİLEN İSTATİSTİKSEL BULGULAR: TÜRKİYE VE DÜNYA VERİLERİ

Özlem ARIK¹

Giriş

Ağrı, bireyin yalnızca fiziksel durumunu değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal işlevselliğini de etkileyen çok boyutlu bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), 2020 yılında güncellenen tanımıyla ağrıyı “gerçek ya da olası doku hasarıyla ilişkili ya da buna benzer biçimde tarif edilen, hoş olmayan bir duyuş ve duygusal deneyim” olarak tanımlamaktadır (1). Bu yönüyle ağrı, biyopsikososyal model çerçevesinde değerlendirilmesi gereken temel sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle kronik ağrı, bireysel yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra iş gücü kaybı, sağlık hizmeti kullanımında artış ve ekonomik yük gibi sonuçlar doğurarak

toplum sağlığı açısından da önemli etkiler oluşturmaktadır (2,3). Bu nedenle ağrı, günümüzde yalnızca klinik bir semptom olarak değil, aynı zamanda küresel hastalık yükü içinde anlamlı bir yere sahip halk sağlığı problemi olarak ele alınmaktadır (4).

Ağrı araştırmalarında elde edilen istatistiksel bulgular, bu çok boyutlu yapının anlaşılmasında temel bir rol oynamaktadır. Epidemiyolojik yaygınlığın belirlenmesi, risk faktörlerinin tanımlanması, klinik alt grupların karşılaştırılması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve sağlık politikalarının yönlendirilmesi bakımından istatistiksel analizler vazgeçilmez araçlardır. Özellikle Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease (GBD)) çalışmaları, ağrı ile ilişkili durumların küresel öl-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, ozlmarik88@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9427-3733

(9,13,14). Meta-analitik tahminler, Türkiye ile dünya verilerinin büyük ölçüde benzer dağılımlar sergilediğini göstermektedir.

Kadın cinsiyetinin daha yüksek kronik ağrı riski taşıdığı, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı ve sosyoekonomik dezavantajın ağrı yükünü artırdığı ulusal ve uluslararası çalışmalarda tutarlı biçimde ortaya konmaktadır. Bel ağrısı, hem dünyada hem de Türkiye’de en yaygın kronik ağrı türlerinden biri olarak öne çıkmakta; Türkiye’deki nispeten yüksek oranlar mesleki yük, ergonomik riskler ve başvuru örüntüleri ile ilişkili olabilir.

Ağrı epidemiyolojisine ilişkin çalışmaların en önemli sınırlılıklarından biri yüksek heterojenite düzeyidir. Çalışma tasarımlarındaki çeşitlilik ve ağrı tanımlarının standardize olmaması, birleşik prevalans tahminlerinin dikkatli yorumlanması gerektiirmektedir (9,11).

İstatistiksel değerlendirme yalnızca anlamlılık testleri ile sınırlandırılmamalıdır. Prevalans tahminleri, güven aralıkları, etki büyüklükleri ve heterojenite ölçütleri birlikte ele alındığında daha güçlü ve yorumlanabilir sonuçlara ulaşılabilir. Tablo 2-3 ve Şekil 1’deki orman grafiği, Türkiye ve küresel prevalans tahminlerinin büyük ölçüde örtüştüğünü, ancak güven aralıklarının genişliği nedeniyle belirli düzeyde belirsizliğin sürdüğünü ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, gelecekte yapılacak araştırmalarda daha büyük örneklemli, çok merkezli ve boylamsal tasarımların tercih edilmesi; standart ölçüm araçlarının kullanılması, ulusal veri tabanlarının geliştirilmesi ve meta-analitik sentezlerin daha titiz yöntemlerle yürütülmesi büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, ağrının gerçek toplum yükünün daha doğru biçimde belirlenmesine ve etkili sağlık politikalarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (8,9,14).

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, ve ark. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770. doi:10.1186/1471-2458-11-770
3. Phillips CJ. The cost and burden of chronic pain. *Reviews in Pain*. 2009;3(1):2-5. doi:10.1177/204946370900300102
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, ve ark. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
6. Treede RD, Rief W, Barke A, ve ark. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
7. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, ve ark. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(Suppl 11):S240-S252. doi:10.1002/acr.20543
8. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097. doi:10.1016/S0140-6736(21)00393-7
9. Fayaz A, Croft P, Langford RM, ve ark. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010364. doi:10.1136/bmjopen-2015-010364
10. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, ve ark. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(36):1001-1006. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2
11. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2): e273-e283. doi:10.1016/j.bja.2019.03.023
12. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, ve ark. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006;10(4):287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009



13. Erdine, S, Hamzaoglu, O, Özkan, Ö, ve ark. Türkiye’de erişkinlerin ağrı prevalansı. *Ağrı*. 2001;13(2):22-30.
14. Eti Aslan F, Çınar F. Prevalence of pain in adult population in Türkiye. *Ağrı*. 2023;35(2):83-95. doi:10.14744/agri.2022.26086
15. Hamzaoglu O, Özkan Ö, Erdine S ve ark. Prevalence of pain among adults in Turkey. *The Pain Clinic*. 2006;18(2):147-154. doi:10.1163/156856906776760489
16. Capkin E, Karkucak M, Cakırbay H, ve ark. The prevalence and risk factors of low back pain in the eastern Black Sea region of Turkey. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2015;28(4):783-789. doi:10.3233/BMR-150584
17. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması 2022. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu; 2023. [Online] <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747> [Erişim: Mayıs 2025]
18. Cinaroglu S. Risk factors associated with chronic low back pain: an analysis of Turkey health survey data. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2018;5(2):454-460. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20180219
19. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, ve ark. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain*. 2012;13(2):147-157. doi:10.1007/s10194-011-0414-5
20. Baykan B, Ertas M, Karlı N, ve ark. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):103. doi:10.1186/s10194-015-0589-2
21. Twisk JWR. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide*. Cambridge University Press; 2003.

PALYATİF BAKIMDA AĞRI YÖNETİMİ



Adem DURMAZI

Palyatif Bakım: Tanımı, Amacı ve Multidisipliner Ekibi

Palyatif Bakımın Tanımı

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarla karşı karşıya kalan bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan bütüncül bir sağlık hizmeti yaklaşımıdır. Bu bakım modeli, hastalığın neden olduğu ağrı ve diğer fiziksel semptomların yanı sıra psikolojik, sosyal ve ruhsal sorunların erken tanınması, değerlendirilmesi ve yönetilmesine odaklanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) palyatif bakımı; yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı sorunlarla karşılaşan hastaların ve

ailelerinin yaşam kalitesini, başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal problemlerin erken saptanması ve etkin biçimde tedavi edilmesi yoluyla artırmayı amaçlayan bir yaklaşım olarak tanımlamaktadır (1,2).

Palyatif bakım yalnızca yaşamın son dönemine yönelik bir bakım modeli değildir; hastalığın tanı konduğu erken dönemlerden itibaren uygulanabilen ve tedavi süreçleriyle birlikte yürütülebilen bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşımın temel felsefesi, hastalığı değil hastayı merkeze almak ve hastanın mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sürdürmesini sağlamaktır (3).

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, addurmaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5890-3622

Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimine Nonfarmakolojik Yaklaşım

Hastanın ağrıya toleransını artırmak, moral ve motivasyonunu desteklemek ve psikolojik iyilik hâlini güçlendirmek amacıyla, devam eden farmakolojik tedavilere ek olarak nonfarmakolojik yöntemlerden de yararlanılabilir (32). Akapunktur, müzik terapisi, yoga gibi yaklaşımların palyatif bakımda ağrı yönetiminde destek olduğu gözlenmiştir (7).

KAYNAKLAR

1. Cesur A. Pediatrik palyatif bakım hastalarının günlük yaşam aktiviteleri yönetiminde ailelerin ve hemşirelerin deneyimlerinin incelenmesi [yüksek lisans tezi]. İzmir: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2022.
2. World Health Organization. Palliative care. 18.03.2026 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> adresinden ulaşılmıştır.
3. Derin İM. Palyatif bakım tanımı, kapsamı, ekibi ve tarihçesi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology-Special Topics. 2017;10(3):231-235.
4. Artvin Devlet Hastanesi. Palyatif bakım. 16.03.2026 tarihinde <https://artvindh.saglik.gov.tr/TR-171088/palyatif-bakim.html> adresinden ulaşılmıştır.
5. Ergan M, Başkurt Z. Palyatif bakım alan kanser hastalarında ağrı fizyoterapisi. Acta Haematologica Oncologica Turcica. 2019;52(2):348-355. doi:10.5505/aot.2019.80557
6. Can H, Pamuk G, Bilyay Hİ, ve ark. Narcotic analgesic use of hospitalized patients with lung cancer in palliative care service. Family Practice and Palliative Care. 2017;1(3):61-64. doi:10.22391/920.287410
7. Ataman Kufacı A, Mumcu N. Palyatif bakımda ağrı yönetimi. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2022;9(2):28-36.
8. Menekli T, Doğan R, Şentürk S. Palyatif bakım hastalarında ağrı düzeyi ile genel konfor arasındaki ilişkinin incelenmesi. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2021;15(4):888-894. doi:10.21763/tjfm-pc.989985
9. Zincircioğlu Ç, Şenoğlu N, Köken İ, ve ark. Palyatif bakım hastalarında ağrı ve yönetimi. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Konular. 2016. Cilt, sayı ve sayfa bilgisi eksik; tamamlanmalı.
10. Altınar NN. Palyatif bakımda semptom yönetimi. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics. 2017;8(4):246-251.
11. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Palyatif bakım: Ağrı. 18.03.2026 tarihinde <https://palyatifbakim.org.tr/images/klavuzlar/AGRI.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
12. Bahşi R, Varlı M. Palyatif bakımdaki yaşlıda ağrının yönetimi. Türkiye Klinikleri Journal of Geriatrics-Special Topics. 2018;4(1):49-54.
13. General Medicine Guidelines. Pain control in palliative care. 14.05.2026 tarihinde <https://generalmedicine.bcgp.org.uk/page/Pain-control-in-palliative-care> adresinden ulaşılmıştır.
14. Can A. Kanser hastasında kanıta dayalı palyatif bakım. İstanbul: Konsensus Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
15. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain. 1975;1(3):277-299.
16. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, ve ark. The Edmonton Symptom Assessment System: A simple method for the assessment of palliative care patients. Journal of Palliative Care. 1991;7(2):6-9.
17. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, ve ark. The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. European Journal of Cancer. 1994;30A(9):1326-1336.
18. Krechel SW, Bildner J. CRIES: A new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. Paediatric Anaesthesia. 1995;5(1):53-61.
19. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, ve ark. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. Pediatric Nursing. 1997;23(3):293-297.
20. Wong DL, Baker CM. Pain in children: Comparison of assessment scales. Pediatric Nursing. 1988;14(1):9-17.
21. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia scale. Journal of the American Medical Directors Association. 2003;4(1):9-15.
22. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, ve ark. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. International Journal of Tissue Reactions. 1985;7(1):93-96.
23. Anekar AA, Hendrix JM, Casella M. WHO analgesic ladder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2026. 15.05.2026 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/> adresinden ulaşılmıştır.
24. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, ve ark. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
25. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
26. Mercadante S, Giarratano A, Caraceni A. Advances in cancer pain management: A review. Journal of Pain Research. 2015;8:153-165.
27. National Cancer Institute. Cancer Pain (PDQ®)—Patient Version. Updated February 13, 2024. 14.05.2026 tarihinde erişilmiştir. URL eksik/kesilmiş; tamamlanmalı.
28. General Medicine Guidelines. Pain control in palliative care. 15.05.2026 tarihinde <https://generalmedicine.bcgp.org.uk/page/Pain-control-in-palliative-care> adresinden ulaşılmıştır.

29. Gudın J, Fudin J, Nalamachu S. Buprenorphine in pain management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025. 15.05.2026 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/> adresinden ulaşılmıştır.
30. Greater Manchester and Eastern Cheshire Strategic Clinical Networks. Palliative Care Pain and Symptom Control Guidelines for Adults: For Staff Providing Generalist Palliative Care. 6th ed. NHS Greater Manchester; 2025. 26.05.2026 tarihinde <https://gmmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/2025/05/Palliative-Care-Pain-and-Symptom-Control-Guidelines-DIGITAL.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
31. Loveday BA, Sindt J. Ketamine protocol for palliative care in cancer patients with refractory pain. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2015;6(6):555-561.
32. Ankar-Yılbaş A, Çelebi N. Palyatif bakımda ağrı tedavisi ve sorunlar. *Journal of Anesthesia and Reanimation Specialists' Society*. 2014;22(3):124-134.

MEME KANSERİNDE POSTOPERATİF AĞRI VE YÖNETİMİ



Ali DURAN*

Meme kanseri, meme dokusunu oluşturan epitel hücrelerinin kontrolsüz ve anormal şekilde çoğalmasıyla karakterize, dünya genelinde kadın sağlığını tehdit eden en önemli malign tümörlerden biridir. Kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser türüdür ve dünya genelindeki toplam kanser yükünün çok önemli bir bölümünü oluşturduğu görülmektedir. Hastalığın erken evrelerde saptanması prognozu ve genel sağkalım oranlarını doğrudan etkilediğinden, epidemiyolojik verilerin takibi, semptomların doğru tanınması, tarama ve tanı algoritmalarının etkin şekilde işletilmesi klinik başarı için esastır. Güncel verilere bakıldığında yıllık yeni vaka sayısının artış eğiliminde olduğunu ve bu yükün özellikle erken tanı olanaklarına erişimin kısıtlı olduğu bölgelerde daha

agresif bir mortalite sergilediğini ortaya koymaktadır. Meme kanserinin en sık karşılaşılan klinik semptomu, memede veya aksiller bölgede ele gelen, genellikle ağrısız, sert ve düzensiz sınırlı kitlerdir. Bunun yanı sıra meme derisinde çekinti, portakal kabuğu görünümü, asimetri, meme başının çekilmesi ve özellikle tek taraflı, spontan, seröz veya kanlı meme başı akıntıları da klinik değerlendirmede şüphe uyandırması gereken önemli malignite kriterleri arasında yer alır (1- 3).

Meme kanserinde mortalitenin azaltılması, semptomlar ortaya çıkmadan önce yapılacak tarama programlarına bağlıdır. Ulusal tarama programları ve güncel klavuzlar, belirli bir yaşın üzerindeki kadınlarda semptom olmasa dahi belli aralıklarla dijital mamografi taramasını altın

* Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, g.cerrahad@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2567-5317

da girişimsel metodlar mevcuttur. İnterkostabral bloklar, torasik paravertebral bloklar, serratus anterior ve pektoralis blokları ultrasonografi eşliğinde ya da fizik muayene ile uygulanabilmektedir (35). Bunların dışında otolog yağ enjeksiyonları da ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (36).

Sonuç olarak ağrı meme kanseri tedavisi sonrasında çok sık görülmektedir. Erken tanı alma, tedavi seçeneklerindeki gelişme, ilaç endüstrisinde ve radyoterapi tekniklerindeki gelişme sayesinde hastalar uzun yaşam sürelerine sahip olmaktadır. Yaşam süresindeki olumlu yöndeki gelişmelere rağmen operasyon sonrasında ortaya çıkan ağrı, hastaneye gidişleri artırmakta, günlük aktiviteleri kısıtlamakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Genç yaş, ileri evre, aksillaya ve memeye yapılan girişimin büyüklüğü, obezite, ameliyat öncesi ağrı, ameliyattan sonraki kemoterapi ve radyoterapi, interkostabral sinir kesileri, erken postoperatif dönemde şiddetli ağrı gelişimi ve buna bağlı opioid kullanımı gibi kullanımlar risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Operasyon öncesinde hastalara psikolojik destek vermek ve operasyon sonrası olabilecek ağrı ile ilgili bilgilendirmenin de ağrı ve opioid gereksinimi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastalar operasyon öncesinde bilgilendirilmeli, operasyondan sonra da ağrı palyasyonu iyi yapılmalıdır. Sebebe yönelik multimodal basamak tedavisi en kabul edilen tedavi metodu olarak gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). *Cancer statistics*, 2024. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(1), 12-49.
2. Parums, D. V. (2026). Editorial: Recently identified global trends in cancer incidence and mortality and modifiable cancer risk factors. *Medical Science Monitor*, 32, e12962391.
3. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, et al. (2019). *Breast cancer*. Nature Reviews Disease Primers, 5(1), 66.
4. Loibl, S., André, F., Bachelot, T. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159-182.
5. Al Ameri M.,& Shanbhag,N.M. (2023). Developing and implementing postoperative pain management guidelines for breast cancer surgery:A leadership perspective. *Cureus*, 15(12), e50951.
6. Tazeza Ilala, T., Teku Ayano, G., Ahmed Kedir, Y., & et al. (2023). Evidence-based guideline on the prevention and management of perioperative pain for breast cancer peoples in a low-resource setting: A systematic review article. *Anesthesiology Research and Practice*, 2023, 1-14.
7. Schug, S.A., Lavand'homme, P., Barke, A., et al. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160(1), 45-52.
8. Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*, 367(9522), 1618-1625.
9. Fabro, E. A. N., Bergmann, A., e Silva, B. D. A., et al. (2012). Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *The Breast*, 21(3), 321-325.
10. Schug, S. A., & Bruce, J. (2018). Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Schmerz* (Berlin, Germany), 32(6), 471-476.
11. Fecho, K., Miller, N. R., Merritt, S. A., et al. (2009). Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain medicine*, 10(4), 708-715.
12. Gärtner, R., Jensen, M.B., Nielsen, J. et al (2009). Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *Java*, 302(18), 1985-1992.
13. Hinrichs-Rocker, A., Schulz, K., Järvinen, I., et al. (2009). Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP)—a systematic review. *European journal of pain*, 13(7), 719-730
14. Löbner, M., Lupp, M., Matschinger, H., et al. (2012). The course of depression and anxiety in patients undergoing disc surgery: a longitudinal observational study. *Journal of psychosomatic research*, 72(3), 185-194.
15. Pereira, S., Fontes, F., Sonin, T., et al. (2017). Neuropathic pain after breast cancer treatment: characterization and risk factors. *Journal of pain and symptom management*, 54(6), 877-888.
16. Kokosis, G., Chopra, K., Darrach, H., et al. (2019). Re-visiting post-breast surgery pain syndrome: risk factors, peripheral nerve associations and clinical implications. *Gland Surgery*, 8(4), 407.
17. Chappell, A. G., Bai, J., Yuksel, S., & Ellis, M. F. (2020). Post-mastectomy pain syndrome: defining perioperative etiologies to guide new methods of prevention for plastic surgeons. *World Journal of Plastic Surgery*, 9(3), 247.
18. Vadivelu, N., Schreck, M., Lopez, J., et al. (2008). Article commentary: pain after mastectomy and breast reconstruction. *The American Surgeon*, 74(4), 285-296.
19. Yang, A., Nadav, D., Legler, A., et al. (2021). An interventional pain algorithm for the treatment of postmastectomy pain syndrome: a single-center retrospective review. *Pain Medicine*, 22(3), 677-686.
20. Neumeister, M. W., & Winters, J. N. (2020). Neuro-*ma. Clinics in plastic surgery*, 47(2), 279-283.

21. AlSharif, S., Ferré, R., Omeroglu, A., et al. (2016). Imaging features associated with posttraumatic breast neuromas. *American Journal of Roentgenology*, 206(3), 660-665.
22. Causeret, A., Lapègue, F., Bruneau, B., et al. (2019). Painful traumatic neuromas in subcutaneous fat: visibility and morphologic features with ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(9), 2457-2467.
23. Lisa, A. V. E., Murolo, M., Maione, L., et al. (2020). Autologous fat grafting efficacy in treating PostMastectomy pain syndrome: a prospective multicenter trial of two Senonetwork Italia breast centers. *The breast journal*, 26(9), 1652-1658.
24. O'Brien, A. L., Kraft, C. T., Valerio, I. L., et al. (2020). Targeted muscle reinnervation following breast surgery: a novel technique. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open*, 8(4), e2782.
25. Hart, S. E., & Brown, D. L. (2021). Dermatosensory peripheral nerve interfaces: prevention of pain recurrence following sensory neurectomy. *Hand Clinics*, 37(3), 383-389.
26. Markopoulos, C. J., Spyropoulou, A. C., Zervas, I. M., et al. (2010). Phantom breast syndrome: The effect of in situ breast carcinoma. *Psychiatry research*, 179(3), 333-337.
27. Dijkstra, P. U., Rietman, J. S., & Geertzen, J. H. (2007). Phantom breast sensations and phantom breast pain: a 2-year prospective study and a methodological analysis of literature. *European journal of pain*, 11(1), 99-108.
28. Hsu, C., & Sliwa, J. A. (2004). Phantom breast pain as a source of functional loss. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 83(8), 659-662.
29. Stubblefield, M. D., & Keole, N. (2014). Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer. *The Journal of Injury, Function and Rehabilitation*, 6(2), 170-183.
30. De Groef, A., Van Kampen, M., Dieltjens, E., et al. (2015). Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(6), 1140-1153.
31. Harris, S. R., Schmitz, K. H., Campbell, K. L., et al. (2012). Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer*, 118(S8), 2312-2324.
32. Chiesa, A., & Serretti, A. (2011). Mindfulness-based interventions for chronic pain: a systematic review of the evidence. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine: Paradigm, Practice, and Policy Advancing Integrative Health*, 17(1), 83-93.
33. de C Williams, A. C., Fisher, E., Hearn, L., et al. (2020). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (8).
34. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.
35. Khemka, R., Chakraborty, A., Ahmed, R., et al. (2016). Ultrasound-guided serratus anterior plane block in breast reconstruction surgery. *Anesthesia & Analgesia Practice*, 6(9), 280-282.
36. Caviggioli, F., Maione, L., Klinger, F., Lisa, A., & Klinger, M. (2016). Autologous fat grafting reduces pain in irradiated breast: a review of our experience. *Stem cells international*, 2016(1), 2527349.

EGZERSİZİN YAŞLI YETİŞKİNLERDE OMUZ VE SIRT KAS AĞRILARI ÜZERİNE ETKİLERİ



Cemal POLAT*

Giriş

Sırt, boyun ve ekstremitelerdeki kas-iskelet ağrı semptomları, sık görülen öznel sağlık şikayetleridir (1-3) ve sağlık harcamaları ve iş günü kayıpları açısından yüksek sosyo-ekonomik sonuçlara sahiptir (4). Özellikle ofis çalışanları arasında, boyun ağrısı ve sırt ağrısı en yaygın kas-iskelet şikayetidir (5) ve fare kullanımı, boyun ve sağ omuzda orta ila şiddetli ağrı riskinin artmasıyla ilişkilidir (6), ancak vücudun diğer bölgelerinde de ağrı semptomları bildirilmiştir (7). Kas-iskelet ağrısının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ağrının, en küçük kas motor ünitelerinin sürekli aşırı yüklenmesiyle ilişkili olduğu ve homeostatik bozukluklara ve nihayetinde hasara ve ağrıya neden olduğu görülmektedir (8, 9).

65 yaş ve üstü kişilerin yaklaşık %60'ı kronik ağrıdan muzdariptir (10). Geriatrik popülasyondaki ağrının değerlendirilmesi ve tedavisi, çeşitli nedenlerden dolayı özellikle zordur. Birçok yaşlı hasta, ağrının yaşlanmanın kaçınılmaz ve tedavi edilemez bir sonucu olduğunu varsayar ve bu nedenle uygun tedaviye başvurmadan kaçınır (11). Yaşlı popülasyonda kronik ağrının yaygın nedenleri arasında osteoartrit, spondiloz, miyofasiyal ağrı, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji sayılabilir (12).

Yaşlanma ve güçsüzlüğün, kronik ağrı gelişme olasılığını artırdığı (13) kas-iskelet sistemi ağrıları %40 düzeyde seyrettiği, yaşlı yetişkinlerde boyun, omuz ve üst sırt bölgesi kas ağrılarının kendini iyi hissetme halini olumsuz etkilediği rapor edilmiştir.

* Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD, cpolat@eskisehir.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5946-5297

KAYNAKÇA

1. Ferrari, R and Russell, AS. Regional musculoskeletal conditions: Neck pain. Best Practice Research Clinical Rheumatology. 2003; 17: 57–70.
2. Ihlebaek, C, Brage, S, and Eriksen, HR. Health complaints and sickness absence in Norway, 1996–2003. Occupational Medicine (Lond).2007; 57: 43–49.
3. Sjogren, P, Ekholm, O, Peuckmann, V, and Gronbaek, M. Epidemiology of chronic pain in Denmark: An update. European Journal Pain.2009; 13: 287–292.
4. Henderson, M, Glozier, N, and Holland, EK. Long term sickness absence. BMJ.2005; 330: 802–803.
5. Zejda, JE, Bugajska, J, Kowalska, M et al. Upper extremities, neck and back symptoms in office employees working at computer stations. Med Press. 2009;60: 359–367.
6. Brandt, LP, Andersen, JH, Lassen et al. Neck and shoulder symptoms and disorders among Danish computer workers. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health.2004; 30: 399–409.
7. Juul-Kristensen, B, Kadefors, R, Hansen, K et al. Clinical signs and physical function in neck and upper extremities among elderly female computer users: The New study. European Journal of Applied Physiology. 2006; 96: 136–145.
8. Sjogaard, G, Lundberg, U, and Kadefors, R. The role of muscle activity and mental load in the development of pain and degenerative processes at the muscle cell level during computer work. European Journal of Applied Physiology. 2000; 83: 99–105.
9. Pedersen, M. T., Andersen, L. L., Jørgensen, M. B. et al. Effect of specific resistance training on musculoskeletal pain symptoms: dose-response relationship. *The Journal of Strength & Conditioning Research*,2013; 27(1): 229–235.
10. Centers for Disease Control and Prevention. The State of Aging and Health in America. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2013.
11. Marcum ZA, Duncan NA, Makris UE. Pharmacotherapies in geriatric chronic pain management. Clinical Geriatric Medicine. 2016; 32: 705–724. doi:10.1016/j.cger.2016.06.007.
12. Dagnino APA, Campos MM. Chronic pain in the elderly: mechanisms and perspectives. Frontiers in Human Neuroscience. 2022; 16:736688. doi:10.3389/fn-hum.2022.736688.
13. Molton I, Cook KF, Smith AE, et al. Prevalence and impact of pain in adults aging with a physical disability: comparison to a US general population sample. Clinical Journal Pain. 2014;30(4):307–315. doi:10.1097/AJP.0b013e31829e9bca
14. Ma "akela " M, Helio " vaara M, Sievers K, Impivaara O et al. Prevalence, determinants and consequences of chronic neck pain in Finland. American Journal of Epidemiology. 1991;134:1356–67.
15. Co " te ´ P, Cassidy JD, Carroll L. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of neck pain and related disability in Saskatchewan adults. Spine 1998;23(15):1689–98.
16. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class and pain localization. Clinical Journal Pain 1993; 9: 174–82.
17. Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. Pain 1989; 37:215–222.
18. Nachemson A, Waddell G, Norlund AL. Epidemiology of neck and low back pain. In: Nachemson A, Jonsson E, editors. Neck and back pain: the scientific evidence of causes, diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000:165–88.
19. Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck pain in the general population. Spine 2013;19(12):1307–9.
20. Vogt, M. T., Simonsick, E. M., Harris, T. B. et al. Neck and shoulder pain in 70-to 79-year-old men and women: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *The Spine Journal*. 2003; 3(6), 435–441.
21. Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. Osteoarthritis. Lancet. 2019; 1745-1759.
22. Cleveland Clinic. (2026, January 21). *Common causes of upper back pain (Thoracic pain)*. <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/22866-upper-back-pain>
23. Marley, J., Tully, M. A., Porter-Armstrong, A. et al. The effectiveness of interventions aimed at increasing physical activity in adults with persistent musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1), 482.
24. Lewis JS, Wright C, Green A: Subacromial impingement syndrome: The effect of changing posture on shoulder range of movement. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 2005, 35: 72–87. [Medline]
25. Cools AM, Witvrouw EE, Danneels LA, et al.: Does taping influence electromyographic muscle activity in the scapular rotators in healthy shoulders? Man Therapy, 2002, 7: 154–162. [Medline] [CrossRef]
26. Choi, S. H., Lee, B. H., & Chung, E. The effects of stability exercises on shoulder pain and function of middle-aged women. *Journal of Physical Therapy Science*.2013; 25(2): 155-158.
27. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. *Clinically oriented anatomy* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.2014.
28. Neumann, D. A. *Kinesiology of the musculoskeletal system: Foundations for rehabilitation* (3rd ed.). Elsevier.2017.
29. Snell, R. S. *Clinical anatomy by regions* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.2012.
30. Standring, S. (Ed.). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). Elsevier Health Sciences. 2016.
31. Davis, D. L. Shoulder dysfunction and mobility limitation in aging. *Advances in geriatric medicine and research*. 2023; 5(3): e230008.
32. Zuckerman, J. D., & Shapiro, I. Geriatric shoulder pain: Common causes and their management. *Geriatrics*.1987; 42(9): 43-48, 51-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3623109/>

33. Taştan, Ö. A., & Doğançlı, Ö. I. Bölüm 3.2 Sırt Kasları (Musculi Dorsi). *Lokomotor Sistem Anatomisi*, 74.2017.
34. Jarvik JG, Comstock BA, Heagerty PJ. et al. Back pain in seniors: the Back pain Outcomes using Longitudinal Data (BOLD) cohort baseline data. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:134. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clinical Geriatrics Medicine*. 2010;26(3):371–86. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Imagama S, Ito Z, Wakao N. et al. Influence of spinal sagittal alignment, body balance, muscle strength, and physical ability on falling of middle-aged and elderly males. *European Spine Journal*. 2013;22(6):1346–53. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Ferrell BA. Pain management in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991; 39: 64–73.
38. American Geriatrics Society. The management of chronic pain in older persons: AGS Panel on chronic pain in older persons. *Journal of American Geriatric Society*. 1998; 4: 635–651.
39. Chung JWY & Wong TKS. Prevalence of pain in a community population. *Pain Medicine*. 2007; 8: 235–242.
40. Bishop MD, Meuleman J, Robinson M & Light KE. Influence of pain and depression on fear of falling, mobility and balance in older male veterans. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2007;44: 675–684.
41. Thomas E, Peat G, Harris H, Wilkie R & Croft PR. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). *Pain*. 2004; 110: 361–368.
42. Rose, V. L. Guidelines from the American Geriatric Society target management of chronic pain in older persons. *American family physician*. 1998; 58(5): 1213-1215.
43. De Carvalho Bastone A & Filho WJ. Effect of an exercise program on functional performance of institutionalized elderly. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2004; 41: 659–668.
44. Callahan LH. Physical activity programs for chronic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2009; 21: 177–182.
45. Page, P. Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *International Journal of Sports Physical Therapy*. 2012; 7(1): 109-119.
46. Rosenberg, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clinics in geriatric medicine*. 2011; 27(3): 337-339.
47. Ernstzen, D. V., Louw, Q. A., & Hillier, S. L. Clinical practice guidelines for the management of chronic musculoskeletal pain in primary healthcare: a systematic review. *Implementation Science*. 2017; 12(1): 1.
48. Liu-Ambrose, T., Davis, J. C., Best, J. R. et al. Effect of a home-based exercise program on subsequent falls among community-dwelling high-risk older adults after a fall: a randomized clinical trial. *Jama*. 2019; 321(21). 2092-2100.
49. Kuhn, J. E. Exercise in the treatment of rotator cuff impingement: a systematic review and a synthesized evidence-based rehabilitation protocol. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2009; 18(1): 138-160.
50. Biolo, G, Maggi, SP, Williams, BD, Tipton, KD, and Wolfe, RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *American Journal Physiology*. 1995; 268: E514–E520.
51. Hagg, GM. Human muscle fibre abnormalities related to occupational load. *European Journal of Applied Physiology*. 2000; 83: 159–165.
52. Andersen, LL, Kjaer, M, Sogaard, K, Hansen, L, Kryger, AI, and Sjogaard, G. Effect of two contrasting types of physical exercise on chronic neck muscle pain. *Arthritis Rheumatology*. 2008; 59: 84–91.
53. McArdle, WD, Katch, FI, and Katch, VL. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition, and Human Performance*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
54. Kolber MJ, Beekhuizen KS, Cheng MS, Hellman MA. Shoulder injuries attributed to resistance training: a brief review. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2010; 24:1696–1704.
55. Phadke V, Camargo PR, Ludewig PM. Scapular and rotator cuff muscle activity during arm elevation: a review of normal function and alterations with shoulder impingement. *Revista Brasileira Fisioter*. 2009; 13,1–9.
56. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine Science Sports Exercises*. 2009; 41: 687–708.
57. Denham-Jones, L. A Comparison of the Effects of Yoga and Pilates for Pain, Physical Function, and Quality of Life in Adults over 50 Years. Ph.D. Thesis, University of Salford (United Kingdom), Salford, UK, 2024.
58. Öztürk, F. Pilates Method as a Kind of Mind Body Practice: Women Practitioners' Opinions on Their Physical and Psychological Wellbeing. Ph.D. Thesis, Middle East Technical University, Ankara, Turkey, 2019.
59. Barker, A.L.; Bird, M.L.; Talevski, J. Effect of Pilates Exercise for Improving Balance in Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015; 96: 715–723.
60. Pinto-Carral, A.; Molina, A.J.; de Pedro, Á.; Ayán, C. Pilates for Women with Breast Cancer: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Complement. Therapy Medicine*. 2018; 41: 130–140.
61. Dunleavy, K., Kava, K., Goldberg, A. Comparative effectiveness of Pilates and yoga group exercise interventions for chronic mechanical neck pain: Quasi-randomised parallel controlled study. *Physiotherapy*. 2016; 102(3): 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.06.002>.
62. Küçükçakır, N., Altan, L., & Korkmaz, N. Effects of Pilates exercises on pain, functional status and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2013; 17(2): 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2012.07.00>.
63. Mazloun, V., Rabiei, P., Rahnama, N., & Sabzehparvar, E. The comparison of the effectiveness of conventional therapeutic exercises and Pilates on pain and function in patients with knee osteoarthritis. *Complementary*

- Therapies in Clinical Practice. 2018;31:343–348. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2017.10.008>.
64. Fleming, K. M., & Herring, M. P. The effects of Pilates training on physical and psychological health outcomes in older adults: A systematic review and meta-analysis. 2021.
 65. Becker, B. E. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. American Board of Physical Medicine and Rehabilitation. 2009; 1(9): 859-872.
 66. Torres-Ronda, L., & i Del Alcázar, X. S. The properties of water and their applications for training. *Journal of Human Kinetics*. 2014; 44(1): 237-248. <https://doi.org/10.2478/hukin-2014-0129>
 67. Hauptenthal, A., Fontana, H. B., Ruschel, C. et al. Ground reaction forces in shallow water running are affected by immersion level, running speed and gender. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2013;16(4): 348–352. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2012.08.006>.
 68. Roesler, H., Hauptenthal, A., Schütz, G. R. et al. Dynamometric analysis of the maximum force applied in aquatic human gait at 1.3m of immersion. *Gait & Posture*. 2016; 24(4): 412–417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.09.014>.
 69. Alberton, C. L., Finatto, P., Pinto, S. S. et al. Vertical ground reaction force responses to different head-out aquatic exercises performed in water and on dry land. *Journal of Sports Sciences*. 2015; 33(8): 795–805.
 70. Bartels, E. M., Lund, H., Hagen, K. B. et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(3): CD005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>
 71. Song, J. A., & Oh, J. W. Effects of aquatic exercises for patients with osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. In *Healthcare*. 2022;10, (3):560.
 72. Wertheimer, V., & Jukić, I. Aquatic Training--An Alternative Or A Complement To The Land-Based Training. *Croatian Sports Medicine Journal/Hrvatski sports-komedicinski vjesnik*. 2013; 28.

AKUT VE KRONİK AĞRIDA EGZERSİZİN ANALJEZİK MEKANİZMALARI



Alparslan ÜNVEREN¹
Utku DURAN²
Büşra YILMAZ³
Demir ERNEZ⁴

1.GİRİŞ

Ağrı, insan yaşamının en temel ve aynı zamanda en karmaşık deneyimlerinden biri olarak, yalnızca biyolojik bir uyarı mekanizması olmanın ötesinde, bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarını etkileyen çok yönlü bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde ağrının yalnızca doku hasarına bağlı ortaya çıkan bir semptom olmadığı; aksine bireyin geçmiş deneyimleri, emosyonel durumu, bilişsel süreçleri ve çevresel faktörlerle şekillenen öznel bir deneyim olduğu kabul edilmektedir (IASP). Bu nedenle ağrının

değerlendirilmesi ve yönetimi, tek boyutlu yaklaşımların ötesine geçerek multidisipliner bir bakış açısını zorunlu kılmaktadır. Özellikle akut ve kronik ağrı ayrımı, ağrının mekanizmalarının anlaşılmasında kritik bir rol oynarken, kronik ağrının bireyin yaşam kalitesi üzerindeki uzun süreli ve derin etkileri bu alandaki araştırmaların önemini daha da artırmaktadır (Apkarian, et. Al., 2004; Trede, et, al., 2015).

Son yıllarda, ağrı yönetiminde farmakolojik yöntemlerin yanı sıra non-farmakolojik yaklaşımların ön plana çıkmasıyla birlikte egzersiz hem önleyici hem de tedavi edici bir araç olarak

¹ Prof.Dr. Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD, alparslanunveren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

² Doktora Öğrencisi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, BES AD, utkuduran7@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0001-3889-1537

³ Arş. Gör., Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD, busrayuce.87@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1160-2328

⁴ Diyarbakır Sur MEB., demirernezz@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-0817-3191

İzometrik kas kasılmalarının, sağlıklı bireylerde basınca karşı ağrı duyarlılığını etkilediği ve merkezi sinir sistemi kaynaklı ağrı inhibisyonu oluşturduğu gösterilmiştir. Bu analjezik etkinin yaygın olması, merkezi sinir sistemi (CNS) katılımına işaret etmekte ve tendon kaynaklı ağrılarda da araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Egzersizin, motor korteks düzeyinde ağrıya bağlı değişimleri modüle edebileceği ve ağrılı egzersizlerin kortikal yeniden organizasyona yol açabileceği ifade edilmektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması, egzersiz temelli rehabilitasyonun ağrı üzerindeki etkilerinin açıklanmasına katkı sağlayabilir (Rio et. Al., 2015).

Sonuç olarak egzersiz, akut ağrıda iyileşmeyi destekleyen, kronik ağrıda ise santral mekanizmaları modüle eden güçlü bir biyolojik analjeziktir. Ağrının fizyopatolojisi doğru analiz edildiğinde, egzersiz yalnızca semptom azaltıcı değil, hastalığın seyrini değiştiren temel bir tedavi aracı olarak değerlendirilmelidir (De la Corte-Rodriguez et al., 2024; Borisovskaya et al., 2020).

5. Sonuç

Tüm bu bilimsel veriler ve nörofizyolojik kanıtlar ışığında egzersiz, yalnızca kas-iskelet sisteminin fonksiyonel kapasitesini artıran mekanik bir aktivite değil; periferik, spinal ve santral düzeydeki ağrı yollarını hücresel düzeyden kortikal düzeye kadar yeniden organize edebilen dinamik bir biyolojik analjeziktir. Akut dönemde doku perfüzyonunu artırarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine katkı sağlayan, kronik dönemde ise desendan inhibitör yolları uyararak merkezi sensitizasyonu modüle eden bu aktif müdahale, ağrı yönetiminde farmakolojik ajanların ötesine geçen sürdürülebilir bir terapötik güç sunmaktadır.

Spor bilimleri ile klinik tıbbın kesişim noktasında yer alan egzersiz odaklı yaklaşımlar, sporculara ve klinik popülasyonlarda korku-kaçınma davranışlarını kırarak ağrıya karşı öz-yeterliliği inşa etmenin, otonomik dengeyi parasempatik baskınlığa kaydırarak sistemi regüle etmenin en

köklü yoludur. Geleceğin multidisipliner tedavi protokollerinde egzersiz; sadece semptomları hafifleten sekonder bir destek unsuru olarak değil, endojen opioid, kannabinoid ve immün regülasyon mekanizmalarını doğrudan aktive eden, patolojinin seyrini kökten değiştiren primer, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı bir reçete olarak konumlandırılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Apkarian, A.V., Sosa, Y., Krauss, B.R., Thomas, P. S., Fredrickson, B. E., Levy, R.E., ... & Chialvo, D.R. (2004). Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 108(1-2), 129-136.
2. ARDIÇ, F. (2014). Egzersizin sağlık yararları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 60, 9-14.
3. Aydın, O.N. (2002). Current inspect to pain and pain mechanism. *Meandros Medical and Dental Journal*, 3(2), 37-48.
4. Borisovskaya, A., Chmelik, E., & Karnik, A. (2020). Exercise and chronic pain. *Physical exercise for human health*, 233-253.
5. Busch, A.J., Webber, S.C., Richards, R.S., Bidonde, J., Schachter, C.L., Schafer, L.A., ... & Cochrane Musculoskeletal Group. (1996). Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane database of systematic reviews*, 2014(7).
6. De la Corte-Rodriguez, H., Roman-Belmonte, J.M., Resino-Luis, C., Madrid-Gonzalez, J., & Rodriguez-Merchan, E.C. (2024). The role of physical exercise in chronic musculoskeletal pain: best medicine—a narrative review. In *Healthcare* (Vol. 12, No. 2, p. 242). Mdpi.
7. Durusoy, E., & Mutuş, R. (2021). Yeşil egzersizin kronik ağrıya, fiziksel ve mental sağlığa etkileri. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (14), 351-362.
8. Eynur, A., Ünveren, A., Harmancı, H., Karavelioğlu, M.B., Gülaç, M., Eynur, B.R. and Altıntuğ, M. (2026). "Energy expenditure in women who participate to recreational mini-trampoline activities," *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.*, May 2026, doi: 10.1186/s13102-026-01757-y.
9. Eynur, A., Gülaç, M., Ünveren, A., Harmancı, H., Karavelioğlu, M.B., Eynur, B.R. (2025). "Determination of energy consumption during kangoo jumps exercises in women engaged in recreational sport," *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.*, Dec. 2025, doi: 10.1186/s13102-025-01497-5.
10. Eynur, A., Keskin Onat, U. and Eynur, B.R., (2026). "Efficacy of Kangoo Jump Exercises for Primary Dysmenorrhea in Young Women: Results from a Pre-Post Study," *Research in Sport Education and Sciences*, vol. 28, no. 1, pp. 37–47, Mar. 2026, doi: 10.62425/rses.1792763.
11. Fernández-Rodríguez, R., Álvarez-Bueno, C., Cavero-Redondo, I., Torres-Costoso, A., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Reina-Gutiérrez, S., ... & Martínez-Vizcaíno, V. (2022). Best exercise options for reducing pain and

- disability in adults with chronic low back pain: Pilates, strength, core-based, and mind-body. A network meta-analysis. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 52(8), 505-521.
12. González-Iglesias, M., Martínez-Benito, A., López-Vidal, J.A., Melis-Romeu, A., Gómez-Rabadán, D.J., Reina-Varona, Á., ... & Fierro-Marrero, J. (2025). Understanding exercise-induced hypoalgesia: an umbrella review of scientific evidence and qualitative content analysis. *Medicina*, 61(3), 401.
 13. Günday, Ç., & Alpözgen, A.Z. (2021). Egzersiz uygulamalarında güncel yaklaşımlar ve kanıtlar. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 3(2), 85-96.
 14. Hendriks, E., Coppieters, I., Voogt, L., Cools, W., & Ickmans, K. (2024). Exercise-Induced Hypoalgesia in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders: Differences between Subgroups Based on the Central Sensitization Inventory. *Journal of clinical medicine*, 13(2), 482.
 15. Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243-2257.
 16. Jones, M.D., Taylor, J.L., & Barry, B.K. (2017). Occlusion of blood flow attenuates exercise-induced hypoalgesia in the occluded limb of healthy adults. *Journal of Applied Physiology*.
 17. Kami, K., Tajima, F., & Senba, E. (2017). Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. *Anatomical science international*, 92(1), 79-90.
 18. Koltyn, K.F., Brellenthin, A.G., Cook, D.B., Sehgal, N., & Hillard, C. (2014). Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. *The journal of pain*, 15(12), 1294-1304.
 19. Lemley, K.J., Hunter, S.K., & Bement, M.K.H. (2015). Conditioned pain modulation predicts exercise-induced hypoalgesia in healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
 20. Naugle, K.M., Fillingim, R.B., & Riley III, J.L. (2012). A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The Journal of pain*, 13(12), 1139-1150.
 21. Öngel, K. (2017). Ağrı tanımı ve sınıflaması. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9(1), 12-14.
 22. Polaski, A.M., Phelps, A.L., Kostek, M.C., Szucs, K.A., & Kolber, B.J. (2019). Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PloS one*, 14(1), e0210418.
 23. Ribeiro, M. M., Andrade, A., & Nunes, I. (2022). Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription. *Journal of perinatal medicine*, 50(1), 4-17.
 24. Rio, E., Kidgell, D., Purdam, C., Gaida, J., Moseley, G.L., Pearce, A.J., & Cook, J. (2015). Isometric exercise induces analgesia and reduces inhibition in patellar tendinopathy. *British journal of sports medicine*, 49(19), 1277-1283.
 25. Serder, S. (2021). Kronik ağrılı hastalarda triptofan ve tirozin düzeylerinin tedavinin etkinliğini takip etmede önemi, diyet alışkanlıkları ve gastrointestinal hastalıklarla ilişkisinin araştırılması (Master's thesis, Amasya University (Turkey)).
 26. Sluka, K.A., Frey-Law, L., & Bement, M.H. (2018). Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*, 159, S91-S97.
 27. Song, J.S., Seffrin, A., Yamada, Y., Kataoka, R., Hammert, W.B., Spitz, R.W., ... & Loenneke, J. P. (2023). Can we improve exercise-induced hypoalgesia with exercise training? An overview and suggestions for future studies. *Physical Therapy in Sport*, 63, 67-72.
 28. Song, Q., Sihan, E., Zhang, Z., & Liang, Y. (2024). Neuroplasticity in the transition from acute to chronic pain. *Neurotherapeutics*, 21(6), e00464.
 29. Süygün, E., (2017). Ağrı-Aktivite Paternleri Ölçeği'nin Türkçe Uyarlaması, Geçerliliği ve Güvenilirliği. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 30. Tanaka, K., Kuzumaki, N., Hamada, Y., Suda, Y., Mori, T., Nagumo, Y., & Narita, M. (2023). Elucidation of the mechanisms of exercise-induced hypoalgesia and pain prolongation due to physical stress and the restriction of movement. *Neurobiology of Pain*, 14, 100133.
 31. Thorborg, K. (2023). Current clinical concepts: exercise and load management of adductor strains, adductor ruptures, and long-standing adductor-related groin pain. *Journal of athletic training*, 58(7-8), 589-601.
 32. Topal, İ. (2023). Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Mezoterapi. Bidge Yayınları, Ankara
 33. Treede, R.D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., ... & Wang, S.J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003-1007.
 34. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği internet sitesi <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology> erişim tarihi: 27.02.2026
 35. Uyar, M., & Köken, İ. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *Totbid Dergisi*, 16, 70-76.
 36. Vaegter, H.B., & Jones, M.D. (2020). Exercise-induced hypoalgesia after acute and regular exercise: experimental and clinical manifestations and possible mechanisms in individuals with and without pain. *Pain reports*, 5(5), e823.
 37. Vaegter, H.B., & Jones, M.D. (2020). Exercise-induced hypoalgesia after acute and regular exercise: experimental and clinical manifestations and possible mechanisms in individuals with and without pain. *Pain reports*, 5(5), e823.
 38. Van Dyk, N., Behan, F.P., & Whiteley, R. (2019). Including the Nordic hamstring exercise in injury prevention programmes halves the rate of hamstring injuries: a systematic review and meta-analysis of 8459 athletes. *British journal of sports medicine*, 53(21), 1362-1370.
 39. Yağcı, Ü., & Saygin, M. (2019). Ağrı fizyopatolojisi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(2), 209-220.
 40. Yılmaz, M., Harmancı, H., Özyiğit, F., & Atakan, M. M. (2026). Dose-Dependent Effects of Astaxanthin on Exercise-Induced Muscle Damage in Exercising Males. *Journal of Human Kinetics*, 101(Spec Issue), 103.
 41. Wewege, M.A., & Jones, M.D. (2021). Exercise-induced hypoalgesia in healthy individuals and people with chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*, 22(1), 21-31.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE AĞRI: BAĞIRSAK BEYİN EKSENİ ÇİFT YÖNLÜ REGÜLASYONU



Merih ŞİMŞEK¹
Adem ASLAN²

Giriş

Dünyada, insanın yaşam kalitesini etkileyen en önemli unsurlardan biri olan ağrı, önemli bir küresel sorundur. Ağrıya ilişkin çeşitli klinik tedaviler bulunmasına rağmen bunların spesifik sınırlamaları mevcuttur. Bu tedaviler her zaman her insanda başarı ile sonuçlanmamaktadır. Bu bağlamda kronik ağrının patogenezi ve sebeplerini belirlemek tedavi için oldukça önemli bir adımdır.

Kronik ağrı 3 aydan daha fazla süren veya belli aralıklarla tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır (1,2).

Farklı verilere göre, yaşla artmakla birlikte dünya nüfusunun beşte biri kronik ağrı çekmektedir (3). Bu oran ciddi sakatlıklara ve rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bütün bunlarla birlikte, kronik ağrıya sıklıkla yorgunluk, depresyon ve psikolojik sebepler olmak üzere birtakım semptomlar eşlik etmektedir. Bu durum, sağlık sektörüne büyük bir yük olmakla birlikte, iş gücü kaybına da neden olmaktadır. Viseral ağrı, nöropatik ağrı, inflamatuvar ağrı, kas-iskelet ağrısı, migren ve kronik kanser ağrıları önemli kabul edilen ağrı tipleri arasındadır (4).

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, smerih16@gmail.com
ORCID iD:0000-0003-2484-5609

² Prof. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, aaslan71@yahoo.com,
ORCID iD:0000-0001-9432-5399

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunu domine eden birçok faktörün klinik etkilerini derinlemesine incelemek ve birçok bağırsak mikroorganizmasının kronik ağrı düzenlenmesindeki spesifik rollerini ortaya çıkarmak zorunluluk arz etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Zhao M, Zhang L, Liu Z. Gut microbiota-mediated pain sensitization: mechanisms and therapeutic implications. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2025;6:1626515. doi:10.3389/fpain.2025.1626515
2. Raffaelli W., Tenti M., Corrado A, et al. Chronic pain: What does it mean? A review on the use of the term chronic pain in clinical practice. *J. Pain Res.* 2021;14:827–835. doi:10.2147/jpr.s303186
3. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain.* 2020;7:100045. doi:10.1016/j.jynpai.2020.100045
4. Lou L, Zhou L, Wang Y. Gut Microbiota: A Modulator and Therapeutic Target for Chronic Pain. *Mol Neurobiol.* 2025;62:5875–5890. doi:10.1007/s12035-024-04663-x
5. Rikard SM, Strahan AE, Schmit KM, et al. Chronic Pain Among Adults-United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;14:72(15):379–385. doi:10.15585/mmwr.mm7215a1
6. Mayer E., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu. Rev. Med.* 2011;62:381–396. doi:10.1146/annurev-med-012309-103958
7. Guo R, Chen L, Xing C, et al. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br. J. Anaesthesia.* 2019;123:637–654. doi:10.1016/j.bja.2019.07.026
8. Ho T, Elma Ö, Kocanda L, et al. The brain-gut axis and chronic pain: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Neurosci.* 2025;19:1545997. doi:10.3389/fnins.2025.1545997
9. Yang Y, Xu Z, Guo J, et al. Exploring the gut microbiome-postoperative cognitive dysfunction connection: mechanisms, clinical implications, and future directions. *Brain Behav Immune Health.* 2024;38:100763. doi:10.1016/j.bbih.2024.100763
10. Fang H, Hou Q, Zhang W, et al. Fecal microbiota transplantation improves clinical symptoms of fibromyalgia: an open-label, randomized, nonplacebo-controlled study. *J Pain.* 2024;25(9):104535. doi:10.1016/j.jpain.2024.104535
11. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of a Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression via the vagus nerve in a mouse. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2011;108:16050–16055. doi:10.1073/pnas.1102999108
12. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) The gut-brain axis and migraine headache: A comprehensive review. *J. Headache Pain.* 2020;21:15. doi:10.1186/s10194-020-1078-9
13. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:195–219. doi:10.1007/978-1-4939-0897
14. Mansuy-Aubert V, Ravussin Y. Short chain fatty acids: The messengers from down below. *Front. Neurosci.* 2023;17:1197759. doi:10.3389/fnins.2023.1197759
15. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;15;546:111572. doi:10.1016/j.mce.2022.111572
16. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, et al. Vagus nerve as modulator of the brain–gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front. Psychiatry.* 2018;9:44. doi:10.3389/fpsyt.2018.00044
17. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:667–672. doi:10.1016/j.coph.2012.09.010
18. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain and behavior - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014;13:69–86. doi:10.1111/gbb.12109
19. Abrams GD, Bishop JE. The effect of normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1967;126:301–304. doi:10.3181/00379727-126-32430
20. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, et al. Effect of microorganism species on small intestinal myoelectric activity and transit time in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:368–380. doi:10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368
21. Iwai H, Ishihara Y, Yamanaka J, et al. Effects of bacterial flora on cecal size and transit velocity of intestinal contents in mice. *Jpn J Exp Med.* 1973;43:297–305. PMID: 4580917
22. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and intestinal sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2560–2568. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x
23. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the gut. *Science.* 2001;291:881–884. doi:10.1126/science.291.5505.881
24. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis in early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18:666–673. doi:10.1038/mp.2012.77
25. Wostmann E, Bruckner-Kardoss E. Development of blind bowel enlargement in germ-free infant rats. *Am J Physiol.* 1959;197:1345–1346. doi:10.1152/ajplegacy.1959.197.6.1345
26. Caenepeel P, Janssens J, Vantrappen G, et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1180–1184. doi:10.1007/BF01537265
27. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc*

- Natl Acad Sci US A. 2011;108:3047-3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108
28. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB et al. Gut microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*. 2013;4:17-27. doi: 10.4161/gmic.22973
 29. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-209. PMID: 25830558
 30. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, et al. Probiotic gut effect prevents brain activity abnormality caused by chronic psychological stress in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:510-520. doi: 10.1111/nmo.12295
 31. Li W, Dowd SE, Scurlock B, et al. Memory and learning behavior in mice are temporally related to changes in diet-derived gut bacteria. *Physiol Behav*. 2009;96:557-567. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.12.004.
 32. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, et al. Evolution of intercellular signaling in animals: Was there a role for late horizontal gene transfer from bacteria? *Trends Genet*. 2004;20:292-299. doi: 10.1016/j.tig.2004.05.007
 33. Schicho R, Krueger D, Zeller F, et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in guinea pig and human colon. *Gastroenterology*. 2006;131:1542-1552. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.035
 34. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the intestinal lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:1288-1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012
 35. Zeng J, Yang K, Nie H, et al. The mechanism of intestinal microbiota regulating immunity and inflammation in ischemic stroke and the role of natural botanical active ingredients in regulating intestinal microbiota: a review. *Biomed Pharmacother*. 2023;157:114026. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114026
 36. Guo R, Chen L-H, Xing C, et al. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):637-654. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.026
 37. Ustianowska K, Ustianowski Ł, Machaj F, et al. The role of the human microbiome in the pathogenesis of pain. *Int J Mol Sci* 2023;23(21):13267. doi: 10.3390/ijms232113267
 38. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AM. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. doi: 10.1016/j.ynpai.2020.100045
 39. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. The role of gut microbiota and gut-brain interplay in selected diseases of the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10028. doi: 10.3390/ijms221810028
 40. Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci*. 2018;25:1-8
 41. Freidin M, Stalteri M, Wells P, et al. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology*. 2021;60(8):3727-3737. doi: 10.1093/rheumatology/keaa847
 42. Li Z, Zhou J, Liang H, et al. Differences in Alpha Diversity of Gut Microbiota in Neurological Diseases. *Front Neurosci*. 2022; 28;16:879318. doi: 10.3389/fnins.2022.879318
 43. Liu J, Xu K, Wu T, et al. Deciphering the 'gut-brain axis' through microbiome diversity. *Gen Psychiatr*. 2023;36(5):e101090. doi: 10.1136/gpsych-2023-101090
 44. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front. Immunol*. 2017;8:1452. doi:10.3389/fimmu.2017.01452
 45. Morris LS, McCall JG, Charney DS, et al. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv*. 2020;21;4:2398212820930321. doi: 10.1177/2398212820930321
 46. Goudman L, Demuyser T, Pilitsis J, et al. Gut dysbiosis in patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol*. 2024;15:1342833. doi:10.3389/fimmu.2024.1342833
 47. Chen P, Wang C, Ren YN, et al. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles in the context of neuropathic pain. *Mol Brain*. 2021;9:14(1):50. doi: 10.1186/s13041-021-00765-y
 48. Ma P, Mo R, Liao H, et al. Gut microbiota depletion by antibiotics ameliorates somatic neuropathic pain induced by nerve injury, chemotherapy, and diabetes in mice. *J Neuroinflammation*. 2022;28;19(1):169. doi: 10.1186/s12974-022-02523-w
 49. Corriero A, Giglio M, Inchingolo F, et al. Gut Microbiota Modulation and Its Implications on Neuropathic Pain: A Comprehensive Literature Review. *Pain Ther*. 2024;13(1):33-51. doi: 10.1007/s40122-023-00565-3
 50. Ghavami A, Khorvash F, Heidari Z, et al. Effect of synbiotic supplementation on migraine characteristics and inflammatory biomarkers in women with migraine: Results of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*. 2021;169:105668. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105668
 51. Straube A, Müller H, Stiegelbauer V, et al. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med*. 2023;160:16-21. doi: 10.1007/s15006-018-1052-5
 52. Kopchak O, Hrytsenko O. Feature of gut microbiota in patients with migraine and healthy individuals. *Georgian Med News*. 2022;327:13-17. PMID: 35959927
 53. Kopchak OO, Hrytsenko OY, Pulyk OR. Peculiarities of the gut microbiota in patients with migraine comparing to healthy individuals. *Wiad Lek*. 2022;75:2218-2221. doi: 10.36740/WLek202209207
 54. Chen J, Wang Q, Wang A, et al. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;29;9:470. doi: 10.3389/fcimb.2019.00470
 55. Pascual-Mato M, Gárate G, de Prado-Tejerina C, et al. Increased prevalence of migraine in women with inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2024;44(3):3331024241233979. doi: 10.1177/03331024241233979
 56. Noghani MT, Namdar H. Migraine associated with gastrointestinal disorders: a pathophysiological explanation. *Med Hypotheses*. 2019;125:90-93. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.041
 57. Cámara- Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, et al. Gastrointestinal disorders as-

- sociated with migraine: a comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8149. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8149
58. Tang Y, Liu S, Shu H, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF α Upregulation. *Mol Neurobiol.* 2020;57(1):461-468. doi: 10.1007/s12035-019-01721-7
 59. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapy.* 2018;15:361-370. doi: 10.1007/s13311-018-0616-5
 60. Chen J, Wang Q, Wang A, et al. Structural and Functional Characterization of Gut Microbiota in Elderly Women with Migraine. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;9:470. doi: 10.3389/fcimb.2019.00470
 61. Spekter E, Nagy-Grócs G. All Roads Lead to the Gut: The Importance of the Microbiota and Diet in Migraine. *Neurol Int.* 2023;15(3):1174-1190. doi:10.3390/neuroint15030073
 62. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. European Headache Federation Advanced Studies School (EHF-SAS) Gut-brain axis and migraine headache: A comprehensive review. *J. Headache Pain.* 2020;21:15. doi: 10.1186/s10194-020-1078-9
 63. Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, et al. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut-brain connection. *Headache.* 2021;61:576-589. doi: 10.1111/head.14099
 64. Dekker Nitert M, Mousa A, Barrett HL, et al. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;2;11:605. doi: 10.3389/fendo.2020.00605
 65. Jhun J, Cho KH, Lee DH, et al. Oral Administration of *Lactobacillus rhamnosus* Ameliorates the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Joint Pain and Inflammation. *Cells.* 2021;10(5):1057. doi: 10.3390/cells10051057
 66. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun.* 2019;10(1):4881. doi: 10.1038/s41467-019-12873-4
 67. Waterhouse M, Hope B, Krause L, et al. Vitamin D and the gut microbiome: a systematic review of in vivo studies. *Eur J Nutr.* 2019;58(7):2895-2910. doi: 10.1007/s00394-018-1842-7
 68. Muley MM, Krustev E, McDougall JJ. Preclinical assessment of inflammatory pain. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(2):88-101. doi: 10.1111/cns.12486
 69. Xie Y, Farrell SF, Armfield N, et al. Serum vitamin D and chronic musculoskeletal pain: a cross-sectional study of 349,221 adults in the UK. *J Pain.* 2024;25(9):104557. doi: 10.1016/j.jpain.2024.104557
 70. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012;10(6):547-555. doi: 10.1370/afm.1402
 71. Freidin MB, Stalteri MA, Wells PM, et al. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology* 2021;60(8):3727-3737. doi:10.1093/rheumatology/keaa847
 72. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):33-48. doi: 10.7326/AITC202003030
 73. Sengupta JN. Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(194):31-74. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7
 74. Li S, Hua D, Wang Q, et al. The role of bacteria and their derived metabolites in chronic pain and depression: recent findings and research progress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;23(1):26-41. doi: 10.1093/ijnp/pyz061
 75. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):5-14. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.5
 76. Wang D, DuBois RN. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis.* 2015;36(10):1085-1093. doi: 10.1093/carcin/bgv123
 77. Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock.* 2009;32(4):374-378. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181a2bcd6.
 78. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterology.* 2016;150(1):64-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
 79. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: The immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:615-640. doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.615
 80. Abdullah M, Greenfield LK, Bronte-Tinkew D, et al. *VacA* promotes *CagA* accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):38. doi: 10.1038/s41598-018-37095-4
 81. Ruella M, Kalos M. Adoptive immunotherapy for cancer. *Immunol Rev.* 2014;257(1):14-38. doi: 10.1111/immr.12136
 82. Chen L, He Y, Zhu J, et al. The roles and mechanism of m(6)A RNA methylation regulators in cancer immunity. *Biomed Pharmacother.* 2023;163:114839. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114839
 83. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, et al. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e56964. doi: 10.1371/journal.pone.0056964
 84. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11537-11542. doi: 10.1073/pnas.1001261107
 85. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4166-4172. doi: 10.1172/JCI72334
 86. Cheng WT, Kantilal HK, Davamani F. The Mechanism of *Bacteroides fragilis* Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *Malays J Med Sci.* 2020;27(4):9-21. doi: 10.21315/mjms2020.27.4.2
 87. Mugo CW, Church E, Horniblow RD, et al. Unraveling the gut-brain connection: a systematic review of

- migraine and the gut microbiome. *J Headache Pain*. 2025;26(1):125. doi: 10.1186/s10194-025-02039-7
88. Sivri D, Yıldırım H. The Role of Gut Microbiota in Migraine: Effects of Probiotics, Prebiotics, and Their Combinations. *Eur J Neurosci*. 2025;62(11):e70316. doi: 10.1111/ejn.70316
89. Petracco G, Faimann I, Reichmann F. Inflammatory bowel disease and neuropsychiatric disorders: Mechanisms and emerging therapeutics targeting the microbiota-gut-brain axis. *Pharmacol Ther*. 2025;269:108831. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.108831
90. Jiang Y, Xu H, Zhang W, et al. Advances in the Study of Intestinal Microbiota and Neuropathic Pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025;30(11):43051. doi: 10.31083/FBL43051
91. Iannuccelli C, Favretti M, Dolcini G, et al. Fibromyalgia: one year in review 2025. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(6):957-969. doi: 10.55563/clinexprheumatol/buhd2z
92. Ahmed I, Nijs J, Vanroose M, et al. Oral and Gut Health, (Neuro) Inflammation, and Central Sensitization in Chronic Pain: A Narrative Review of Mechanisms, Treatment Opportunities, and Research Agenda. *Int J Mol Sci*. 2025;27(1):114. doi: 10.3390/ijms27010114

KRONİK AĞRILARDA EGZERSİZİN ROLÜ: KORKU- KAÇINMA DÖNGÜSÜNÜN KIRILMASI



Alparslan ÜNVEREN¹
Büşra YILMAZ²
Utku DURAN³

1.GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), üç ayı aşan süre ile devam eden ya da altta yatan doku hasarını aşan ağrı deneyimini *Kronik Ağrı* olarak tanımlanmakla birlikte son yıllarda bağımsız bir klinik statü de kazanmıştır (Treede ve ark., 2019). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelindeki prevalansı %20-30 arasında değişmekte olup bu durum, kronik ağrıyı yalnızca bireyler için değil, sağlık sistemleri açısından da temel bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (WHO, 2022). Türkiye’de gerçekleştirilen popülasyon temelli çalışmalar da benzer oranlara

dikkat çekmekte; bel ağrısı, boyun ağrısı ve fibromiyalji gibi kronik kas-iskelet sistemi ağrılarının iş gücü kaybı ve yaşam kalitesi bozukluğu açısından dikkat çektiğini göstermektedir.

Tarihsel süreç boyunca Kronik Ağrının yönetiminde, biyomedikal yaklaşımlar belirleyici olmuş ve ağrı, yalnızca doku hasarı ile açıklanan bir durum olarak kavranmış, ancak; bu tek boyutlu anlayış, kronik ağrısı olan bireylerin büyük çoğunluğunda yetersiz kalmıştır. Özellikle 1990’lardan itibaren gelişen biyopsikososyal model, ağrının algılanmasında biyolojik, psikolojik ve sosyal etmenlerin karmaşık etkileşimini ön plana çıkar-

¹ Prof.Dr. Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD, alparslanunveren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

² Dr., busrayuce.87@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1160-2328

³ Doktora Öğrencisi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, BES AD, utkuduran7@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0001-3889-1537

bir “reçete” değil, bir “anlam taşıyıcısı” olarak sunulması; kronik ağrıda rehabilitasyonun en güçlü yanlarından birini temsil etmektedir. Nihayetinde, korku-kaçınma döngüsünü kırmak, hareketle barışmaktır.

KAYNAKÇA

1. Crombez, G., Eccleston, C., Van Damme, S., Vlaeyen, J. W. S., ve Karoly, P. (2012). Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. *Clinical Journal of Pain*, 28(6), 475–483. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182385392>
2. DeBaets, L., Matheve, T., Meeus, M., Struyf, F., ve Claes, A. (2023). Understanding discrepancies in a person's fear of movement and avoidance behaviour: a guide for musculoskeletal rehabilitation clinicians who support people with chronic musculoskeletal pain. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. <https://doi.org/10.2519/jospt.2023.11420>.
3. Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>.
4. Eynur, A., Onat, U. K., & Eynur, B. R. (2026). Efficacy of Kangoo Jump Exercises for Primary Dysmenorrhea in Young Women: Results from a Pre-Post Study. *Research in Sport Education and Sciences*, 28(1), 37-47.
5. George, S. Z., Fritz, J. M. and Childs, J. D. (2008). Investigation of elevated fear-avoidance beliefs for patients with low back pain: a secondary analysis involving patients enrolled in physical therapy clinical trials. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 38(2), 50–58. <https://doi.org/10.2519/jospt.2008.2647>.
6. Tatikola, S. P., Natarajan, V., Amaravadi, S. K., Desai, V. K., Asirvatham, A. R., & Nagaraja, R. (2025). Effect of pain neuroscience education+ (PNE+) in people with different mechanisms of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of bodywork and movement therapies*, 41, 215-237.
7. Jadhakhan, F., Sainsbury, J., and Foster, N. E. (2023). Effects of exercise/physical activity on fear of movement in people with spine-related pain: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 14, 1213199. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1213199>.
8. SH, Kori (1990). Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manage*, 3, 35-43.
9. Kang, J. W., Zhang, Y. H., Yuk, Y. S., & Lim, H. W. (2025). The effects of psychologically informed physical therapy on kinesiophobia, pain, disability, depression, and anxiety in patients with chronic low back pain: an intervention study focusing on graded exposure. *Journal of Physical Therapy Science*, 37(11), 556-560.
10. LA de Oliveira, L. A., Gross, A. R., Carlesso, L., Hanna, S., Bakaa, N., Silva, D., ... & Macedo, L. G. (2025). Graded activity for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2025(2), CD015507.
11. Leeuw, M., Goossens, M. E. J. B., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., ve Vlaeyen, J. W. S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 77–94. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9085-0>.
12. Lepri, B., Romani, D., Storari, L., ve Barbari, V. (2023). Effectiveness of pain neuroscience education in patients with chronic musculoskeletal pain and central sensitization: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5), 4098. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054098>
13. Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G., ve Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception – I. *Behaviour Research and Therapy*, 21(4), 401–408. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90009-8).
14. Louw, A., Sluka, K. A., Nijs, J., Courtney, C. A., ve Zimney, K. (2021). Revisiting the provision of pain neuroscience education: an adjunct intervention for patients but a primary focus of clinician education. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 51(2), 57–59. <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.9804>.
15. Moseley, G. L. (2011). A new direction for the fear avoidance model? *Pain*, 152(11), 2487–2488. (International Association for the Study of Pain commentary).
16. Nijs, J., Lahousse, A. and Malfliet, A. (2023). A paradigm shift from a tissue- and disease-based approach towards multimodal lifestyle interventions for chronic pain: 5 steps to guide clinical reasoning. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 27(5), 100556. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100556>.
17. Nijs, J., Van Wilgen, C. P., Van Oosterwijck, J., van Ittersum, M., ve Meeus, M. (2011). How to explain central sensitization to patients with ‘unexplained’ chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Manual Therapy*, 16(5), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.math.2011.04.005>.
18. O’Sullivan, P. B., Caneiro, J. P., O’Keefe, M., Smith, A., Dankaerts, W., Fersum, K., & O’Sullivan, K. (2018). Cognitive functional therapy: an integrated behavioral approach for the targeted management of disabling low back pain. *Physical therapy*, 98(5), 408-423.
19. Rogers, A. H. and Farris, S. G. (2022). A meta-analysis of the associations of elements of the fear-avoidance model of chronic pain with negative affect, depression, anxiety, pain-related disability and pain intensity. *European Journal of Pain*, 26(8), 1611–1635. <https://doi.org/10.1002/ejp.1994>.
20. Simons, L. E., Harrison, L. E., Boothroyd, D. B., Parvathinathan, G., Van Orden, A. R., O’Brien, S. F., ... & Wicksell, R. K. (2024). A randomized controlled trial of graded exposure treatment (GET living) for adolescents with chronic pain. *Pain*, 165(1), 177-191.
21. Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., ve Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>

22. Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., ... & Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *pain*, 160(1), 19-27.
23. Turk, D. C. and Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), 678–690. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.3.678>.
24. Vlaeyen, J. W. S. and Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0).
25. Vlaeyen, J. W. S. and Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*, 153(6), 1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.009>.
26. Vlaeyen, J. W. S., Crombez, G. and Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, 157(8), 1588–1589. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000574>.
27. Vlaeyen, J. W. S., de Jong, J., Geilen, M., Heuts, P. H. and van Breukelen, G. (2002). The treatment of fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. *Clinical Journal of Pain*, 18(4), 251–261. <https://doi.org/10.1097/00002508-200207000-00006>
28. Volcheck, M. M., Graham, S. M., Fleming, K. C., Mohabbat, A. B., and Luedtke, C. A. (2023). Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: better understanding, better management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 90(4), 245–254. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22019>.
29. Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *pain*, 152(3), S2-S15.
30. World Health Organization (WHO). (2022). Musculoskeletal health. WHO Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> Hayden, J. A., Ellis, J., Ogilvie, R., Malmivaara, A., & van Tulder, M. W. (2021). Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009790.

MULTİPL SKLEROZDA AĞRI

Ali DOĞAN¹

1. Multipl sklerozda ağrının klinik önemi

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminde immünolojik disregülasyon, inflamasyon, demiyelinizasyon ve ilerleyici nörodejenerasyonla karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır (1) Patogenez; genetik yatkınlık, çevresel riskler ve adaptif immün yanıtın bozulması zemininde otoreaktif T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve proinflamatuar sitokinlerin katıldığı karmaşık bir nöroimmün kaskad üzerinden şekillenir (2). Bu süreçte miyelin kılıfı, oligodendrositler ve aksonal yapılar hasarlanır; sonuçta motor, duysal, otonomik ve bilişsel sistemleri eşzamanlı etkileyebilen heterojen bir klinik tablo ortaya çıkar (1). Klasik klinik

yaklaşım uzun süre MS'in motor yetersizlik, görüsel kayıp ve ataklarla seyreden nörolojik defisitleri üzerine odaklanmıştır (3). Bununla birlikte güncel literatür, MS'te ağrının yalnızca demiyelinizasyon ve iletim bloklarıyla açıklanamayacak kadar karmaşık bir yapıda olduğunu; somatosensör yollardaki harabiyet, santral sensitizasyon, inen ağrı modülasyon sistemlerindeki bozulma ve kortikal reorganizasyon gibi mekanizmaların etkileşim halinde olduğunu vurgulamaktadır (4). Güncel kanıtlar, ağrı algısının kognitif süreçler ve psikososyal faktörlerle şekillendiğini; ağrının yorgunluk, uyku ve kognisyon ile bir 'semptom kümesi' oluşturarak kronikleştiğini göstermektedir (5,6). Demiyelinizasyon ve aksonal hasar, yalnızca güçsüzlük veya spastisiteye neden olmaz; aynı

¹ Dr., Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, alidogan@bandirma.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-1796-9451

nöromodülasyon teknikleri potansiyel tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilir. Bu yaklaşımlar, ağrı matrisi içindeki nöronal eksitabilitayı düzenlemeyi ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını desteklemeyi amaçlar. Klinik uygulamada hasta seçimi, ağrı fenotipi, komorbid durumlar ve önceki tedavi yanıtları dikkatle değerlendirilmelidir(49).

Bilişsel-davranışçı yaklaşımlar ise ağrının bilişsel-duyuşsal bileşenlerini hedefler. Ağrı katastrofizasyonunun azaltılması, başa çıkma becerilerinin geliştirilmesi, aktivite planlaması, gevşeme eğitimi, uyku hijyeni ve hedef odaklı davranış değişikliği bu kapsamda ele alınabilir. Bu müdahaleler, ağrıyı ortadan kaldırmaktan çok ağrının işlevsellik üzerindeki kontrolünü azaltmayı ve hastanın öz-yönetim kapasitesini artırmayı hedefler. Kognitif bozuklukların eşlik ettiği hastalarda psikoeğitim ve davranışsal programlar sade, tekrarlı ve uygulanabilir biçimde tasarlanmalıdır. Tedavi planına aile veya bakım verenlerin dahil edilmesi, özellikle ileri hastalık evrelerinde uyumu ve sürdürülebilirliği artırabilir(76).

6.5. Hasta Merkezli Multidisipliner Bakım Modeli

MS ağrısının çok boyutlu doğası, tek disiplinli yönetimin sınırlarını aşar. Nörolog, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, ağrı uzmanı, psikiyatrist, nöropsikolog, hemşire ve gerektiğinde sosyal hizmet uzmanı koordineli biçimde çalışmalıdır. Bu iş birliği, semptomların birbirini nasıl güçlendirdiğini görmeyi ve tedavi hedeflerini ortaklaştırmayı sağlar. Hasta merkezli bakımda karar süreci yalnızca lezyon lokalizasyonuna veya ağrı skoruna dayanmaz. Hastanın öncelikleri, yaşam tarzı, işlevsel hedefleri, ilaç toleransı, bilişsel kapasitesi, sosyal destek kaynakları ve rehabilitasyon erişimi birlikte dikkate alınır. Böylece tedavi, hastaya uygulanan standart bir paket olmaktan çıkar; izlemde güncellenen, ölçülebilir ve bireyselleştirilmiş bir bakım algoritmasına dönüşür (37).

7. Sonuç

MS'te ağrı, hastalığın periferinde yer alan ikincil bir yakınma değil; nöroinflamasyon, demiyelinizasyon, santral sensitizasyon, nöromotor disregülasyon, kortikal reorganizasyon ve psikososyal süreçlerin kesişiminde yer alan merkezi bir klinik problemdir. Bu nedenle rutin nörolojik muayenede ağrının varlığı, tipi, şiddeti ve fonksiyonel etkisi sistematik olarak sorgulanmalıdır. Klinik yönetimde en rasyonel yaklaşım, ağrıyı tek bir kategoriye indirgemek yerine fenotip temelli değerlendirmektir. Nöropatik, paroksizmal, inflamatuvar, muskuloskeletal ve baş ağrısı fenotipleri farklı mekanizmalarla ortaya çıkar; ancak aynı hastada eşzamanlı bulunabilir. Bu gerçeklik, farmakolojik tedaviyi rehabilitasyon, psikolojik destek, uyku yönetimi ve hasta eğitimiyle entegre eden multidisipliner bir bakım modelini zorunlu kılar. Nörogörüntüleme, beyin omurilik sıvısı belirteçleri, genetik yatkınlık verileri ve dijital semptom izleme araçlarının entegre edilmesi, ağrının kişiselleştirilmiş yönetimi için yeni fırsatlar sunabilir. Özellikle kortikal reorganizasyon, santral sensitizasyon ve psikososyal modülatörlerin birlikte değerlendirildiği çalışmalar, klinik karar algoritmalarının güçlenmesini sağlayacaktır. Sonuç olarak MS ağrısının etkili yönetimi, immünolojik hastalık kontrolü ile semptomatik rahatlama, fiziksel rehabilitasyonu, bilişsel-duyuşsal müdahaleleri ve hasta merkezli bakım koordinasyonunu birleştiren esnek bir model gerektirir. Bu bütüncül yaklaşım, yalnızca ağrının şiddetini azaltmayı değil; hastanın işlevselliğini, sosyal katılımını ve yaşam kalitesini sürdürülebilir biçimde iyileştirmeyi hedeflemelidir.

KAYNAKÇA

1. Aki, Y., Okino, I., Tsuyama, G., Tanitsu, Y., Nishijo, H., & Takamoto, K. (2025). Relationship between the asymmetry of the resting scapular position and the prevalence of latent myofascial trigger points in the trapezius muscle in asymptomatic adults. *PLoS ONE*, 20(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335268>

2. Alles, S. R. A., & Smith, P. A. (2018). Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 315–347. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014399>
3. Alschuler, K. N., Ehde, D. M., & Jensen, M. P. (2013). The co-occurrence of pain and depression in adults with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 58(2), 217–221. <https://doi.org/10.1037/a0032008>
4. Altamura, C., Corbelli, I., Tommaso, M. de, Lorenzo, C. D., Lorenzo, G. D., Renzo, A. D., Filippi, M., Jannini, T. B., Messina, R., Parisi, P., Parisi, V., Pierelli, F., Rainero, I., Raucci, U., Rubino, E., Sarchielli, P., Li, L., Vernieri, F., Vollono, C., & Coppola, G. (2021). Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine [Review of *Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine*]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.640574>
5. Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Farmer, M. A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Current Opinion in Neurology*, 26(4), 360–367. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32836336ad>
6. Ariyibi, I. M., Igwama, G. T., & Akarogbe, O. L. (2025). A multimodal approach to chronic pain management: current practices and future directions. *International Medical Science Research Journal*, 5(1), 1–4. <https://doi.org/10.51594/imsrj.v5i1.1811>
7. Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2024). Neuroimaging and neuromodulation of invisible symptoms in multiple sclerosis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1376095>
8. Bair, M. J., Wu, J., Damush, T. M., Sutherland, J. M., & Kroenke, K. (2008). Association of Depression and Anxiety Alone and in Combination With Chronic Musculoskeletal Pain in Primary Care Patients. *Psychosomatic Medicine*, 70(8), 890–897. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318185c510>
9. Bartolo, M., Chiò, A., Ferrari, S., Tassorelli, C., Tamburini, S., Avenali, M., Azicnuda, E., Calvo, A., Caraceni, A., Defazio, G., Icco, R. D., Formisano, R., Franzoni, S., Greco, E., Jedrychowska, I., Magrinelli, F., Manera, U., Marchioni, E., Mariotto, S., ... Tanti, A. D. (2016). Assessing and treating pain in movement disorders, amyotrophic lateral sclerosis, severe acquired brain injury, disorders of consciousness, dementia, oncology and neuroinfectiology. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *PubMed*, 52(6), 841–854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27579582>
10. Bazzari, A. H., & Bazzari, F. H. (2022). Advances in targeting central sensitization and brain plasticity in chronic pain. *The Egyptian Journal of Neurology Psychiatry and Neurosurgery*, 58(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00472-y>
11. Bennett, J. L., Nickerson, M., Costello, F., Sergott, R. C., Calkwood, J., Galetta, S., Balcer, L. J., Markowitz, C., Vartanian, T., Morrow, M. J., Moster, M. L., Taylor, A. W., Pace, T. W. W., Frohman, T. C., & Frohman, E. M. (2014). Re-evaluating the treatment of acute optic neuritis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 799–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308185>
12. BİLSEL, B. A., DURUSOY, E., & Mutuş, R. (2023). Pain and Memory. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19, 290–301. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1253543>
13. Biscetti, L., Vanna, G. D., Cresta, E., Corbelli, I., Gaetani, L., Cupini, L. M., Calabresi, P., & Sarchielli, P. (2021). Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms [Review of *Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms*]. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1). Bio-Med Central. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02229-5>
14. Bruno, A., Dolcetti, E., & Centonze, D. (2022). Theoretical and Therapeutic Implications of the Spasticity-Plus Syndrome Model in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 12, 802918–802918. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.802918>
15. BULUT, S., KILIÇ, H., & Demir, C. F. (2011). Clinical and Demographical Features of The Patients with Multiple Sclerosis Followed in The Upper Part Section of Firat. *DergiPark (Istanbul University)*. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/firattip/issue/6350/84732>
16. Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain [Review of *Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain*]. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(7), 502–511. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>
17. Büyüknacar, H. S., Çiçek, F. A., & Kozan, H. Ç. (2024). Nöropatik Ağrıda Farmakolojik Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 33(2), 106–111. <https://doi.org/10.17827/aktd.1472782>
18. Castelnuovo, G., Giusti, E. M., Manzoni, G. M., Savio, D., Gatti, A., Gabrielli, S., Lacerenza, M., Pietrabissa, G., Cattivelli, R., Spatola, C. A. M., Corti, S., Novelli, M., Villa, V., Cottini, A., Lai, C., Pagnini, F., Castelli, L., Tavola, M., Torta, R., ... Tamburini, S. (2016). Psychological Considerations in the Assessment and Treatment of Pain in Neurorehabilitation and Psychological Factors Predictive of Therapeutic Response: Evidence and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation [Review of *Psychological Considerations in the Assessment and Treatment of Pain in Neurorehabilitation and Psychological Factors Predictive of Therapeutic Response: Evidence and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation*]. *Frontiers in Psychology*, 7. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00468>
19. Chan, S., Hadjistavropoulos, T., Williams, J., & Lints-Martindale, A. (2013). Evidence-based Development and Initial Validation of the Pain Assessment Checklist for Seniors With Limited Ability to Communicate-II (PACSLAC-II). *Clinical Journal of Pain*, 30(9), 816–824. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000039>

20. Chitnis, T., Vandercappellen, J., King, M. L., & Brichetto, G. (2022). Symptom Interconnectivity in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Potential Underlying Biological Disease Processes [Review of *Symptom Interconnectivity in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Potential Underlying Biological Disease Processes*]. *Neurology and Therapy*, 11(3), 1043–1070. Adis, Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00368-2>
21. Clauw, D. J., Essex, M. N., Pitman, V., & Jones, K. D. (2019). Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgraduate Medicine*, 131(3), 185–198. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1574403>
22. Coggan, J. S., Prescott, S. A., Bartol, T. M., & Sejnowski, T. J. (2010). Imbalance of ionic conductances contributes to diverse symptoms of demyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(48), 20602–20609. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013798107>
23. Coppens, S., Petzold, A., & Vries-Knoppert, W. A. E. J. de. (2015). Pain in Optic Perineuritis: Author Response. *Pure Amsterdam UMC*, 39(2), 101–102. <https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1004589>
24. Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage [Review of *Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage*]. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), 1–32. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>
25. Crayton, H., Heyman, R., & Rossman, H. (2004). A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology*, 63. https://doi.org/10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s12
26. Criado, M. B., Santos, M. J., Machado, J., Gonçalves, A. M., & Greten, H. J. (2017). Effects of Acupuncture on Gait of Patients with Multiple Sclerosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(11), 852–857. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0355>
27. Davis, K. D., Aghaepour, N., Ahn, A. H., Angst, M. S., Borsook, D., Brenton, A., Burczynski, M. E., Crean, C., Edwards, R. R., Gaudillière, B., Hergenroeder, G. W., Iadarola, M. J., Iyengar, S., Jiang, Y., Kong, J., Mackey, S., Saab, C. Y., Sang, C. N., Scholz, J., ... Pellemounter, M. A. (2020). Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities [Review of *Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities*]. *Nature Reviews Neurology*, 16(7), 381–400. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0362-2>
28. DeSouza, D. D., Hodaie, M., & Davis, K. D. (2016). Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia [Review of *Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia*]. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00095>
29. Dumas, N., Pecchi, É., O'Connor, R. P., Bos, R., & Moreau, D. (2024). Infrared Neuroglial Modulation of spinal locomotor networks. *Research Square (Research Square)*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4413152/v1>
30. Espírito-Santo, S., Coutinho, V. G., & Gomes, F. C. A. (2022). Synaptic pathology in multiple sclerosis: a role for Nogo-A signaling in astrocytes? *Neural Regeneration Research*, 18(1), 127–127. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.340407>
31. Fernández, Ó., Costa-Frossard, L., Martínez-Ginés, M., Montero, P., Prieto, J. M., & Ramió, L. (2020). The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00152>
32. Ferraro, D., Plantone, D., Morselli, F., Dallari, G., Simone, A. M., Vitetta, F., Sola, P., Primiano, G., Nociti, V., Pardini, M., Mirabella, M., & Vollono, C. (2017). Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*, 39(3), 445–453. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3217-x>
33. Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2020). Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>
34. Flor, H. (2003). Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35, 66–72. <https://doi.org/10.1080/16501960310010179>
35. Foley, P., Vesterinen, H. M., Laird, B., Sena, E. S., Colvin, L., Chandran, S., Macleod, M., & Fallon, M. (2012). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), 632–642. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
36. Gal, R. L., Vedula, S. S., & Beck, R. W. (2012). Corticosteroids for treating optic neuritis. In *Cochrane database of systematic reviews*. Cochrane. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001430.pub3>
37. Gallien, P., Gich, J., Sánchez-Dalmau, B., & Feneberg, W. (2014). Multidisciplinary Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *European Neurology*, 72, 20–25. <https://doi.org/10.1159/000367620>
38. García-Magro, N., Negro, P., Martín, Y. B., Núñez, Á., & Avendaño, C. (2020). Modulation of mechanosensory vibrissal responses in the trigeminocervical complex by stimulation of the greater occipital nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01161-y>
39. Garis, G., Haupts, M., Duning, T., & Hildebrandt, H. (2022). Heart rate variability and fatigue in MS: two parallel pathways representing disseminated inflammatory processes? [Review of *Heart rate variability and fatigue in MS: two parallel pathways representing disseminated inflammatory processes?*]. *Neurological Sciences*, 44(1), 83–98. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06385-1>
40. Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions.

- ons. *Psychological Bulletin*, 133(4), 581–624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>
41. Gklinos, P., Christodoulou, G. N., Pournara, D., Evangelopoulos, M.-E., & Mitsikostas, D.-D. (2026). Chronic Pain in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Clinical Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 873–873. <https://doi.org/10.3390/ijms27020873>
42. González, G. M., Hart, B. A. 't, Bugiani, M., Plemel, J. R., Schenk, G. J., Kooij, G., & Luchicchi, A. (2025). A focus on the normal-appearing white and gray matter within the multiple sclerosis brain: a link to smoldering progression [Review of *A focus on the normal-appearing white and gray matter within the multiple sclerosis brain: a link to smoldering progression*]. *Acta Neuropathologica*, 150(1). Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00401-025-02923-1>
43. Gryglas-Dworak, A., Schimel, J., Ettrup, A., Pickering, L., Josiassen, M. K., Ranc, K., & Ashina, S. (2024). Abstracts from the 17th European Headache Congress (EHC). *The Journal of Headache and Pain*, 25. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01793-4>
44. Gunes, Z. I., Kan, V. W. Y., Ye, X., & Liebscher, S. (2020). Exciting Complexity: The Role of Motor Circuit Elements in ALS Pathophysiology [Review of *Exciting Complexity: The Role of Motor Circuit Elements in ALS Pathophysiology*]. *Frontiers in Neuroscience*, 14. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00573>
45. Harrison, A. M., McCracken, L. M., Bogosian, A., & Moss-Morris, R. (2014). Towards a better understanding of MS pain: A systematic review of potentially modifiable psychosocial factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(1), 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.07.008>
46. Hoorbakht, H., & Bagherkashi, F. (2012). Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management. *The Open Ophthalmology Journal*, 6(1), 65–72. <https://doi.org/10.2174/1874364101206010065>
47. Huang, Y., Chen, S., Chen, H., Zhou, J., Jin, D., & Pan, H. (2021). Theta-Burst Stimulation of Primary Afferents Drives Long-Term Potentiation in the Spinal Cord and Persistent Pain via $\text{[Ca}^{2+}\text{]}_i$ -Bound NMDA Receptors. *Journal of Neuroscience*, 42(3), 513–527. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1968-21.2021>
48. Irwin, M. R., Olmstead, R., Bjurström, M. F., Finan, P. H., & Smith, M. T. (2022). Sleep disruption and activation of cellular inflammation mediate heightened pain sensitivity: a randomized clinical trial. *KTH Publication Database DiVA (KTH Royal Institute of Technology)*, 164(5), 1128–1137. <https://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000002811>
49. Jakimovski, D., Bittner, S., Zivadinov, R., Morrow, S. A., Benedict, R. H. B., Zipp, F., & Weinstock-Guttman, B. (2023). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 403(10422), 183–202. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01473-3)
50. Ji, R., Nackley, A. G., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/aln.00000000000002130>
51. Kardas, P., Lewek, P., & Matyjaszczyk, M. (2013). Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews [Review of *Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews*]. *Frontiers in Pharmacology*, 4. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>
52. Kenner, M., Menon, U., & Elliott, D. (2007). Multiple Sclerosis as A Painful Disease. *International Review of Neurobiology*, 79, 303–321. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(07\)79013-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(07)79013-x)
53. Khan, N., & Smith, M. T. (2013). Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology*, 22(1), 1–22. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0195-3>
54. Laviers, H., Petzold, A., & Braithwaite, T. (2024). How far should I manage acute optic neuritis as an ophthalmologist? A United Kingdom perspective [Review of *How far should I manage acute optic neuritis as an ophthalmologist? A United Kingdom perspective*]. *Eye*, 38(12), 2238–2245. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03164-4>
55. Lee, K., Kang, B., Lee, K., Son, S., Hwang, S., Kim, D. S., Park, J., & Cho, H. (2004). Spinal NF- κ B activation induces COX-2 upregulation and contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *European Journal of Neuroscience*, 19(12), 3375–3381. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2004.03441.x>
56. Liu, Y., Li, Y., Fang, Z.-H., Liao, H.-L., Zhang, Y., Lin, J., Liu, F., & Shen, J. (2022). NMDARs mediate peripheral and central sensitization contributing to chronic orofacial pain [Review of *NMDARs mediate peripheral and central sensitization contributing to chronic orofacial pain*]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.999509>
57. Lovell, J., Pham, T., Noaman, S., Davis, M.-C., Johnson, M., & Ibrahim, J. (2019). Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: a systematic review [Review of *Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: a systematic review*]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1077-4>
58. Lubejko, S. T., Livrizzi, G., Buczynski, S. A., Patel, J., Yung, J. C., Yaksh, T. L., & Banghart, M. R. (2024). Inputs to the locus coeruleus from the periaqueductal gray and rostroventral medulla shape opioid-mediated descending pain modulation. *Science Advances*, 10(17). <https://doi.org/10.1126/sciadv.adj9581>
59. Lubetzki, C., Sol-Foulon, N., & Desmazières, A. (2020). Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS [Review of *Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS*]. *Nature Reviews Neurology*, 16(8), 426–439. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0375-x>
60. Mackey, S., Aghaeepour, N., Gaudillière, B., Kao, M., Kaptan, M., Lannon, E., Pfyffer, D., & Weber, K. A. (2025). Innovations in acute and chronic pain biomarkers: enhancing diagnosis and personalized therapy. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 50(2), 110–120. <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106030>

61. Maleki, J., & Sullivan, A. B. (2011). Assessment and treatment of pain disorders in multiple sclerosis. In *Cambridge University Press eBooks* (pp. 707–713). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9781139023986.063>
62. McGinley, M., Goldschmidt, C., & Rae-Grant, A. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA*, 325(8), 765–765. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>
63. Meints, S. M., & Edwards, R. (2018). Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes [Review of *Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes*]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 168–182. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.017>
64. Melzack, R. (1999). From the gate to the neuro-matrix. *Pain*, 82. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00145-1)
65. Merkle, S., Sluka, K. A., & Frey-Law, L. (2018). The interaction between pain and movement [Review of *The interaction between pain and movement*]. *Journal of Hand Therapy*, 33(1), 60–66. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2018.05.001>
66. Mirabelli, E., & Elkabes, S. (2021). Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions [Review of *Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions*]. *Frontiers in Neurology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.793745>
67. Mitrović, S., Vidaković, A., Đorđević, O., Bukumirić, Z., Dujović, S. D., Tomić, T. D., & Konstantinović, L. (2024). The association of pain with walking speed and functional abilities in patients suffering from progressive forms of multiple sclerosis. *Medicinska Istrazivanja*, 57(3), 9–17. <https://doi.org/10.5937/medi57-48108>
68. Moayed, M., & Davis, K. D. (2012). Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*, 109(1), 5–12. <https://doi.org/10.1152/jn.00457.2012>
69. Murphy, K., Bethea, J. R., & Fischer, R. (2017). Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives. In *Codon Publications eBooks* (pp. 53–69). Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch4>
70. Murúa, S. R., Farez, M., & Quintana, F. J. (2021). The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, 17(1), 121–139. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052920-040318>
71. Nijs, J., Leysen, L., Vanlauwe, J., Logghe, T., Ickmans, K., Polli, A., Malfliet, A., Coppeters, I., & Huysmans, E. (2019). Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(16), 1961–1970. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1647166>
72. O'connor, A., Schwid, S. R., Herrmann, D. N., Markman, J. D., & Dworkin, R. H. (2007). Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*, 137(1), 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024>
73. Oset, M., Stasiolek, M., & Matysiak, M. (2020). Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis—How Much and How Important? [Review of *Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis—How Much and How Important?*]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(7). Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
74. Özyurt, M. G., Topkara, B., İşak, B., & Türker, K. S. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis weakens spinal recurrent inhibition and post-activation depression. *Clinical Neurophysiology*, 131(12), 2875–2886. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.021>
75. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. (2012). In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 13, Issue 1, pp. 320–320). Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0320-5.pdf>
76. Pelletier, R., Higgins, J., & Bourbonnais, D. (2015). Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0480-y>
77. Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2020). Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together [Review of *Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together*]. *Frontiers in Psychology*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.603420>
78. Petzold, A., Wattjes, M. P., Costello, F., Flores-Rivera, J., Fraser, C. L., Fujihara, K., Leavitt, J. A., Marignier, R., Paul, F., Schippling, S., Sindic, C., Villoslada, P., Weinshenker, B. G., & Plant, G. T. (2014). The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol [Review of *The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol*]. *Nature Reviews Neurology*, 10(8), 447–458. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.108>
79. Pharmacological and Non-pharmacological Approaches for the Management of Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. (2024). In *CNS Drugs* (Vol. 38, Issue 3, pp. 205–224). Adis, Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01072-5.pdf>
80. Pinho-Ribeiro, F. A., Verri, W. A., & Chiu, I. M. (2016). Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation [Review of *Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation*]. *Trends in Immunology*, 38(1), 5–19. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
81. Racke, M. K., Frohman, E. M., & Frohman, T. C. (2022). Pain in Multiple Sclerosis: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Management Through Clinical Vignettes. *Frontiers in Neurology*, 12, 799698–799698. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799698>
82. Radojčić, M. R., & Chen, L. (2024). Editorial: Musculoskeletal pain phenotypes and personalised pain medicine. *Frontiers in Pain Research*, 5, 1481839–1481839. <https://doi.org/10.3389/fpain.2024.1481839>
83. Raghavan, P. (2015). Upper Limb Motor Impairment After Stroke [Review of *Upper Limb Motor Impairment After Stroke*]. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of*

- North America*, 26(4), 599–610. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.06.008>
84. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S. J., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [Review of *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*]. *Pain*, 161(9), 1976–1982. Lipincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
 85. Richards, R. G., Sampson, F., Beard, S., & Tappenden, P. (2002). A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models [Review of *A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models*]. *Health Technology Assessment*, 6(10). NIHR Journals Library. <https://doi.org/10.3310/hta6100>
 86. Roh, J., Go, E. J., Park, J., Kim, Y. H., & Park, C. (2020). Resolvins: Potent Pain Inhibiting Lipid Mediators via Transient Receptor Potential Regulation [Review of *Resolvins: Potent Pain Inhibiting Lipid Mediators via Transient Receptor Potential Regulation*]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.584206>
 87. Runge, N., Ahmed, I., Saueressig, T., Perea, J., Labie, C., Maïresse, O., Nijs, J., Malfliet, A., Verschueren, S., Asche, D. V., Vlam, K. de, Waeyenberg, T. V., Haute, J. V., & Baets, L. D. (2024). The bidirectional relationship between sleep problems and chronic musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain*, 165(11), 2455–2467. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003279>
 88. Sarin, S., Lawal, T., & Abboud, H. (2023). Spinal dystonia and other spinal movement disorders. *Dystonia*, 2. <https://doi.org/10.3389/dyst.2023.11303>
 89. Shabani, M., Soti, M., Soltani, M., Naderi, Y., Kohlmeier, K. A., & Shabani, M. (2025). Co-administration of low-dose-Naltrexone and Carbamazepine remarkably ameliorate allodynia and cognitive deficit in a rat model of trigeminal neuralgia. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14820-4>
 90. Shi, Y., & Wu, W. (2023). Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress [Review of *Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress*]. *BMC Medicine*, 21(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03076-2>
 91. Sirucek, L., Ganley, R. P., Zeilhofer, H. U., & Schweinhardt, P. (2022). Diffuse noxious inhibitory controls and conditioned pain modulation: a shared neurobiology within the descending pain inhibitory system? *Pain*, 164(3), 463–468. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002719>
 92. Skelly, A. C., Chou, R., Dettori, J. R., Brodt, E., Diulio-Nakamura, A., Mauer, K., Fu, R., Yu, Y., Wasson, N., Kanter, S., & Stabler-Morris, S. (2021). *Integrated and Comprehensive Pain Management Programs: Effectiveness and Harms*. <https://doi.org/10.23970/ahrqepccer251>
 93. Solaro, C., Trabucco, E., & Uccelli, M. M. (2012). Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(1), 320–320. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0320-5>
 94. Solaro, C., & Uccelli, M. M. (2011). Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nature Reviews Neurology*, 7(9), 519–527. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.120>
 95. Stecco, A., Stecco, C., & Raghavan, P. (2014). Peripheral Mechanisms Contributing to Spasticity and Implications for Treatment. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 2(2), 121–127. <https://doi.org/10.1007/s40141-014-0052-3>
 96. Stehlik, R., & Ulfberg, J. (2020). (Neuro)Inflammatory Component May Be a Common Factor in Chronic Widespread Pain and Restless Legs Syndrome. *Current Sleep Medicine Reports*, 6(3), 121–128. <https://doi.org/10.1007/s40675-020-00180-0>
 97. Steiner, T. J., Jensen, R., Katsarava, Z., Linde, M., MacGregor, E. A., Osipova, V. [], Paemeleire, K., Olesen, J., Peters, M., & Martelletti, P. (2019). Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 57–57. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>
 98. Suputtitad, A. (2023). Emerging theory of sensitization in post-stroke muscle spasticity [Review of *Emerging theory of sensitization in post-stroke muscle spasticity*]. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 4. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1169087>
 99. Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., Vécsei, L., & Trojano, L. (2019). Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology*, 2019, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2019/8685954>
 100. Tavares, I., Costa-Pereira, J. T., & Martins, I. (2021). Monoaminergic and Opioidergic Modulation of Brainstem Circuits: New Insights Into the Clinical Challenges of Pain Treatment? [Review of *Monoaminergic and Opioidergic Modulation of Brainstem Circuits: New Insights Into the Clinical Challenges of Pain Treatment?*]. *Frontiers in Pain Research*, 2. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.696515>
 101. Thevar, P., Butzkueven, H., Ray, J. C., McIlroy, A., Hutton, E., & Alptsis, R. (2025). Migraine in Multiple Sclerosis: Underlying Mechanisms, Shared Symptoms, and Approaches to Management. *International Journal of MS Care*, 236–236. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2024-056>
 102. Thompson, J. M., & Neugebauer, V. (2018). Cortico-limbic pain mechanisms [Review of *Cortico-limbic pain mechanisms*]. *Neuroscience Letters*, 702, 15–23. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.037>
 103. Tripdatabase. (2025). What are the best practices in holistic pain management? *Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research)*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18115255>

104. Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C., & Cruccu, G. (2012). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260(2), 351–367. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>
105. Turk, D. C., & Wilson, H. (2010). Fear of Pain as a Prognostic Factor in Chronic Pain: Conceptual Models, Assessment, and Treatment Implications [Review of *Fear of Pain as a Prognostic Factor in Chronic Pain: Conceptual Models, Assessment, and Treatment Implications*]. *Current Pain and Headache Reports*, 14(2), 88–95. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0094-x>
106. Urits, I., Adamian, L., Fiocchi, J., Hoyt, D., Ernst, C. A., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports*, 23(8), 59–59. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0800-2>
107. Uyar, M., & Köken, İ. Ş. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Dergisi*, 16(2). <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2017.12>
108. Vierck, C. J., Whitsel, B. L., Favorov, O. V., Brown, A. W., & Tommerdahl, M. (2012). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain [Review of *Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain*]. *Pain*, 154(3), 334–344. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.10.021>
109. Warfield, A. E., Prather, J. F., & Todd, W. D. (2021). Systems and Circuits Linking Chronic Pain and Circadian Rhythms [Review of *Systems and Circuits Linking Chronic Pain and Circadian Rhythms*]. *Frontiers in Neuroscience*, 15. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.705173>
110. Wilhelm, H., & Schabet, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis [Review of *The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis*]. *Deutsches Ärzteblatt International*. Deutscher Ärzte-Verlag. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0616>
111. Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? [Review of *What is this thing called pain?*]. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3742–3744. American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/jci45178>
112. YAŞARER, Ö., & Çopuroğlu, Ö. B. (2022). Rehabilitation medicine as an integral part of pain medicine. *Anaesthesia Pain & Intensive Care*, 26(6), 739–742. <https://doi.org/10.35975/apic.v26i6.2080>
113. Yilmazer, C., Lamers, I., Solaro, C., & Feys, P. (2020). Clinical perspective on pain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(4), 502–511. <https://doi.org/10.1177/1352458520952015>
114. Yu, J., Hu, R., Mao, Y., Tai, Y., Qun, S., Zhang, Z., Chen, D., & Jin, Y. (2022). Up-regulation of HCN2 channels in a thalamocortical circuit mediates allodynia in mice. *National Science Review*, 10(2). <https://doi.org/10.1093/nsr/nwac275>
115. Трушникова, Т. Н., Хайбуллина, Д. Х., Бабичева, Н. Н., & Safarov, I. I. (2025). Myoadaptive overload syndromes of lower extremities in multiple sclerosis patients. *S S Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 125(7), 89–89. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507289>

BAŞ AĞRISI VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI



Aslı Gamze ŞENER¹

Giriş

Baş ağrısı, menenjit, ensefalit ve beyin apseleri de dahil olmak üzere tüm intrakraniyal enfeksiyonlarla ilişkili ve çok sık görülen bir semptomdur (1). Epidemiyolojik araştırmalara göre nüfusun yaklaşık %60 kadarının hayatlarında en az bir kez enfeksiyonla ilişkili baş ağrısı yaşamış olduğu görülmektedir (2). Baş ağrısı genellikle inflamasyon, dehidratasyon ve metabolik değişiklik durumlarında sistemik enfeksiyonlarda bir semptom olarak karşımıza çıkar. İntrakraniyal enfeksiyonlarda izole veya primer semptom olarak baş ağrısının biçimi etken patojene bağlı olarak değişebilir. Pa-

tojen mikroorganizmanın kullandığı intrakraniyal basınç artışı ve menengial irritasyon gibi predominant mekanizmalar baş ağrısının özelliğinde farklılık yaratabilmektedir. İntrakraniyal enfeksiyona sekonder olarak ortaya çıkan baş ağrısı, enfeksiyon sonrası dönemde de devam edebilir (3). Enfeksiyonlardaki baş ağrılarının altında yatan mekanizmalar arasında meninks irritasyonu, meninks traksiyonu, artmış intrakraniyal basınç (İKB) veya trigemino-vasküler sistemin aktivasyonunu sayılabilir (1). Enfeksiyonlarda genel bir semptom olarak baş ağrısının mekanizmaları Şekil 1'de görülmektedir.

¹ Prof.Dr, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. agsener@gmail.com, ORCID iD. 0000-0002-9274-9451

ritasyon bulguları ile birlikte ise olgunun erken dönemde tanınması, uygun tanısal yaklaşımla sağaltımın erken dönemde başlatılması kritik öneme sahiptir. Günümüzde gelişen tanı yöntemleri ve antimikrobiyal tedavi seçeneklerine karşın santral sinir sistemi enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Klinisyenlerin baş ağrısını yalnızca yaygın bir yakınma olarak değil, altta yatan ciddi bir enfeksiyonun uyarıcı işareti olarak değerlendirmesi erken tanı, etkili tedavi ve daha iyi hasta sonuçlarına ulaşılmasını sağlayacaktır. Bu aşamada Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarının hızlı ve doğru tanı konusundaki sorumluluğu da vurgulanması gereken bir noktadır.

KAYNAKÇA

1. Marchioni E, Minoli L. Headache attributed to infections: nosography and differential diagnosis. In: Hallett M, editor. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 601–626. doi:10.1016/S0072-9752(10)97052-8.
2. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. Neurology. American Academy of Neurology; 1992;42(6):1225–1231. doi:10.1212/WNL.42.6.1225.
3. Ramesh R, Ranganathan LN. Headache in infections. Current Opinion in Neurology. Wolters Kluwer; 2025;38(3):281–287. doi:10.1097/WCO.0000000000001348.
4. Messlinger K, Strassman A, Burstein R. Anatomy and physiology of pain sensitive cranial structures. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (eds.) Wolff's Headache and Other Head Pain. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008. p. 95–104.
5. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al. Acute bacterial meningitis in adults. Lancet. Elsevier; 2016;388(10063):3036–3047. doi:10.1016/S0140-6736(16)30654-7.
6. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. Journal of Infectious Diseases. Oxford University Press; 1985;151(5):859–868.
7. Kim KS. Investigating bacterial penetration of the blood-brain barrier for the pathogenesis, prevention, and therapy of bacterial meningitis. ACS Infectious Diseases. American Chemical Society; 2020;6(1):34–42. doi:10.1021/acsinfecdis.9b00307.
8. Hoffmann O, Dirnagl U, Weber JR. The trigeminovascular system in bacterial meningitis. Microscopy Research and Technique. Wiley; 2001;53(3):188–192. doi:10.1002/jemt.1090.
9. Weber JR, Sakai F. Headache attributed to infection. In: Olesen J (ed.) The Secondary Headaches. New York: Oxford University Press; 2005. p. 981–988.
10. Gladstone J, Bigal ME. Headaches attributable to infectious diseases. Current Pain and Headache Reports. Springer Nature; 2010;14(4):299–308. doi:10.1007/s11916-010-0125-7.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. SAGE Publications; 2013;33(9):629–808. doi:10.1177/0333102413485658.
12. Kumar S, Verma R, Garg RK, et al. Prevalence and outcome of headache in tuberculous meningitis. Neurosciences (Riyadh). 2016;21(2):138–144. doi:10.17712/nsj.2016.2.20150771.
13. Sampaio Rocha-Filho PA. Headache associated with COVID-19: epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. Headache. Wiley; 2022;62(6):650–656. doi:10.1111/head.14319.
14. Fernandez-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. Cephalalgia. SAGE Publications; 2021;41(13):1332–1341. doi:10.1177/03331024211020404.
15. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. In: Tselis AC, Booss J (eds.) Handbook of Clinical Neurology. Vol. 140. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 349–364. doi:10.1016/B978-0-444-63600-3.00019-2.
16. He T, Kaplan S, Kamboj M, et al. Laboratory diagnosis of central nervous system infection. Current Infectious Disease Reports. Springer Nature; 2016;18(11):35. doi:10.1007/s11908-016-0545-6.
17. Rzaska M, Niewiadomski S, Karwacki Z. Molecular mechanisms of bacterial infections of the central nervous system. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2017;49(5):387–392. doi:10.5603/AIT.2017.0080.
18. Barker R, Wharton SB. Infection in brain damage. In: Fawcett JW, Rosser AE, Dunnett SB (eds.) Brain Repair. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 55–78.
19. Wizemann TM, Heinrichs JH, Adamou JE, et al. Use of a whole-genome approach to identify vaccine molecules affording protection against Streptococcus pneumoniae infection. Infection and Immunity. American Society for Microbiology; 2001;69(3):1593–1598. doi:10.1128/IAI.69.3.1593-1598.2001.
20. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2010;23(3):467–492. doi:10.1128/CMR.00070-09.
21. Ladhani S, Slack MPE, Heys M, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2008;93(8):665–669. doi:10.1136/ad.2007.134486.

22. Keskin E, Öz M, Çakır Y, et al. Akut bakteriyel menenjit tanılı hastalarda etken bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları: retrospektif değerlendirme. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2024;54(2):135–143. doi:10.54453/TMCD.2024.1260800.
23. van de Beek D, Brouwer MC, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2016;2:16074. doi:10.1038/nrdp.2016.74.
24. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. İki yüz dört bakteriyel menenjit olgusunun retrospektif olarak incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2010;30(5):1675–1682.
25. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, et al. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2003;16(1):11–14.
26. Kaya A, Taşyaran MA, Parlak M, et al. Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine son on yılda yatan akut bakteriyel menenjit olguları. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 1995;29(3):250–254.
27. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. Elsevier; 2021;398(10306):1171–1183. doi:10.1016/S0140-6736(21)00883-7.
28. Davis LE. Acute bacterial meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2018;24(5):1264–1283. doi:10.1212/CON.0000000000000657.
29. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Le Infezioni in Medicina*. 2016;24(2):105–111.
30. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. Springer Nature; 2009;69(18):2577–2596. doi:10.2165/11530590-000000000-00000.
31. Voetsch AC, Angulo FJ, Jones TF, et al. Reduction in the incidence of invasive listeriosis in FoodNet sites, 1996–2003. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2007;44(4):513–520. doi:10.1086/511039.
32. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 1993;149(11):1659–1665.
33. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recommendations and Reports*. Centers for Disease Control and Prevention; 2002;51(RR-11):1–22.
34. Karadağ FY, Hızal K, Gelişen O. Doğum eylemindeki gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu. *Journal of the Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*. 2013;10:16–20.
35. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Group A streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2002;34(9):e32–e36. doi:10.1086/339541.
36. Perera N, Abulhoul L, Green MR, et al. Group A streptococcal meningitis: case report and review of the literature. *Journal of Infection*. Elsevier; 2005;51(1):E1–E4. doi:10.1016/j.jinf.2004.09.004.
37. Federico G, Tumbarello M, Spanu T, et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 post-neurosurgical patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2001;33(7):533–537. doi:10.1080/00365540110026648.
38. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis: a review of 104 nationwide consecutive cases. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(16):1902–1908.
39. Brouwer MC, Keizerweerd GD, de Gans J, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* meningitis in adults. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2009;41(5):375–377. doi:10.1080/00365540902849390.
40. Pintado V, Meseguer MA, Fortún J, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer; 2002;21(12):864–868. doi:10.1007/s10096-002-0848-4.
41. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2009;9(4):245–255. doi:10.1016/S1473-3099(09)70055-6.
42. Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. *American Journal of Infection Control*. Elsevier; 2002;30(3):158–164. doi:10.1067/mic.2002.119925.
43. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr, et al. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *Journal of Pediatrics*. Elsevier; 1993;122(1):15–21. doi:10.1016/S0022-3476(05)83484-1.
44. Nkoumou MO, Betha G, Kombila M, et al. Bacterial and mycobacterial meningitis in HIV-positive compared with HIV-negative patients in an internal medicine ward in Libreville, Gabon. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32(3):345–346.
45. Molyneux EM, Tembo M, Kayira K, et al. The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2003;88(12):1112–1118. doi:10.1136/adc.88.12.1112.
46. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernández I, et al. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993–2003). *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier; 2008;12(4):380–386. doi:10.1016/j.ijid.2007.09.009.
47. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2011;364(21):2016–2025. doi:10.1056/NEJMoA1005384.
48. Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system: update on diagnosis and treatment. *Archives of Neurology*. American Medical Association;

- 2002;59(5):712–718. doi:10.1001/archneur.59.5.712.
49. Chadwick DR. Viral meningitis. *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2006;75–76(1):1–14. doi:10.1093/bmb/ldl003.
 50. Henquell C, Chambon M, Bailly JL, et al. Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis: interest of systematic genome detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results. *Journal of Clinical Virology*. Elsevier; 2001;21(1):29–35. doi:10.1016/S1386-6532(00)00179-7.
 51. Al-Qahtani SM, Shati AA, Alqahtani YA, et al. Etiology, clinical phenotypes, epidemiological correlates, laboratory biomarkers and diagnostic challenges of pediatric viral meningitis: descriptive review. *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media; 2022;10:923125. doi:10.3389/fped.2022.923125.
 52. Dagan R, Jenista JA, Menegus MA. Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection. *Journal of Pediatrics*. Elsevier; 1988;113(6):975–978. doi:10.1016/S0022-3476(88)80566-0.
 53. Masri A, Dwaikat A, Haroun N, et al. Aseptic meningitis and its viral etiologies, clinical characteristics and management practices in children: a retrospective hospital-based study from Jordan. *Cureus*. 2022;14(4):e24383. doi:10.7759/cureus.24383.
 54. Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 1999;341(13):936–942. doi:10.1056/NEJM199909233411302.
 55. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's meningitis. *Herpes*. 2004;11(Suppl 2):57A–64A.
 56. Alford CA Jr, Dolin R, Hirsch MS, et al. Herpes simplex encephalitis and clinical trial design. *Lancet*. Elsevier; 1982;1(8279):1013–1014. doi:10.1016/S0140-6736(82)92347-8.
 57. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı dokümanları. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025.
 58. Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases*. Wolters Kluwer; 2023;36(3):177–185. doi:10.1097/QCO.0000000000000927.
 59. Cantu RM, Das JM. Viral meningitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
 60. Beltran-Reyes P, Ostrosky-Zeichner L, Gonzalez-Lara MF. Update on diagnosis and treatment of fungal meningitis: lessons from recent outbreaks. *Current Opinion in Infectious Diseases*. Wolters Kluwer; 2024;37(6):437–442. doi:10.1097/QCO.0000000000001094.
 61. Mohamed SH, Nyazika TK, Ssebambulidde K, et al. Fungal CNS infections in Africa: the neuroimmunology of cryptococcal meningitis. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media; 2022;13:804674. doi:10.3389/fimmu.2022.804674.
 62. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathogens and Global Health*. Taylor & Francis; 2023;117(1):14–23. doi:10.1080/20477724.2022.2156630.
 63. Del Brutto OH. Human neurocysticercosis: an overview. *Pathogens*. MDPI; 2022;11(10):1212. doi:10.3390/pathogens11101212.
 64. Güémez A, García E. Primary amoebic meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*: pathogenesis and treatments. *Biomolecules*. MDPI; 2021;11(9):1320. doi:10.3390/biom11091320.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM AĞRILARINDA MİKROBİYAL ETKENLER; PATOGENEZDEN KLİNİĞE



Yener ÖZEL¹

1.Giriş

Gastrointestinal sistem (GIS), insan vücudunun en geniş yüzey alanına sahip organ sistemlerinden biri olup, besinlerin sindirimi ve emiliminin yanı sıra bağışıklık sistemi ve mikrobiyota ile olan yakın ilişkisi nedeniyle sağlık ve hastalık süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Karın ağrısı ise gastrointestinal sistem hastalıklarının en sık görülen semptomlarından biri olup, dünya genelinde sağlık kuruluşlarına başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gastrointestinal ağrının etiyolojisi oldukça geniş olmakla birlikte enfeksiyöz nedenler özellikle akut ve kronik gastrointestinal hastalıkların önemli bir bölümünden sorumludur.

Bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar gibi çok çeşitli mikrobiyal etkenler gastrointestinal sistemde enfeksiyon oluşturabilmekte ve farklı mekanizmalar aracılığıyla ağrı gelişimine neden olabilmektedir. Bu etkenler doğrudan mukozal invazyon, toksin üretimi, inflamasyonun tetiklenmesi, bağırsak bariyerinin bozulması veya enterik sinir sistemi üzerinde oluşturdukları etkiler sonucunda visseral ağrıya yol açabilmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, gastrointestinal ağrının yalnızca enfeksiyonun oluşturduğu doku hasarı ile açıklanamayacağını; mikrobiyota değişiklikleri, nöroimmün yanıtlar ve bağırsak-beyin eksenindeki karmaşık etkileşimlerin de ağrının ortaya çıkmasında ve devamlılığında önemli rol oynadığını göstermiştir.

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, yener_ozel@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6618-8251

mikrobiyotası ve merkezi sinir sistemi arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

Mikrobiyal enfeksiyonlar sırasında gelişen mukozal invazyon, toksin üretimi, inflamasyon ve bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmalar, periferik nosiseptörlerin aktivasyonuna ve visseral ağrı oluşumuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra enfeksiyonların tetiklediği nöroimmün yanıtlar ve enterik sinir sistemindeki fonksiyonel değişiklikler, ağrı duyarlılığını artırarak visseral hipersensitivite gelişimine zemin hazırlamaktadır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin gastrointestinal ağrının oluşumu ve sürdürülmesindeki merkezi rolünü ortaya koymuş; bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kronik abdominal ağrı ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu bölümde ele alınan bakteriyel, viral, paraziter ve fungal etkenler, gastrointestinal sistemin farklı bölgelerini etkileyerek değişen şiddette ağrı tablolarına yol açmaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında epigastrik ağrı ve dispepsi ön planda iken, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve patojenik *Escherichia coli* türleri inflamatuvar enterit ve kolit tabloları ile ilişkili abdominal ağrıya neden olmaktadır. Viral gastroenterit etkenleri daha çok akut ve kendini sınırlayan karın ağrısı oluştururken, bazı paraziter enfeksiyonlar ve fırsatçı fungal enfeksiyonlar kronik inflamasyon, obstrüksiyon veya doku invazyonu yoluyla daha uzun süreli ve ciddi ağrı tablolarına yol açabilmektedir.

Mikrobiyal enfeksiyonların klinik önemini artıran bir diğer konu ise post-enfeksiyöz gastrointestinal sendromlardır. Akut enfeksiyonun ortadan kalkmasından sonra devam eden düşük dereceli inflamasyon, disbiyozis ve visseral hipersensitivite sonucunda gelişen kronik abdominal ağrı ve irritabl bağırsak sendromu benzeri tablolar, gastrointestinal enfeksiyonların uzun

dönem sonuçları arasında yer almaktadır. Bu durum, gastrointestinal ağrının değerlendirilmesinde yalnızca akut enfeksiyonun değil, enfeksiyon sonrası dönemin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak gastrointestinal ağrı, mikrobiyal etkenler ile konak arasındaki çok boyutlu etkileşimlerin klinik bir yansımasıdır. Moleküler tanı yöntemleri, mikrobiyota analizleri ve nörogastroenteroloji alanındaki gelişmeler sayesinde ağrının altında yatan mekanizmalar giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Gelecekte mikrobiyota temelli tedaviler, hedefe yönelik immünomodülatör yaklaşımlar ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, mikrobiyal enfeksiyonlara bağlı gastrointestinal ağrının yönetiminde yeni ufuklar açacaktır. Bu nedenle gastrointestinal ağrının değerlendirilmesinde mikrobiyal etkenlerin göz ardı edilmemesi, tanı ve tedavi süreçlerinin bütüncül bir yaklaşımla ele alınması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Drewes AM, Olesen AE, Farmer AD, et al. Gastrointestinal pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):1. doi:10.1038/s41572-019-0135-7.
2. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *American Family Physician*. 2008;77(7):971-978.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014.
4. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(11):1211-1228.
5. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(4):535-544. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x.
6. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032.
7. Butt MF, Reghefaoui MH, Benedict AS, et al. Irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: An evidence-based practical review. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(1):116. doi:10.3390/jcm15010116.

8. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral pain. *Annual Review of Physiology*. 2019;81:261-284. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114525.
9. Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D, Schemann M. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(Suppl 1):1-19. doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00871.x.
10. Wang S, Wang Y, Miao J, et al. Enteric nervous system and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report*. 2026;14:goag005. doi:10.1093/gastro/goag005.
11. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018.
12. Morais LH, Schreiber HL IV, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(4):241-255. doi:10.1038/s41579-020-00460-0.
13. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28(2):203-209.
14. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):141-153. doi:10.1038/nri3608.
15. Graves NS. Acute gastroenteritis. *Primary Care*. 2013;40(3):727-741. doi:10.1016/j.pop.2013.05.006.
16. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(1):G52-G62. doi:10.1152/ajpgi.00338.2016.
17. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: Review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;38(7):1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6.
18. Wallrapp A, Chiu IM. Neuroimmune interactions in the intestine. *Annual Review of Immunology*. 2024;42(1):489-519. doi:10.1146/annurev-immunol-101921-042929.
19. Prystupa A, Mróz T, Wojciechowska K, et al. Clinical approach to visceral pain in irritable bowel syndrome: Pathophysiology, symptoms, and treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013;20(1):8-13.
20. Deising A, Gutierrez RL, Porter CK, Riddle MS. Postinfectious functional gastrointestinal disorders: A focus on epidemiology and research agendas. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013;9(3):145-157.
21. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
22. Lamichhane B, Mawad AMM, Saleh M, et al. Salmonellosis: An overview of epidemiology, pathogenesis, and innovative approaches to mitigate the antimicrobial resistant infections. *Antibiotics*. 2024;13(1):76. doi:10.3390/antibiotics13010076.
23. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. *The Lancet*. 2018;391(10122):801-812. doi:10.1016/S0140-6736(17)33296-8.
24. Mattock E, Blocker AJ. How do the virulence factors of Shigella work together to cause disease? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:64. doi:10.3389/fcimb.2017.00064.
25. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):687-720. doi:10.1128/CMR.00006-15.
26. Talukdar PK, Dines MC, Shelden EA, et al. Campylobacter jejuni regulates cell cycle progression to potentiate host cell invasion. *Cell Communication and Signaling*. 2025;23(1):343. doi:10.1186/s12964-025-02348-z.
27. Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence factors of enteric pathogenic Escherichia coli: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9922. doi:10.3390/ijms22189922.
28. Cobo-Simón M, Hart R, Ochman H. Escherichia coli: What is and which are? *Molecular Biology and Evolution*. 2023;40(1):msac273. doi:10.1093/molbev/msac273.
29. Markantonis JE, Fallon JT, Madan R, Alam MZ. Clostridioides difficile infection: Diagnosis and treatment challenges. *Pathogens*. 2024;13(2):118. doi:10.3390/pathogens13020118.
30. Seabaugh JA, Anderson DM. Pathogenicity and virulence of Yersinia. *Virulence*. 2024;15(1):2316439. doi:10.1080/21505594.2024.2316439.
31. Almagro-Moreno S, Martinez-Urtaza J, Pukatzki S. Vibrio infections and the twenty-first century. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2023;1404:1-16. doi:10.1007/978-3-031-22997-8_1.
32. Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, et al. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterology*. 2022;22(1):89. doi:10.1186/s12876-022-02171-7.
33. Karst SM, Tibbetts SA. Recent advances in understanding norovirus pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2016;88(11):1837-1843. doi:10.1002/jmv.24559.
34. Winder N, Gohar S, Muthana M. Norovirus: An overview of virology and preventative measures. *Viruses*. 2022;14(12):2811. doi:10.3390/v14122811.
35. Pawłuszkiewicz K, Ryglowski PJ, Idzik N, et al. Rotavirus infections: Pathophysiology, symptoms, and vaccination. *Pathogens*. 2025;14(5):480. doi:10.3390/pathogens14050480.
36. Chio CC, Chien JC, Chan HW, Huang HI. Overview of the trending enteric viruses and their pathogenesis in intestinal epithelial cell infection. *Biomedicines*. 2024;12(12):2773. doi:10.3390/biomedicines12122773.
37. Cortez V, Meliopoulos VA, Karlsson EA, et al. Astrovirus biology and pathogenesis. *Annual Review of Virology*. 2017;4(1):327-348. doi:10.1146/annurev-virology-101416-041742.
38. Fernández S, Castro P, Azoulay E. What intensivists need to know about cytomegalovirus infection in immunocompromised ICU patients. *Intensive Care Medicine*. 2025;51(1):39-61. doi:10.1007/s00134-024-07737-5.
39. Yeh PJ, Wu RC, Chen CL, et al. Cytomegalovirus diseases of the gastrointestinal tract in immunocompetent patients: A narrative review. *Viruses*. 2024;16(3):346. doi:10.3390/v16030346.

40. Guillén N. Pathogenicity and virulence of *Entamoeba histolytica*, the agent of amoebiasis. *Virulence*. 2023;14(1):2158656. doi:10.1080/21505594.2022.2158656.
41. Adam RD. *Giardia duodenalis*: Biology and pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34(4):e00024-19. doi:10.1128/CMR.00024-19.
42. Oladele DB, Swain M, Robinson G, et al. A review of recent *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum* gp60 subtypes. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*. 2025;8:100292. doi:10.1016/j.crpvbd.2025.100292.
43. Lee Y, Lu M, Lillehoj HS. Coccidiosis: Recent progress in host immunity and alternatives to antibiotic strategies. *Vaccines*. 2022;10(2):215. doi:10.3390/vaccines10020215.
44. Schindler-Piontek M, Chaubal N, Dehmani S, et al. Ascariasis, a review. *Medical Ultrasonography*. 2022;24(3):329-338. doi:10.11152/mu-3343.
45. Siviero I, de Almeida UVB, Penna CRR, et al. Abdominal complications of ascariasis in childhood. *Journal de Pediatria*. 2024;100(5):460-467. doi:10.1016/j.jpmed.2024.02.001.
46. Özen FZ, Celep G. Clinicopathological assessment in patients with *Enterobius vermicularis* infection. *Turkiye Parazitoloji Dergisi*. 2023;47(2):93-99. doi:10.4274/tpd.galenos.2023.02418.
47. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*. 2018;391(10117):252-265. doi:10.1016/S0140-6736(17)31930-X.
48. Behniafar H, Sepidarkish M, Tadi MJ, et al. The global prevalence of *Trichuris trichiura* infection in humans (2010–2023): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2024;17(5):800-809. doi:10.1016/j.jiph.2024.03.005.
49. Napieralska A, Garbarczyk W, Kapla A, et al. Taeniasis: Symptoms, diagnosis and treatment – A systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025;79:58206. doi:10.12775/JEHS.2025.79.58206.
50. Luvira V, Siripoon T, Phiboonbanakit D, et al. *Strongyloides stercoralis*: A neglected but fatal parasite. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2022;7(10):310. doi:10.3390/tropicalmed7100310.
51. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18026. doi:10.1038/nrdp.2018.26.
52. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1445-1456. doi:10.1056/NEJMr1315399.
53. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*. 2018;56(Suppl 1):93-101. doi:10.1093/mmy/myx101.
54. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(12):e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

TRANSPLANTASYON HASTALARINDA AĞRI YÖNETİMİ



Mustafa DÜZENLİ¹

Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya bu tür bir hasar ile tanımlanan, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim” olarak tanımlamaktadır. Bu tanım, ağrının sadece fiziksel bir duyum değil, aynı zamanda duygusal bir durum olduğunu vurgular (1).

Ağrı her zaman öznel, kişisel ve sübjektiftir. Ağrı hem ne hissettirdiği (duyuşsal) hem de kişiyi ne kadar rahatsız ettiği (duyuşsal/afektif) ile tanımlanır. Ağrı, doku hasarı olmasa bile (örneğin sadece psikolojik faktörlerle veya sinir sistemindeki hassasiyetle) hissedilebilir ve bildirilmişse gerçek kabul edilmelidir(1).

Transplant hastalarında ağrı; cerrahi travma, organ yetmezliği, immünsupresyon, yoğun bakım süreci ve ilaç metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle standart postoperatif ağrıdan daha karmaşıktır.

Transplant hastalarındaki ağrı sadece fiziksel (duyuşsal) değil; aynı zamanda bilişsel (ağrının hasta için ne anlama geldiği), afektif (ağrının hastayı ne kadar rahatsız ettiği) ve otonomik bileşenleri olan çok boyutlu bir fenomendir(1).

Ağrı Yönetimi

Transplant hastalarında nakil operasyonu gibi invaziv müdahaleler akut ağrının birincil nedenidir (1). Bu ağrı türü, vücudu daha fazla hasardan ko-

1 Uzm. Dr., Organ Nakli Koordinatörü, Edirne Sultan I. Murat Devlet Hastanesi, duzenli@doctor.com, ORCID iD: 0000-0003-4322-0284

rin inhibitörlerinin periferik sinir lifleri üzerinde nörotoksik etkiler gösterebilmesi nedeniyle, poli-nöropati de transplant alıcılarında ayak ağrısının olası nedenleri arasında değerlendirilmelidir.

Transplantasyon sonrası kemik ağrısının en sık nedenlerinden biri osteoporozdur. Posttransplant dönemin ilk aylarında yüksek doz glukokortikoid kullanımı nedeniyle hızlı kemik kütlesi kaybı gelişebilir. CIPS tanısında ağrının lokalizasyonu, simetrik dağılımı, nörolojik değerlendirme, kemik mineral yoğunluğu ölçümü, metabolik kemik hastalığına yönelik laboratuvar testleri ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (22).

Böbrek transplantasyonu sonrası kalıcı PTH yüksekliği sık görülmesine rağmen, CIPS hastalarında hiperparatiroidizme özgü subperiosteal rezorpsiyon veya akroosteoliz gibi tipik radyografik bulgular genellikle izlenmez. Bu nedenle PTH yüksekliği olan transplant alıcılarında bilateral ayak ve alt ekstremitte ağrısı yalnızca hiperparatiroidizme bağlanmamalı; CIPS ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (24).

Avasküler nekroz, transplantasyon sonrası kemik iliği ödemi ile seyredebilmesi nedeniyle CIPS ile karışabilir. Bununla birlikte avasküler nekrozda ağrı genellikle kalıcıdır, yük verme ile artar ve çoğunlukla kalçada lokalizedir. Kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olan bu tablo, çökme kırığı geliştikten sonra geri dönüşümsüz hâle gelebilir. CIPS ise çoğu olguda geri dönüşümlüdür ve sıklıkla yüksek siklosporin çukur düzeyleri ile ilişkilidir (25).

Farmakolojik tedavide kalsiyum kanal blokerleri, özellikle nifedipin veya nitrendipin, seçilmiş olgularda semptomatik rahatlama sağlayabilir. Bu ajanların tercih edilmesinde, siklosporin veya takrolimus metabolizmasını belirgin şekilde etkilme ve kalsinörin inhibitörü düzeylerini artırma risklerinin daha düşük olması dikkate alınır. Destekleyici önlemler arasında hastalara semptomatik dönemde alt ekstremitelerini elevasyonda tutmaları önerilebilir (22).

KAYNAKÇA

1. Jane C. Ballantyne SMF etc. Bonica's Management of Pain. FIFTH. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 194-195,856 p.
2. Bruce F. Cullen MCS. Clinical anesthesia (Barash). Nine. Cullen BF, editor. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2024. 1-1728 p.
3. Stuart J. Knechtle LPM. Kidney Transplantation - Principles and Practice [Internet]. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20160016066> doi:10.1016/C2016-0-01606-6
4. Peters JUwe. Polypharmacology Strategies for Multi-Target Drug Discovery [Internet]. 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons.; 2025. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/>
5. Goyal VK, Mandal S, Nimje GR, Shekhrajka P, Rana PS, Mittal S. Acute Pain Management after Kidney Transplantation: A Current Review of Literature. Indian Journal of Transplantation. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023. p. 402-9. doi:10.4103/ijot.ijot_49_23
6. Mulka-Gierek M, Foroniewicz B, Pączek L, Wawiórko E, Kamińska J, Kosieradzki M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics use by kidney transplant recipients. Ann Transplant. 2018;23:153-9. doi:10.12659/AOT.905856 PubMed PMID: 29497028.
7. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2020. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147 PubMed PMID: 32653589.
8. Kolacz M, Mieszkowski M, Janiak M, Zagorski K, By-szewska B, Weryk-Dysko M, et al. Transversus abdominis plane block versus quadratus lumborum block type 2 for analgesia in renal transplantation: A randomized trial. Eur J Anaesthesiol. 2020 Sep 1;37(9):773-9. doi:10.1097/EJA.0000000000001193 PubMed PMID: 32175985.
9. Bhosale G, Shah V. Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Renal Transplantation. Transplant Proc. 2008 May;40(4):1122-4. doi:10.1016/j.transproced.2008.03.027 PubMed PMID: 18555130.
10. Arslan Akpek E, Kayhan Z. Patient-controlled epidural analgesia with morphine in renal transplant patients. Transplant Proc. 2000 May;32(3):613-5. doi:10.1016/S0041-1345(00)00917-9
11. Tsiberidis C, Latreche B, Sosnowski M, Hendrickx P, Guntz E, Freir N, et al. 28 Regional Anaesthesia 8AP5-5 TAP block: with or without ultrasound guidance for every patient? 8AP5-6 Transversus abdominis plane block in cadaveric renal transplantation: a randomized trial. Anesth Analg. 2009.
12. Bodd E, Jacobsen D, Lund E, Ripel Å, Mørland J, Wik-Larsen E. Morphine-6-Glucuronide might Mediate the Prolonged Opioid Effect of Morphine in Acute Renal Failure. Hum Exp Toxicol. 1990 Sep 1;9(5):317-21. doi:10.1177/096032719000900509

13. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Nov;28(5):497–504. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021
14. Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med*. 2001 Jan 1;15(1):26–34. doi:10.1191/026921601669626431
15. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: The clinical challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2010. p. 451–8. doi:10.4065/mcp.2009.0534
16. Anesthesia and Perioperative Care for Organ Transplantation. *Anesthesia and Perioperative Care for Organ Transplantation*. Springer New York; 2017. doi:10.1007/978-1-4939-6377-5
17. David A, Adam K, Kaye M, Urman RD. Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care [Internet]. Kaye AD, Kaye AM, Urman RD, editors. New York, NY: Springer New York; 2015. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-8948-1> doi:10.1007/978-1-4614-8948-1
18. Bos S, Vos R, Fisher AJ. Essentials of Lung Transplantation [Internet]. Boca Raton: CRC Press; 2025. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781003433057> doi:10.1201/9781003433057
19. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Pharmacotherapy*. 2022 Aug 1;42(8):599–633. doi:10.1002/phar.2716 PubMed PMID: 36032031.
20. Westerlind A, Nilsson F, Ricksten SE. The use of continuous positive airway pressure by face mask and thoracic epidural analgesia after lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999 Jun;13(3):249–52. doi:10.1016/S1053-0770(99)90258-6
21. Okajima H, Tanaka O, Ushio M, Higuchi Y, Nagai Y, Iijima K, et al. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block provides comparable analgesia and fewer episodes of hypotension than continuous epidural block after lung surgery. *J Anesth*. 2015 Nov 15;29(3):373–8. doi:10.1007/s00540-014-1947-y PubMed PMID: 25398399.
22. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transplant International*. 2001 Feb 5;14(1):16–23. doi:10.1007/s001470000285
23. V P Lucas TDPMLPLPGMHJPS. Musculoskeletal Pain in Renal-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 1991 Nov 14;325(20):1449–50. doi:10.1056/NEJM199111143252016
24. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int*. 1997 Jul;52(1):3–9. doi:10.1038/ki.1997.297
25. Fink JC, Leisenring WM, Sullivan KM, Sherrard DJ, Weiss NS. Avascular Necrosis Following Bone Marrow Transplantation: A Case-Control Study. *Bone*. 1998 Jan;22(1):67–71. doi:10.1016/S8756-3282(97)00219-6

GÖZ AĞRISINA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM



Özlem DAYI

Giriş

Göz ağrısı, acil servislerden birinci basamak sağlık hizmetlerine ve spesifik uzmanlık polikliniklerine kadar geniş bir yelpazede hekimlerin sık karşılaştığı, etiyolojisi oldukça heterojen bir semptomdur. Göz ağrısı bazen gözün kendisiyle ilgili bir sorunun işareti olabilir; ama bazen de görme yetisini ya da hayatı tehdit eden bir hastalığın ilk uyarı sinyalidir (1). Sistemik hastalıklar, nörolojik süreçler, romatolojik tablolar, bunların hepsinin ilk belirtisi göz ağrısı olabilir. Ayrıca anatomik bir lezyonla açıklanamayan, santral sensitizasyon ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı kronik fonksiyonel ağrı sendromları da göz ağrısı şeklinde prezente olabilir. Bu nedenle göz

ağrısına yaklaşım, tek bir branşın sınırlarını aşan multidisipliner bir değerlendirme gerektirir.

Patofizyolojik ve Anatomik Temeller

Oküler duyu, kavernoöz sinüsten superior orbital fissür yoluyla çıkan trigeminal sinirin (N. Trigeminalis) oftalmik dalı (V1) tarafından sağlanır. Gözün yanı sıra V1; saçlı deri, frontal sinüs, burun, dura mater ve anterior kraniyal fossaya duyu sağlar (2). Kornea, vücuttaki en yoğun nosiseptif sinir ağına sahip dokulardan biridir ve yüzeyel epiteldeki serbest sinir uçları ağrıya karşı son derece hassastır. Oftalmik dalın yanı sıra, maksiller dal (V2), fasiyal sinir (N. Facialis) ve otonom sinir

¹ Dr. Öğr.Üyesi Bandırma 17 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, drozlemdayi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7008-077X

Tablo 1: Göz Ağrısına Eşlik Eden Kırmızı Bayraklar ve Acil Durum Bulguları

Klinik Kategori	Tehlike İşareti (Kırmızı Bayrak)
Görme ve Pupilla Anomalileri	• Görme keskinliği kaybı • Anizokori veya reaktif olmayan / düzensiz pupillalar • Rölatif afferent pupiller defekt (RAPD)
Orbital ve Ekstraoküler Motor Bulgular	• Pitoz, proptozis, oftalmopleji • Çoklu kraniyal nöropatiler
Göz İçi ve Arka Segment Patolojileri	• Yüksek veya asimetrik göz içi basıncı (GİB) • Siliyer enjeksiyon veya üveit belirtileri • Optik disk ödemi

Sonuç

Göz ağrısına yaklaşımda oftalmolojik, nörolojik ve psikiyatrik disiplinler birbirini dışlayan değil, birbirini tamamlayan süreçlerdir. Özellikle kronik ve nedeni belirsiz oküler ağrılarda, sadece göz küresine odaklanan mekanik bir yaklaşım yetersiz kalacaktır. Klinisyenin; vasküler yapıları, nöral iletim hatlarını ve hastanın psikiyatrik profilini eş zamanlı olarak değerlendirebilen geniş bir perspektife sahip olması, tedavinin başarısındaki en kritik faktördür.

KAYNAKÇA

- Robblee J, Patel JN. Approach to Eye Pain: Differential Diagnosis and Work Up for the Neurologist. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2025;25(1): 48. doi:10.1007/s11910-025-01436-4
- Huff T, Weisbrod LJ, Daly DT. Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, et al. Ocular Neuropathic Pain: An Overview Focusing on Ocular Surface Pains. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14: 2843-2854. doi:10.2147/OPTH.S262060
- Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*. 2020;9(3): 1-21. doi:10.1007/s40123-020-00263-9
- Beena R, Anuradha TR. Comprehensive Study of Relative Afferent Pupillary Defect in Kanyakumari Medical College, Tamil Nadu. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2021;8: 3128-3133. doi:10.18410/jebmh/2021/569
- Pillai MR, Sinha S, Aggarwal P, et al. Quantification of RAPD by an automated pupillometer in asymmetric glaucoma and its correlation with manual pupillary assessment. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019;67(2): 227-232. doi:10.4103/ijo.IJO_648_18
- Lecler A, Baber A, Callet M, et al. A comparative study of the characteristics and prognosis of orbital myositis versus thyroid-associated orbitopathy. *Orbit*. 2026;45(1): 112-120. doi:10.1080/01676830.2025.2565786
- Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2025;13(7): 600-614. doi:10.1016/S2213-8587(25)00066-X
- Xu M, Sun Y, Cheng H, et al. SLID: a slit-lamp image dataset for deep learning-based anterior eye anatomical segmentation and multi-lesion detection. *Frontiers in Digital Health*. 2026;7: 1716501. doi:10.3389/fdgh.2025.1716501
- Liu X, Meng L, Chen Y, et al. Smartphone-Based Portable Slit Lamp in Anterior Segment Diseases: A Narrative Review of Clinical Assessment and Integration with Artificial Intelligence. *Ophthalmology and Therapy*. 2026;15(3): 945-965. doi:10.1007/s40123-026-01312-5
- Thurau S, Pleyer U. Differenzialdiagnose der anterioren intraokularen Entzündung [Differential diagnosis of anterior uveitis]. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(10): 879-892. doi:10.1007/s00347-016-0328-3
- Nüsse S, Reinhard T, Lübke J. Acute Closed-Angle Glaucoma-an Ophthalmological Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021. doi:10.3238/arztebl.m2021.0264
- Shankland WE. The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. *Cranio*. 2001;19(1): 8-12. doi:10.1080/08869634.2001.11746145
- Schwartz DP, Robbins MS. Primary headache disorders and neuro-ophthalmologic manifestations. *Eye and Brain*. 2012;4: 49-61. doi:10.2147/EB.S21841
- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW. Management of Trigeminal Autonomic Cephalalgias Including Chronic Cluster: A Review. *JAMA Neurology*. 2023;80(3): 308-319. doi:10.1001/jamaneuro.2022.4804
- Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*. 2020;16: 1744806920901890. doi:10.1177/1744806920901890
- Edvinsson JCA, Viganò A, Alekseeva A, et al. The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1): 65. doi:10.1186/s10194-020-01134-1

18. Kim H, Oh SY. The clinical features and outcomes of Tolosa-Hunt syndrome. *BMC Ophthalmology*. 2021;21(1): 237. doi:10.1186/s12886-021-02007-0
19. Mzabi A, Adaily N, Ines L, et al. Ocular manifestations during giant cell arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80: 1219.
20. Iorga ER, Costin D. Vascular emergencies in neuro-ophthalmology. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2020;64(4): 323-332. doi:10.22336/rjo.2020.54
21. Chang SY, Huang CC, Fan YH, et al. Identifying the Risk Factors for Orbital Complications in Isolated Sphenoid Rhinosinusitis. *Medicina*. 2024;60(1): 128. doi:10.3390/medicina60010128
22. Atef A, Gamea M, Sheha M, et al. Orbital complications of sinusitis: epidemiological study and evaluation of management. *Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2026;42(1): 25. doi:10.1186/s43163-026-01013-7
23. Parsons DS, Batra PS. Functional endoscopic sinus surgical outcomes for contact point headaches. *The Laryngoscope*. 1998;108(5): 696-702. doi:10.1097/00005537-199805000-00013
24. Tau ENT. It's not always olfactory neuroblastoma—sinonasal undifferentiated carcinoma with frontal base and orbital involvement, a rare disease with poor prognosis: a case report. *Chinese Clinical Oncology*. 2024;13(Suppl 1).
25. Bazzari AH, Bazzari FH. Advances in targeting central sensitization and brain plasticity in chronic pain. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022;58: 38. doi:10.1186/s41983-022-00472-y
26. Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12: 643609. doi:10.3389/fpsyt.2021.643609
27. Cohen DA, Chen JJ. Neuro-ophthalmologic Urgencies and Emergencies. In: Rabinstein A (ed.) *Neurological Emergencies*. Cham: Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-030-28072-7_5
28. Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, et al. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. *Journal of Glaucoma*. 2004;13(2): 96-99. doi:10.1097/00061198-200404000-00003
29. Maher C, Guo B, Yek J. A Five-Step Approach to Acute Vision Loss: A Practical Narrative Review for Clinicians. *Clinical Ophthalmology*. 2026;20: 590753. doi:10.2147/OPHTH.S590753
30. Zhang J, Kamoi K, Zong Y, et al. Cytomegalovirus Anterior Uveitis: Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Immunological Mechanisms. *Viruses*. 2023;15(1): 185. doi:10.3390/v15010185
31. Beebe JD, Kardon RH, Thurtell MJ. The Yield of Diagnostic Imaging in Patients with Isolated Horner Syndrome. *Neurologic Clinics*. 2017;35(1): 145-151. doi:10.1016/j.ncl.2016.08.005

AĞRIYA GENETİK VE EPIGENETİK YAKLAŞIM



Emine YAĞCI¹
Cansu ÖZBAYER²

I. Giriş

Ağrı, hayatta kalmak için gerekli olan evrensel bir histir. Tamamen duyuşsal bir bakış açısından, zararlı uyarıların sinir sistemi tarafından algılanıp işlenmesi süreci olan nosisepsiyon, en basitten en karmaşık organizmaya kadar tüm canlılarda gözlenmiştir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP), 2020 yılında ağrı fenomenini yeniden tanımlayarak bu kavramı “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili ya da bu hasarı andıran, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim” şeklinde güncellemiştir. Bu güncellenmiş tanım, ağrının yalnızca fizyolojik bir süreç olmadığını,

aksine çok katmanlı bir doğaya sahip olduğunu göstermektedir (1, 2).

Bu tanım çerçevesinde ağrı; zararlı uyarıların fizyolojik olarak algılanmasını sağlayan nosiseptif süreçler ile herhangi bir tetikleyici olay olmaksızın sinir sisteminden kaynaklanabilen nöropatik bileşenleri bir arada barındırır. Ayrıca, potansiyel zarar beklentisi gibi bilişsel unsurlar da bu deneyimin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Güncel yaklaşımın en dikkat çekici yanlarından biri de ağrının dışı vurumu ile ilişkindir: IASP, sözel beyanın ağrıyı ifade etme yöntemlerinden yalnızca biri olduğunu vurgulayarak, bireyin sergilediği çeşitli davranışsal tepkilerin de

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, emineyagci@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2179-1318

² Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, cansu.ozbayer@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1120-1874

edilmesi üzerine inşa edilecektir. Hücresel düzeydeki epigenetik değişikliklerin geri döndürülebilir (tersine çevrilebilir) doğası; DNMT inhibitörleri, HDAC inhibitörleri ve spesifik miRNA taklitçileri gibi yenilikçi tedavi stratejilerini ideal birer hedef haline getirmektedir. Ancak preklinik (hayvan modelleri) çalışmalarda elde edilen bu başarılı sonuçların klinik pratiğe aktarılmasındaki en büyük teknik zorluk “doku özgüllüğü” problemidir. İnsanlarda doğrudan sinir dokusu örneği almak klinik olarak mümkün olmadığından, gelecekteki araştırmaların en temel odağı; çevre kanından veya tükürük hücrelerinden elde edilen periferik DNA metilasyon haritaları ile merkezi sinir sistemindeki maladaptif parmak izleri arasındaki korelasyonu kusursuzlaştırmak olmalıdır.

Nihai hedef; çoklu omik (multi-omics) yaklaşımlarını, poligenik risk puanlamalarını (PRS) ve hastanın epigenetik biyobelirteç profillerini (örn: TRPA1 ve Fkbp5 metilasyon imzaları) bir araya getirerek, her hastanın kendi genetik-çevresel gerçekliğine özel, objektif tanı kriterleri oluşturmak ve “kişiselleştirilmiş (hassas) ağrı tıbbını” hayata geçirmektir. Bu doğrultuda, disiplinler arası çok merkezli insan klinik çalışmalarının artırılması, kronik ağrının küresel sağlık yükünü hafifletmede en kritik basamağı teşkil edecektir.

KAYNAKÇA

- Mifflin KA, Kerr BJJCJoA. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. 2014;61(2):112-22.
- Fernandez Rojas R, Brown N, Waddington G, Goecke RJNDm. A systematic review of neurophysiological sensing for the assessment of acute pain. 2023;6(1):76.
- Ferrell BA. Acute and chronic pain. Geriatric medicine: an evidence-based approach: Springer; 2003. p. 323-42.
- Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). 2019;160(1):19-27.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 2011;152(3):S2-S15.
- Koivisto A-PJJoMS. Mapping the Extended Pain Pathway: Human Genetic and Multi-Omic Strategies for Next-Generation Analgesics. 2026;27(7):3035.
- Bautista DM, Jordt S-E, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. 2006;124(6):1269-82.
- Bird EV, Christmas CR, Loescher AR, Smith KG, Robinson PP, Black JA, et al. Correlation of Nav1.8 and Nav1.9 sodium channel expression with neuropathic pain in human subjects with lingual nerve neuromas. 2013;9:1744-8069-9-52.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SGJNRN. The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man. 2013;14(1):49-62.
- Gold MS, Gebhart GFJNm. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. 2010;16(11):1248-57.
- Poisbeau P, Salvat EJBe. Neurophysiology of acute and chronic pain: from genes to pain symptoms. 2025;25(9):357-66.
- Vehof J, Zavos HM, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMJP. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. 2014;155(8):1562-8.
- Semkovich Y, Dmytriiev DJWL. Genetic influences on pain mechanisms. 2022;75(7):1776-80.
- Khoury S, Parisien M, Thompson SJ, Vachon-Presseau E, Roy M, Martinsen AE, et al. Genome-wide analysis identifies impaired axonogenesis in chronic overlapping pain conditions. 2022;145(3):1111-23.
- Slade GD, Rosen JD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Parisien M, et al. Anatomical selectivity in overlap of chronic facial and bodily pain. 2019;4(3):e729.
- Bortsov AV, Parisien M, Khoury S, Martinsen AE, Lie MU, Heuch I, et al. Brain-specific genes contribute to chronic but not to acute back pain. 2022;7(5):e1018.
- Freidin MB, Tsepilov YA, Palmer M, Karssen LC, Suri P, Aulchenko YS, et al. Insight into the genetic architecture of back pain and its risk factors from a study of 509,000 individuals. 2019;160(6):1361-73.
- Johnston KJ, Adams MJ, Nicholl BI, Ward J, Strawbridge RJ, Ferguson A, et al. Genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. 2019;15(6):e1008164.
- Świtała WW, Szymańska-Adamcewicz O, Jurga S, Pilchowska-Ujma E, Krakowiak JJAoA, Medicine E. Genetic aspects of pain and its variability in the human population. 2021;28(4):569-74.
- Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SDJPr. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. 2019;99(2):1079-151.
- Drissi I, Woods WA, Woods CGJBmb. Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain. 2020;133(1):65-78.
- Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, Shabalina SA, Maixner WJTiG. Genetic architecture of human pain perception. 2007;23(12):605-13.
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. 2005;14(1):135-43.
- Julius DJAroc, biology d. TRP channels and pain. 2013;29:355-84.

25. Denk F, McMahon SBJN. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. 2012;73(3):435-44.
26. Ward LD, Kellis MJNb. Interpreting noncoding genetic variation in complex traits and human disease. 2012;30(11):1095-106.
27. Foulkes T, Wood JNJPg. Pain genes. 2008;4(7):e1000086.
28. Zubieta J, Zubieta J, Heitzeg M, Heitzeg M, Smith Y, Smith Y, et al. Comt val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor (Science.—2003.—Feb. 21.—299 (5610).—P. 1240—1243: англ.). 2003;35(1-2):78-.
29. Packiasabapathy S, Sadhasivam SJJopr. Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. 2018:2729-39.
30. Chou W-Y, Wang C-H, Liu P-H, Liu C-C, Tseng C-C, Jawan BJA. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. 2006;105(2):334-7.
31. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. 2010;107(11):5148-53.
32. Forstenpointner J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. 2017;12(8):e0183322.
33. Calvo M, Davies AJ, Hebert HL, Weir GA, Chesler EJ, Finnerup NB, et al. The genetics of neuropathic pain from model organisms to clinical application. 2019;104(4):637-53.
34. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. 2006;12(11):1269-77.
35. Fanet H, Capuron N, Castanon N, Calon F, Vancassel SJCn. Tetrahydrobiopterin (BH4) pathway: from metabolism to neuropsychiatry. 2021;19(5):591-609.
36. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. 2010;133(9):2519-27.
37. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner WJNRR. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. 2013;9(6):340-50.
38. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. 1996;274(5292):1527-31.
39. Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. 2009;259(2):106-13.
40. Nirvanie-Persaud L, Millis RM, Persaud LNJc. Epigenetics and pain: new insights to an old problem. 2022;14(9).
41. López-Muñoz E, Mejía-Terrazas GEJPM. Epigenetics and postsurgical pain: a scoping review. 2022;23(2):246-62.
42. Mauceri DJC. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain. 2022;11(16):2613.
43. Géranton SM, Morenilla-Palao C, Hunt SPJJoN. A role for transcriptional repressor methyl-CpG-binding protein 2 and plasticity-related gene serum-and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the induction of inflammatory pain states. 2007;27(23):6163-73.
44. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nestler EJ, Zachariou V, Narita MJTin. Epigenetic mechanisms of chronic pain. 2015;38(4):237-46.
45. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. 2004;7(8):847-54.
46. Weaver ICJE. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention Nature versus nurture: let's call the whole thing off. 2007;2(1):22-8.
47. Zhang R, Huang M, Cao Z, Qi J, Qiu Z, Chiang L-YJ-Mp. MeCP2 plays an analgesic role in pain transmission through regulating CREB/miR-132 pathway. 2015;11:s12990-015-0015-4.
48. Xiong H-Y, Wyns A, Campenhout JV, Hendrix J, De Bruyne E, Godderis L, et al. Epigenetic landscapes of pain: DNA methylation dynamics in chronic pain. 2024;25(15):8324.
49. Crow M, Denk F, McMahon SBJGm. Genes and epigenetic processes as prospective pain targets. 2013;5(2):12.
50. Gombert S, Rhein M, Winterpacht A, Münster T, Hille-macher T, Leffler A, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 promoter methylation and peripheral pain sensitivity in Crohn's disease. 2020;12(1):1.
51. Gerra MC, Carnevali D, Ossola P, González-Villar A, Pedersen IS, Triñanes Y, et al. DNA methylation changes in fibromyalgia suggest the role of the immune-inflammatory response and central sensitization. 2021;10(21):4992.
52. Mazzeo F, Meccariello R, Guatteo EJJJoMS. Molecular and epigenetic aspects of opioid receptors in drug addiction and pain management in sport. 2023;24(9):7831.
53. Mogil JSJNRRN. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. 2012;13(12):859-66.
54. Aloisi AM, Albonetti ME, Carli GJNL. Sex differences in the behavioural response to persistent pain in rats. 1994;179(1-2):79-82.
55. Gaumond I, Arsenault P, Marchand SJBr. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. 2005;1052(1):105-11.
56. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. 2003;100(8):4867-72.
57. Freidin MB, Tsepilov YA, Stanaway IB, Meng W, Hayward C, Smith BH, et al. Sex-and age-specific genetic analysis of chronic back pain. 2021;162(4):1176-87.
58. Johnston KJ, Ward J, Ray PR, Adams MJ, McIntosh AM, Smith BH, et al. Sex-stratified genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. 2021;17(4):e1009428.

59. Loley C, Erdmann J, Ziegler AJGE. How to Include Chromosome X in Your Genome-Wide.38:97-103.
60. Diatchenko L, Parisien M, Esfahani SJ, Mogil JSJP. Omics approaches to discover pathophysiological pathways contributing to human pain. 2022;163(S1):S69-S78.
61. Hutchinson MR, Barratt D, Johnston CH, Humphries MA, Semmler C, Tettamanzi GC, et al. Biomarkers to predict, prevent, and treat persistent pain: omics. 2025;166(11S):S103-S5.
62. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJJNRG. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. 2018;19(9):581-90.
63. Meloto CB, Bortsov AV, Bair E, Helgeson E, Ostrom C, Smith SB, et al. Modification of COMT-dependent pain sensitivity by psychological stress and sex. 2016;157(4):858-67.
64. Mogil JS, Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Smith SB, Fortin A, Sotocinal SG, et al. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction. 2011;14(12):1569-73.

MASTODİNİ (MEME AĞRISI)

Yeşim AKDENİZ¹

Giriş

Mastodini, mastalji veya meme ağrısı, kadın nüfusunun yaklaşık %70'ini etkiler. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri olmak üzere, hekim başvurularının sık karşılaşılan bir sebebidir. Nadiren meme kanseriyle ilişkili olduğu düşünülür. Döngüsel, döngüsel olmayan ve meme dışı sebepler olmak üzere üç şekilde görülür. En yaygın türü olan döngüsel ağrı, adet döngüsü sırasında hormonal değişikliklerle ilişkilidir ve genellikle kendiliğinden geçer. Adet döngüsüyle ilgili olmayan ağrı, büyük meme yapısı, meme kistleri, travma öyküsü veya enfeksiyöz durumlar gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Meme dışı ağrı ise genellikle kas-iskelet sistemi sorunları veya sis-

temik rahatsızlıklardan kaynaklanır ve memenin dışında ortaya çıkar.

Değerlendirme, maligniteyi dışlamak ve olası nedenleri ortaya koymak için ayrıntılı bir öykü ve muayeneyi içerir. Tedavi genellikle kaygıyı azaltmak için eğitim, doğru sütyen seçimi, yaşam tarzı değişiklikleri önerimi, sağlıklı beslenme tavsiyeleri ve ağrıyı hafifletmek için topikal NSAID'leri içerir. Tamoksifen gibi hormonal tedaviler şiddetli vakalar için düşünülebilir ancak risk taşır. Yaşam kalitesini etkileyen geçmeyen ağrı, uzman değerlendirmesi gerektirebilir. Vakaların çoğu zamanla iyileşir. Aşamalı bir tedavi yaklaşımı, gereksiz müdahaleyi en aza indirerek etkili yönetimi sağlar.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Özel Adatıp Hastanesi, dryesimakdeniz@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-7820-7448

güvenliğini artırmak ve ekip performansını iyileştirmek için işbirlikçi, disiplinler arası bir yaklaşım gerektirir.

Hekimler ve ileri düzey uzmanlar, kanıta dayalı kılavuzlardan yola çıkarak bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri hakkında klinik kararlar vermekten sorumludur. Hemşireler, hasta eğitiminde, kendi kendine meme muayenesi talimatlarında ve gerekli testlerin koordinasyonunda kritik rol oynar.

Radyologlar, tanı doğruluğunu sağlamak için görüntüleme yöntemleri aracılığıyla potansiyel altta yatan nedenleri belirleme konusunda uzmanlıklarını sunarlar.

Beslenme uzmanları, östrojen seviyelerini düşürerek mastodini semptomlarını hafifletme potansiyeli gösteren, işlenmiş yağ oranı düşük ve lif oranı yüksek bir diyet önermek gibi diyet değişikliklerini destekler.

Endokrinologlar, birçok hastada semptomları önemli ölçüde azaltabilen danazol gibi tedavilerin başlatılması ve doz ayarlaması gibi hormonal tedavilerin yönetiminde ayrılmaz bir rol oynarlar.

Akupunkturistler ve kinesiologlar da dahil olmak üzere bütünsel tıp uzmanları tamamlayıcı bakım sağlayabilirken, psikoterapistler mastaljinin psikolojik boyutlarını ele alırlar; çünkü sadece güven vermek bile vakaların %70'ine kadarını etkili bir şekilde yönetebilir.

Bu profesyoneller arasındaki bakım koordinasyonu ve iletişim, hasta sonuçlarını iyileştirmek için son derece önemlidir. Tedavi planları, hasta eğitimini, diyet ve yaşam tarzı düzenlemelerini ve gerektiğinde psikolojik ve farmakolojik müdahalelerin bir kombinasyonunu içermelidir. Güçlü hasta-hekim iletişimiyle desteklenen kanıta dayalı bir yaklaşımın en iyi sonuçları verdiği gösterilmiştir. Meslekler arası işbirliği, hasta güvencesiyle birleştiğinde, çoğu durumda tedavi sonuçlarını iyileştirir ve mastodini yönetiminde bütüncül, koordineli bir stratejinin önemini vurgular.

Sonuç

Mastodini, kadınlarda sık görülen bir semptom olup, tekrarlayan ve iyileşen doğası nedeniyle genellikle minimal tedavi gerektirir. Doğru tanı ve uygun tedavi planlaması, kapsamlı bir fizik muayene yapma ve görüntüleme çalışmalarını dahil etme konusunda klinisyenin uzmanlığına dayanan bakımın temelini oluşturur. Mastodininin çeşitli etiyolojileri ve karmaşıklıklarıyla başa çıkmada disiplinler arası iletişim ve işbirliği şarttır.

KAYNAKÇA

1. Cornell LF, Sandhu NP, Pruthi S, Mussallem DM. Current Management and Treatment Options for Breast Pain. *Mayo Clin Proc.* 2020 Mar;95(3):574-580. [PubMed]
2. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005 Dec;50(12):933-9. [PubMed]
3. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004 Mar;79(3):353-72. [PubMed]
4. Mohammed AA. Evaluation of mastalgia in patients presented to the breast clinic in Duhok city, Iraq: Cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Apr;52:31-35. [PMC free article] [PubMed]
5. Sivarajah R, Welkie J, Mack J, Casas RS, Paulishak M, Chetlen AL. A Review of Breast Pain: Causes, Imaging Recommendations, and Treatment. *J Breast Imaging.* 2020 Mar 25;2(2):101-111. [PubMed]
1. Rungruang B, Kelley JL. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Mar;54(1):110-24. [PubMed]
2. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Aug 09;116(33-34):565-574. [PMC free article] [PubMed]
3. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg.* 2014 Jun;76(3):217-22. [PMC free article] [PubMed]
4. Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016 Jun;127(6):e141-e156. [PubMed]
5. Jaafarnejad F, Adibmoghaddam E, Emami SA, Saki A. Compare the effect of flaxseed, evening primrose oil and Vitamin E on duration of periodic breast pain. *J Educ Health Promot.* 2017;6:85. [PMC free article] [PubMed]
6. Hubbard TJ, Sharma A, Ferguson DJ. Breast pain: assessment, management, and referral criteria. *Br J Gen Pract.* 2020 Aug;70(697):419-420. [PMC free article] [PubMed]
7. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care.* 2018 Dec;10(4):312-323. [PubMed]

8. Minton JP, Foecking MK, Webster DJ, Matthews RH. Response of fibrocystic disease to caffeine withdrawal and correlation of cyclic nucleotides with breast disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Sep 01;135(1):157-8. [PubMed]
14. Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jan 17;2011 [PMC free article] [PubMed]
15. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Peece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. *Lancet*. 1983 Sep 17;2(8351):672-4. [PubMed]
16. Peters F, Diemer P, Mecks O, Behnken L LJ. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol*. 2003 Jan;101(1):54-60. [PubMed]
17. Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg*. 1989 Nov-Dec;13(6):699-705. [PubMed]
18. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, Jakhar R. Mastalgia - The Burden Beneath. *Eur J Breast Health*. 2024 Jan;20(1):15-18. [PMC free article] [PubMed]
19. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ*. 2013 Dec 13;347:f3288. [PubMed]
20. Salzman B, Fleegle S, Tully AS. Common breast problems. *Am Fam Physician*. 2012 Aug 15;86(4):343-9. [PubMed]
21. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J*. 2014 Sep-Oct;20(5):508-13. [PubMed]
22. Salzman B, Collins E, Hersh L. Common Breast Problems. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 15;99(8):505-514. [PubMed]
23. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001 Jun;22(2):71-6. [PubMed]
24. Brown N, Burnett E, Scurr J. Is Breast Pain Greater in Active Females Compared to the General Population in the UK? *Breast J*. 2016 Mar-Apr;22(2):194-201. [PubMed]
25. Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME, Singer W, Connelly P, Ritchie JW. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Aug;179(2):430-7. [PubMed]
26. Ali AA, Faraj FH. Clinicopathological profile of mastalgia in females: incidence, types, and pathological correlations. a cross-Sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Oct;85(10):4764-4772. [PMC free article] [PubMed]
27. Brisbane BR, Steele JR, Phillips EJ, McGhee DE. Breast pain affects the performance of elite female athletes. *J Sports Sci*. 2020 Mar;38(5):528-533. [PubMed]
28. Ngô C, Seror J, Chabbert-Buffet N. [Breast pain: Recommendations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015 Dec;44(10):938-46. [PubMed]
29. Holbrook AI. Breast Pain, A Common Grievance: Guidance to Radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Feb;214(2):259-264. [PubMed]
30. Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Current Status and Future of BI-RADS in Multimodality Imaging, From the *AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems*. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Apr;216(4):860-873. [PubMed]
31. Expert Panel on Breast Imaging. Klein KA, Kocher M, Lourenco AP, Niell BL, Bennett DL, Chetlen A, Freer P, Ivansco LK, Jochelson MS, Kremer ME, Malak SF, McCrary M, Mehta TS, Neal CH, Porpiglia A, Ulaner GA, Moy L. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2023 May;20(5S):S146-S163. [PubMed]
32. Expert Panel on Breast Imaging: Jokich PM, Bailey L, D'Orsi C, Green ED, Holbrook AI, Lee SJ, Lourenco AP, Mainiero MB, Moy L, Sepulveda KA, Slanetz PJ, Trikha S, Yepes MM, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria® Breast Pain. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):S25-S33. [PubMed]
33. Tripathi K, Yadav R, Maurya SK. A Comparative Study Between Fine-Needle Aspiration Cytology and Core Needle Biopsy in Diagnosing Clinically Palpable Breast Lumps. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e27709. [PMC free article] [PubMed]
34. Malherbe F, Nel D, Molabe H, Cairncross L, Roodt L. Palpable breast lumps: An age-based approach to evaluation and diagnosis. *S Afr Fam Pract* (2004). 2022 Sep 23;64(1):e1-e5. [PMC free article] [PubMed]
35. Hadi MS. Sports Brassiere: Is It a Solution for Mastalgia? *Breast J*. 2000 Nov;6(6):407-409. [PubMed]
36. Mareti E, Vatopoulou A, Spyropoulou GA, Papanastasiou A, Pratilas GC, Liberis A, Hatzipantelis E, Dinas K. Breast Disorders in Adolescence: A Review of the Literature. *Breast Care (Basel)*. 2021 Apr;16(2):149-155. [PMC free article] [PubMed]
37. Jaiswal G, Thakur GS. An alternative yogic approach for cyclical mastalgia-A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021 Feb;10(2):601-608. [PMC free article] [PubMed]
38. Russell LC. Caffeine restriction as initial treatment for breast pain. *Nurse Pract*. 1989 Feb;14(2):36-7, 40. [PubMed]
39. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, Cha SS, Thicke LS, Hazelton JH, Bauer BA. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev*. 2010 Apr;15(1):59-67. [PubMed]
40. Goyal A, Mansel RE., Efamast Study Group. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J*. 2005 Jan-Feb;11(1):41-7. [PubMed]
41. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg*. 2003 Apr;196(4):525-30. [PubMed]
42. Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *Lancet*. 1987 Nov 07;2(8567):1070-2. [PubMed]
43. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast*. 2007 Oct;16(5):503-12. [PubMed]

44. Sutton GL, O'Malley VP. Treatment of cyclical mastalgia with low dose short term danazol. *Br J Clin Pract.* 1986 Feb;40(2):68-70. [PubMed]
45. Talimi-Schnabel J, Fink D. [Not Available]. *Praxis (Bern 1994).* 2017;106(20):1101-1106. [PubMed]
46. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Dec;219:74-93. [PubMed]
47. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Reassurance in the Treatment of Mastalgia. *Breast J.* 1999 May;5(3):162-165. [PubMed]

HÜCRE SİNYALİZASYONUNUN AĞRIDAKİ ROLLERİ



İrfan DEĞİRMENCİ

1. Giriş

Küresel bir sağlık sorunu olan ağrı, toplumlarda sürekli bir artış eğilimindedir ve yaklaşık nüfusun %30'unu etkilemektedir. Bu durum hem bireylere hem de sağlık sistemine önemli bir yük getirmektedir(1,2). Ağrı aslında canlı organizmaların, potansiyel olarak tehlikeli durumlardan kaçınmak ve böylece hayatta kalmak için yakın çevrelerindeki zararlı uyaranları algılamaya yönelik bir savunma mekanizmasıdır. Bu nedenle çok hücreli organizmalar zararlı ya da zararsız uyaranları ayırt etmek için nosiseptör adı verilen özel mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu nosiseptörler farklı duygu ve durumlar için özel mekanizmalara ihtiyaç duyarlar. Örneğin ısıyı algılamak için geçici reseptör potansiyel iyon kanalları olan TRPV1,

TRPV2, TRPV3 ve TRPV4 isimli vaniloid reseptörlere, soğuğu algılamak için TRPM8 ve TRPA1 reseptörlerine, zararlı mekanik duyguları algılamak için DEG (dejenerin), DRASIC (dorsal kök asit algılayıcı iyon kanalı) ve TREK-1 (TWIK ile ilişkili K⁺ kanalı-1) iyon kanalları ve adenosin trifosfatı (ATP) algılayan purinoreseptör P2X3 ve protonları (H⁺) algılayan ASIC (asit ile aktive olan iyon kanalı), DRASIC ve TRPV1 gibi kimyasal sensörlere ihtiyaç duyarlar(3,4).

Deri ve kaslardaki veya iç organlardaki periferik nosiseptörlerde bu tür dönüştürücü moleküllerin yeterli sayıda aktivasyonu, aksiyon potansiyellerini başlatır; bu potansiyeller ince miyelinsiz C lifleri ve miyelinli Aδ lifleri yoluyla merkezi sinir sistemine (MSS) iletilir. Sinyal önce omurilik dor-

¹ Prof.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, irfand@ogu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7074-1694

tedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve opioidler gibi yaygın analjezik ilaçların uzun süreli kullanımı, yan etkilere sahip olması ve devamında da ilaç bağımlılığının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu problemlerin çözümü için hedefe yönelik uygulamalar için moleküler düzeyde araştırmalar yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Ağrı yönetimi için ağrı oluşumunda etkili olan hücre sinyalleme, sinyalin oluşumunu sağlayan genetik faktörler gibi hücre içerisindeki moleküler hedeflere yönelik araştırmalarla yeni ağrı önleyici ilaçların keşfine de ihtiyaç duyulmaktadır.

Ağrı duyusunun oluşmasına neden olan faktörlerle karşılaşıldığında nöronların hücre zarlarında bulunan G protein reseptörleri aracılığı ile sinyal algılanır MAPK yolu, JAK/STAT yolu ya da PI3K-AKT yolu aracılığı ile sinyal hücre içine aktarılıp, hücre çekirdeğinde ilgili genler aktive edilerek ağrı duygusunu artıran ya da azaltan proteinlerin sentezlenmesi ve salgılanması ile allodini, hiperaleji, inflamasyon, dokunma hissi, akut ağrı ya da kronik ağrı oluşmaktadır. Bu duyguların oluşturulmasına hücre zarında kalsiyum, sodyum ve potasyum kanallarının da etkisi bulunmaktadır. Yukarıda belirtmiş olduğum yollarda görev alan proteinlerin ifadelerinin miRNA'larla değiştirilmesi ile de ağrı cevabı algısında değişiklikler olabilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ru-Rong Ji, Zhen-Zhong Xu and Y-JG. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533–48.
2. Sun S, Sun Y, Shen J, Mao Z, Zhang T, Gao Y, et al. CXCL13/CXCR5: a new target for pain treatment. *Int J Surg*. 2025 Sep;111(9):6318–29.
3. Ji RR, Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. Vol. 2004, *Science's STKE: signal transduction knowledge environment*. 2004.
4. Tan PH, Ji J, Yeh CC, Ji RR. Interferons in Pain and Infections: Emerging Roles in Neuro-Immune and Neuro-Glial Interactions. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
5. Woolf CJ, Salter MW, Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* (80-). 2000;288:1665–8.
6. Trang T, Beggs S, Salter MW. Purinoceptors in microglia and neuropathic pain. Vol. 452, *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2006. p. 645–52.
7. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science* (80-). 2000;288(June):1769–72.
8. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3742–5.
9. Costigan M, Befort K, Karchewski L, Griffin RS, Urso DD, Allchorne A, et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci*. 2002;18:1–18.
10. Paper C. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(July):7723–30.
11. Rashid H, Inoue M, Matsumoto M, Ueda H. Switching of Bradykinin-Mediated Nociception Following Partial Sciatic Nerve Injury in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2026 Jun 9];308(3):1158–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022356524312315>
12. Gokin AP, Fareed MU, Pan H, Hans G, Strichartz GR, Davar G, et al. Local Injection of Endothelin-1 Produces Pain-Like Behavior and Excitation of Nociceptors in Rats. *J Neurosci* Gokin AP, Fareed MU, Pan H, Hans G, Strichartz GR, Davar G, al Local Inject Endothel Prod Pain-Like Behav Excit Nociceptors Rats *J Neurosci* 2001;21(14)5358–66. 2001;21(14):5358–66.
13. R R Ji, Q Zhang, P Y Law, H H Low, R Elde TH. Expression of mu-, delta-, and kappa-opioid receptor-like immunoreactivities in rat dorsal root ganglia after carrageenan-induced inflammation. *J Neurosci*. 1995;75(December):8156–66.
14. Davies PS, Reisner L, Pharm D, Taylor K, Mohr D, Ph D. Oral Opioid Therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. *N Engl J Med*. 2003;348:1223–32.
15. Ramer MS, Thompson SWN, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*. 1999;Suppl 6:S111–20.
16. Deng Y, Zhong J, Zhou X. BDNF is Involved in Sympathetic Sprouting in the Dorsal Root Ganglia Following Peripheral Nerve Injury in Rats. *Neurotox Res*. 2000;1:311–22.
17. Yin C, Liu B, Dong Z, Shi S, Peng C, Pan Y, et al. CXCL5 activates CXCR2 in nociceptive sensory neurons to drive joint pain and in inflammation in experimental gouty arthritis. *Nat Commun*. 2024;15:1–21.
18. Hirth M, Gandla J, Höper C, Gaida MM, Agarwal N, Simonetti M, et al. CXCL10 and CCL21 Promote Migration of Pancreatic Cancer Cells Toward Sensory Neurons and Neural Remodeling in Tumors in Mice, Associated With Pain in Patients. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(2):665–681.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.037>
19. Wang J, Yin C, Pan Y, Yang Y, Li W, Ni H, et al. CXCL13 contributes to chronic pain of a mouse model of CRPS - I via CXCR5 - mediated NF - κ B activation and pro-inflammatory cytokine production in spinal cord dorsal

- horn. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2023;1–20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02778-x>
20. Ma L, Yu L, Jiang B, Wang J, Guo X, Huang Y, et al. ZNF382 controls mouse neuropathic pain via silencer-based epigenetic inhibition of Cxcl13 in DRG neurons. *J Exp Med*. 2021;218(12):1–25.
 21. Zhang Q, Cao D, Zhang Z, Jiang B, Gao Y. Chemokine CXCL13 mediates orofacial neuropathic pain via CXCR5 / ERK pathway in the trigeminal ganglion of mice. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0652-1>
 22. Moreau N, Boucher Y. Hedging against neuropathic pain: Role of hedgehog signaling in pathological nerve healing. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
 23. Moreau N, Mauborgne A, Bourgoin S, Couraud P, Romero IA. Early alterations of Hedgehog signaling pathway in vascular endothelial cells after peripheral nerve injury elicit blood-nerve barrier disruption , nerve inflammation , and neuropathic pain development. *Pain*. 2016;157(4):827–38.
 24. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Brandon DL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: Population harms, interventions, and future action. *Lancet*. 2019;394(10208):1560–79.
 25. Lagraize SC, Borzan J, Peng YB, Fuchs PN. Selective regulation of pain affect following activation of the opioid anterior cingulate cortex system. *Exp Neurol*. 2006;197:22–30.
 26. Zhu M, Yuan ST, Yu WL, Jia LL, Sun Y. CXCL13 regulates the trafficking of GluN2B-containing NMDA receptor via IL-17 in the development of remifentanyl-induced hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett*. 2017;648:26–33.
 27. Plataniias LC. Mechanisms of Type-I- and Type- II Interferon Mediated Signaling. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(May):375–86.
 28. Tsuda M, Masuda T, Kitano J, Shimoyama H, Tozaki-saitoh H, Inoue K. IFN- γ receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *PNAS*. 2009;106(19):8032–7.
 29. Donnelly CR, Jiang C, Andriessen AS, Wang K, Wang Z, Ding H, et al. STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons [Internet]. Vol. 591, *Nature*. Springer US; 2021. 275–280 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03151-1>
 30. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*. 2006;124:783–801.
 31. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the control of immunity. *Cell*. 2022;180(6):1044–66.
 32. Sidney Pestka, Christopher D. Krause MRW. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32.
 33. Menziesl RA, Patell R, Hall NRS, Grady MPO, Rier SE. Human recombinant interferon alpha inhibits naloxone binding to rat brain membranes. *Life Sci*. 1992;50(18):227–32.
 34. Jennifer A. Stokes, Maripat Corr and TLY. Spinal Toll-like receptor signaling and nociceptive processing: Regulatory balance between TIRAP and TRIF cascades mediated by TNF and IFN β . *Pain*. 2014;154(5):733–42.
 35. Liu S, Karaganis S, Mo R, Li X, Wen R, Song X. IFN β Treatment Inhibits Nerve Injury-induced Mechanical Allodynia and MAPK Signaling By Activating ISG15 in Mouse Spinal Cord. *J Pain*. 2020;21(7):836–47.

DİJİTAL EKRAN MARUZİYETİNİN BAŞ AĞRISI İLE İLİŞKİSİ: GÖRSEL İŞLEME SÜREÇLERİ VE NÖROLOJİK MEKANİZMALAR ÜZERİNE BİR DERLEME

İsmail BACAK¹

Giriş

Dijital ekran maruziyeti, akıllı telefonlar, tabletler, bilgisayarlar, televizyonlar ve oyun konsolları gibi ışık yayan ve görsel olarak yoğun cihazlara maruz kalmayı ifade eder. Modern yaşamda bu cihazlar eğitim, mesleki çalışma, sosyal iletişim ve eğlence için kullanılmaktadır. Bu nedenle, ekran maruziyetinin sağlık açısından önemi, ekran karşısında geçirilen toplam saat sayısı ile sınırlı değildir; aynı zamanda kullanım zamanlamasına, görüş mesafesine, parlaklığa, görsel görev karmaşıklığına, duruşa, uyku alışkanlıklarına ve kullanıcının bireysel duyarlılığına da bağlıdır.

Dijital göz yorgunluğu, diğer adıyla bilgisayar görme sendromu, uzun süreli dijital cihaz kulla-

nımına bağlı bir grup oküler ve görsel semptomu tanımlar. Yaygın semptomlar arasında göz kuruluğu, tahriş, bulanık görme, çift görme, ışığa duyarlılık, baş ağrısı, boyun ağrısı ve uyku bozukluğu bulunur. Dijital göz yorgunluğu, oküler yüzey değişiklikleri, akomodasyon gereksinimi, görsel işleme, bilişsel yük, kas-iskelet sistemi zorlanması ve nörofizyolojik süreçlerin etkileşime girebileceği için giderek daha çok sistemler arası bir sendrom olarak kavramsallaştırılmaktadır (1-3).

Baş ağrısı açısından bakıldığında, ekran maruziyeti yalnızca oftalmolojik bir sorun olarak yorumlanmamalıdır. Baş ağrısı, göz yüzeyinin dengesizliğinden, sürekli yakın odaklanmadan, görsel korteks aşırı yüklenmesinden, fotik uyarı-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Pr., ismail.bacak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3328-5933

Tablo 1. Dijital ekran maruziyeti ile baş ağrısı arasındaki temel bağlantı mekanizmaları

Mekanizma	Ekranla ilgili tetikleyici	Olası baş ağrısı yolu
Göz yüzeyi instabilitesi	Azalmış göz kırpma, eksik göz kırpma	Kuruluk, tahriş, optik bulanıklık, görme zorluğu
Akomodasyon ve yakınsama stresi	Uzun süreli yakın çekim, küçük yazı tipi boyutu	Görsel yorgunluk ve alın/göz çevresi baş ağrısı
Bilişsel yük	Sürekli dikkat, çoklu görev yapma, oyun oynama	Santral yorgunluk ve baş ağrısı eşiğinin düşmesi
Maviye zenginleştirilmiş ışık	Akşam ekranları, yüksek parlaklık	Melatonin baskılanması ve uyku bozukluğu
Migren aşırı duyarlılığı	Titreme, kontrast, parlaklık, desenler	Fotofobi ve trigeminovasküler aktivasyon
Kas-iskelet sistemi zorlanması	Boyun bükülmesi, kötü duruş	Servikojenik ve gerilim tipi baş ağrısı mekanizmaları

Çocuklar için öneriler aile odaklı ve gerçekçi olmalıdır. Ebeveynler ve eğitimciler, yalnızca katı zaman sınırlarına odaklanmak yerine, ekran süresine, molalara, duruşa, aydınlatmaya, uyku düzenine ve açık hava etkinliklerine öncelik vermelidir. Migrene yatkın bireyler için, baş ağrısı günlüklerine uyku süresi, stres, sıvı alımı, adet döngüsü, gıda tetikleyicileri ve ilaç kullanımı ile birlikte ekran maruziyeti de dahil edilmelidir (20).

Sonuç

Dijital ekran maruziyeti ile baş ağrısı arasındaki ilişki karmaşık ve çok faktörlüdür. Mevcut kanıtlar, uzun süreli ekran kullanımı, dijital göz yorgunluğu, uyku bozukluğu, görsel rahatsızlık ve baş ağrısına yatkınlık arasında bağlantılar olduğunu desteklemektedir. Sorun sadece mavi ışıkla açıklanamaz. Aksine, baş ağrısı, azalmış göz kırpma, gözyaşı filmi dengesizliği, akomodatif yük, görsel kortikal talep, bilişsel yorgunluk, fotik uyarm, sirkadiyen bozulma, duruşla ilgili zorlanma ve migrene özgü duyuşal aşırı duyarlılığın etkileşimiyle gelişebilir (1, 2, 9, 12). Bu nedenle etkili önleme, görsel hijyen, ergonomik optimizasyon, uyku koruması, açık hava aktivitesi ve bireyselleştirilmiş klinik değerlendirmeyi birleştiren bütünsel bir yaklaşım gerektirir (21).

KAYNAKÇA

1. Rosenfield, M. (2016). Computer vision syndrome (a.k.a. digital eye strain). *Optometry in Practice*, 17(1), 1–10.
2. Sheppard, A. L., & Wolffsohn, J. S. (2018). Digital eye strain: Prevalence, measurement and amelioration. *BMJ Open Ophthalmology*, 3(1), e000146. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2018-000146>
3. Kaur, K., Gurnani, B., Nayak, S., Deori, N., Kaur, S., Jethani, J., Singh, D., Agarkar, S., Hussaindeen, J. R., Sukhija, J., & Mishra, D. (2022). Digital eye strain: A comprehensive review. *Ophthalmology and Therapy*, 11(5), 1655–1680. <https://doi.org/10.1007/s40123-022-00540-9>
4. Nguyen, E., Inger, H., Jordan, C., & Rogers, D. (2021). Ocular causes for headache. In *Seminars in Pediatric Neurology* (Vol. 40, Article 100925). WB Saunders.
5. Hsieh, L. T., & Ranganath, C. (2014). Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *NeuroImage*, 85, 721–729.
6. Manna, P. (2026). From the ocular surface to neurophysiology: An integrative review of digital eye strain. *Clinical Optometry*, 18, 586750. <https://doi.org/10.2147/OPTO.S586750>
7. Tosini, G., Ferguson, I., & Tsubota, K. (2016). Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Molecular Vision*, 22, 61–72.
8. Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., Mager, R., Wirz-Justice, A., & Stefani, O. (2011). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1432–1438. <https://doi.org/10.1152/japphysiol.00165.2011>
9. Chang, A. M., Aeschbach, D., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning

- alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(4), 1232–1237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>
10. Hale, L., & Guan, S. (2015). Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: A systematic literature review. *Sleep Medicine Reviews*, 21, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.07.007>
 11. Singh, S., Downie, L. E., Anderson, A. J., & Lawrenson, J. G. (2023). Blue-light filtering spectacle lenses for visual performance, sleep, and macular health in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(8), CD013244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013244.pub2>
 12. Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154(Suppl. 1), S44–S53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
 13. Sezai, T., Murphy, M. J., Riddell, N., Nguyen, V., & Crewther, S. G. (2023). Visual processing during the interictal period between migraines: A meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 33, 765–782. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09562-3>
 14. Nosedá, R., Bernstein, C. A., Nir, R. R., Lee, A. J., Fulton, A. B., Bertisch, S. M., Hovaguimian, A., Cestari, D. M., Saavedra-Walker, R., Borsook, D., Doran, B. L., Buettner, C., & Burstein, R. (2016). Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain*, 139(7), 1971–1986. <https://doi.org/10.1093/brain/aww119>
 15. Janssen, X., Martin, A., Hughes, A. R., Hill, C. M., Kotro-noulas, G., & Hesketh, K. R. (2020). Associations of screen time, sedentary time and physical activity with sleep in under 5s: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 49, Article 101226. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101226>
 16. Ha, A., Kim, C. Y., Shim, S. R., Chang, I. B., & Kim, Y. K. (2025). Digital screen time and myopia: A systematic review and dose-response meta-analysis. *JAMA Network Open*, 8(2), e2460026. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60026>
 17. Degrassi, M., Tonetto, S., Michieletto, P., Dalena, P., Barbi, E., & Pensiero, S. (2025). Headache in the paediatric population: The role of the ophthalmologist. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1547750.
 18. Johnson, S., & Rosenfield, M. (2023). 20-20-20 rule: Are these numbers justified? *Optometry and Vision Science*, 100(1), 52–56. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001971>
 19. Munzer, T., Milkovich, L. M., Madigan, S., Tomopoulos, S., Parga-Belinkie, J., Ajumobi, T., Cross, C., Gerwin, R., & Council on Communications and Media. (2026). Digital ecosystems, children, and adolescents: Technical report. *Pediatrics*, 157(2), e2025075321. <https://doi.org/10.1542/peds.2025-075321>
 20. InformedHealth.org. (2022). *Migraine: Learn more – Migraine diary*. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK328459/>
 21. Kirk, J. A., & Kass, D. A. (2015). Cellular and molecular aspects of dyssynchrony and resynchronization. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 7(4), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.08.011>

TÜBERKÜLOZ HASTALARINDA KRONİK AĞRI



Fulya BAYINDIR BİLMAN¹

Giriş

Tüberküloz (TB) binlerce yıllık tarihi boyunca insanlığın en ölümcül enfeksiyonlarından biri olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise yalnızca pulmoner bir hastalık olarak değil, kas-iskelet sistemini etkileyen ve kronik ağrıya yol açan kompleks bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölümde, kas iskelet tüberkülozunda kronik ağrının patogenezi, tanısal zorlukları, tedavi yaklaşımları ve rehabilitasyon stratejileri kapsamlı biçimde ele alınmaktadır.

1. Spinal Tüberküloz ve Ağrı

Kas-iskelet tüberkülozu, akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formlarından biridir ve ge-

nellikle sinsi bir başlangıç gösterir. Hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta basit bir bel ağrısı ya da eklem rahatsızlığı olarak değerlendirilir; bu durum tanı gecikmesine ve kalıcı hasara yol açabilmektedir. Yapılan sistematik derlemeler, kas-iskelet tüberkülozunun özellikle immün yetmezlikli hastalarda, diyabetik bireylerde ve yaşlı popülasyonda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. HIV enfeksiyonu olan hastalarda akciğer dışı TB riski 17 kata kadar artabilmektedir. Spinal tüberküloz, kemik ve eklem TB vakalarının yaklaşık %50'sinde omurgayı etkiler (1). Hastalığın ilerleyişi yavaştır ve sinsi bir seyir izler. Hastalık süresi genellikle 4-11 ay arasında değişir (2).

Akciğer dışı tüberküloz vakalarının yaklaşık %10'u kas-iskelet sistemini etkilemektedir. Bu

¹ Doç. Dr., İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, f_bilman@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7962-6134

KAYNAKÇA

1. Pigrau-Serrallach, Carlos, and Dolores Rodríguez-Pardo. "Bone and joint tuberculosis." *European Spine Journal* 2013; 4: 556-566.
2. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: A review. *J. Spinal Cord Med.* 2011, 34, 440-454.
3. Glassman I, Nguyen KH, Giess J, Alcantara C, Booth M, Venketaraman V. Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Risk Factors of Pott's Disease. *Clinics and Practice.* 2023; 13(1):155-165. <https://doi.org/10.3390/clinpract13010014>
4. Batirel A, Erdem H, Sengoz G, et al. The course of spinal tuberculosis (Pott disease): Results of the multinational, multicentre Backbone-2 study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21: 1008.e9-1008.e18.
5. Wang, D. Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review. *Spinal Cord* 2005;43: 531-542.
6. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets-Worldwide, 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020, 69, 281-285. doi: 10.15585/mmwr.mm6911a2
7. Qureshi A, Nazeef A, Ali H, et al. Tubercular Costochondritis Presenting as Chest Wall Swelling: A Case Report of an Atypical Tuberculosis Presentation. *Cureus.* 2024;16(8): e68158. doi:10.7759/cureus.68158
8. Leigh Moore S, Rafii M. Advanced imaging of tuberculosis arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7(2):143-53.
9. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2): CD009593. doi:10.1002/14651858.CD009593.pub5
10. Abid W, Ladeb MF, Chidambaranathan N, et al. Imaging of musculoskeletal tuberculosis. *Skeletal Radiol.* 2024, 53: 2081-2097 doi: 10.1007/s00256-023-04556-5.
11. Cuong NK, Thanh DV, Luong DV, et al. Histopathological features in the clinical specimens with tuberculosis diagnosis by BACTEC MGIT 960 culture. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023;33: 100401. doi:10.1016/j.jctube.2023.100401
12. Pandita A, Madhuripan N, Pandita S, et al. Challenges and controversies in the treatment of spinal tuberculosis. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2020; 19: 100151. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100151>
13. Kumar, R.; Srivastava, A.K.; Tiwari, R.K. Surgical management of Pott's disease of the spine in pediatric patients: A single surgeon's experience of 8 years in a tertiary care cent
14. Palanivel J, Sounderrajan V, Thangam T, et al. Latent Tuberculosis: Challenges in Diagnosis and Treatment, Perspectives, and the Crucial Role of Biomarkers. *Curr Microbiol.* 2023;80(12):392. doi:10.1007/s00284-023-03491-x.er. *J. Pediatr. Neurosci.* 2011;6(1): 101-108.
15. Rajasekaran, S.; Soundararajan, D.C.R.; Shetty, A.P.; Kanana, R.M. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. *Glob. Spine J.* 2018; 8(4): 96-108.

YENİDOĞANLARDA AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ



Mine ÖZDİL ÇİRKİNOĞLU¹

Giriş ve Yenidoğanlarda Ağrının Tarihçesi

Yenidoğan ağrısına ilişkin anlayış, tıp tarihinde oldukça geç gelişmiş; uzun yıllar boyunca yenidoğanların sinir sisteminin immatür olduğu, ağrıyı erişkinler gibi algılayamayacağı ve ağrılı uyaranlara verdikleri yanıtların daha çok refleks düzeyinde olduğu düşünülmüştür. Geçmişte, yenidoğanların merkezi ve periferik sinir sistemlerinin yeterince olgunlaşmamış olması ve sinir liflerindeki miyelinizasyon sürecinin tamamlanmamış bulunması nedeniyle ağrılı uyaranların etkin bir şekilde iletilemeyeceği ve ağrı algısının oluşamayacağı, iletişim kuramayan ve sözel olarak ifade edemeyen yenidoğanların ağrı hissedemeyeceği,

ağrı deneyiminin yalnızca serebral korteks düzeyinde ortaya çıktığı ve ağrının algılanabilmesi için talamus ile korteks arasındaki nöral bağlantıların tam olarak olgunlaşmış olması gerektiği, ağrı deneyimini anlamlandırabilecek bilişsel ve psikolojik kapasiteye ancak yaşamın ilerleyen dönemlerinde ulaşabildikleri düşünüldüğünden, yenidoğanların gerçek anlamda ağrı farkındalığı geliştiremeyeceği ileri sürülmekteydi (1,2). Analjezik ve sedatif ajanların farmakolojik etkilerinin yenidoğanlarda öngörülemez ve potansiyel olarak tehlikeli olabileceği endişesiyle, bu ilaçların kullanımının yarardan çok zarar getireceği görüşü hakim durumdaydı. Bu nedenle özellikle prematüre bebeklerde invaziv girişimler ve cerrahi uygulamalar sırasında analjezi ve anestezi

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, mine.cirkinoglu@balikesir.edu.tr ,
ORCID iD: 0000-0001-8962-6613

Opiyatlar, şiddetli ağrının kontrolünde önemli bir yere sahip olmakla birlikte, yan etki profilleri ve uzun dönem sonuçlarıyla ilgili belirsizlikler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Morfin, fentanil, remifentanil, sufentanil ve alfentanil en sık kullanılan opiyatlar olup, bradikardi, hipotansiyon, göğüs duvarı rijiditesi gibi yan etkiler açısından bebekler izlenmelidir (60). Parasetamol, ketamin ve deksmedetomidin gibi alternatif ajanlar umut verici seçenekler olarak görülsede yenidoğanlardaki etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin veriler henüz yeterli değildir. Propofol hızlı sedasyon sağlayabilen bir ilaç olmakla birlikte nörotoksik etkiler ve hemodinamik dengesizlik riski taşımakta, Midazolam ise sıklıkla anksiyolitik amaçla kullanılmasına rağmen ağrı giderici özelliğinin bulunmaması, klinik etkinliğine ilişkin tartışmalar ve olası nörogelişimsel yan etkileri nedeniyle bazı çekincelere sahiptir (57). Son yıllarda fentanil, midazolam, deksmedetomidin ve ketaminin nazal yolla uygulanması, invaziv işlemler sırasında ağrı kontrolü ve sedasyon sağlamak için uygulanması kolay ve kısa sürede etki gösteren bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu ilaçların yenidoğanlardaki kullanımına ilişkin mevcut kanıtlar sınırlı olup, etkinlik ve güvenilirlik profillerinin daha iyi değerlendirilmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır (61).

Prosedürel Analjezi

Topuk delme, venöz kan alma ya da periferik intravenöz kateter yerleştirilmesi, intramüsküler ya da derialtı enjeksiyon uygulanması, nazogastrik sonda takılması, mesane kateterizasyon, pansuman değişimi ya da yapışkan bantların çıkarılması gibi hafif ağırlı, basit işlemlerde oral sükroz ile birlikte nonfarmakolojik yöntemlerin uygulanması; lomber ponksiyon, umbilikal ven/arter kateterizasyonu ve intraosseöz girişim gibi işlemler ise orta dereceli ağrıyla sonuçlanan minör işlemlerde nonfarmakolojik yöntemler, oral sükroz ve topikal anesteziğin (EMLA gibi) birlikte kullanılması gerektirmektedir. Santral ven

kateteri, periferik takılan santral kateter ve göğüs tüpü takılması gibi orta dereceli ağrı ile sonuçlanan daha kompleks işlemlerde ise nonfarmakolojik yöntemler, oral sükroz, lokal anestezi, asetaminofen ve gerekiyorsa kısa etkili opiyat /sedatif kullanılması önerilmektedir (9). Yine ROP muayenesi, trakeal entübasyon, göğüs tüpü takılması-çıkarılması, hipotermi, kardiyoversiyon gibi girişimler sırasında ortaya çıkması beklenen ağrı yüküne bağlı olarak kullanılacak analjezik şekillendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Anand KJS; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001; 155:173-180. doi: 10.1001/archpedi.155.2.173.
2. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England Journal of Medicine*. 1987;317(21):1321-1329. doi: 10.1056/NEJM198711193172105.
3. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6: 507-520. doi: 10.1038/nrn1701.
4. Derbyshire SWG, Bockmann JC. Reconsidering fetal pain. *Journal of Medical Ethics*. 2020; 46: 3-6. doi: 10.1136/medethics-2019-105701.
5. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *Journal of the American Medical Association*. 2008; 300(1):60-70. doi: 10.1001/jama.300.1.60.
6. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European Journal of Pain*. 2016; 20(4): 489-498. doi: 10.1002/ejp.757.
7. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology Update. 2020.
8. Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016; 137: e20154271. doi: 10.1542/peds.2015-4271.
9. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric Research*. 2014; 75(5): 584-587. doi: 10.1038/pr.2014.16.
10. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006; 11(4): 268-275. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.007.
11. Campbell-Yeo M, Fernandes A, Johnston C. Procedural pain management for neonates using nonpharmacological strategies: part 2: mother-driven interventions. *Advances in Neonatal Care : Official Journal of the Nati-*

- onal Association of Neonatal Nurses. 2011; 11(5): 312-318; quiz pg 319-20. doi: 10.1097/ANC.0b013e318229aa76.
12. Ullsten A, Campbell-Yeo M, Eriksson M. Parent-led neonatal pain management-a narrative review and update of research and practices. *Frontiers in Pain Research*. 2024; 5: 1375868. doi: 10.3389/fpain.2024.1375868.
 13. Giordano V, Luister A, Vettorazzi E, et al. Comparative analysis of artificial intelligence and expert assessments in detecting neonatal procedural pain. *Scientific Reports*. 2024; 14(1): 20374. doi: 10.1038/s41598-024-71278-6.
 14. Lago P, Garetti E, Savant Levet P, et al; on behalf Pain Study Group of Italian Society of Neonatology. Current practices in neonatal pain management: a decade after the last Italian survey. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025; 51(1): 48. doi: 10.1186/s13052-025-01896-x.
 15. Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV. Assessment of pain in the neonate. *Clinics in Perinatology*. 2013; 40(3): 457-469. doi: 10.1016/j.clp.2013.05.001.
 16. Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain*. 1986; 24: 373. doi: 10.1016/0304-3959(86)90123-5.
 17. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Management*. 2014; 4(1): 57-67. doi: 10.2217/pmt.13.61.
 18. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology*. 2011;70(4):541-549. doi:10.1002/ana.22545.
 19. Beggs S, Currie G, Salter MW, et al. Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain*. 2012; 135(Pt 2):404-417. doi: 10.1093/brain/awr288.
 20. Breton-Piette A, De Clifford-Faugère G, Aita M. Prolonged pain in premature neonates hospitalised in neonatal intensive care units: A scoping review. *International Journal of Nursing studies*. 2024; 155: 104773. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104773.
 21. Boggini T, Pozzoli S, Schiavolin P, et al. Cumulative procedural pain and brain development in very preterm infants: A systematic review of clinical and preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021; 123:320-336. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.016.
 22. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*. 2005; 113(3): 293-300. doi: 10.1016/j.pain.2004.10.020.
 23. Cong X, Wu J, Vittner D, et al. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Human Development*. 2017; 108: 9-16. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.003.
 24. Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, et al. Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatric Drugs*. 2010; 12(6): 353-365. doi: 10.2165/11318900-000000000-00000.
 25. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006; 118(5): 2231-2241. doi: 10.1542/peds.2006-2277.
 26. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*. 1987; 28(3): 395-410. doi: 10.1016/0304-3959(87)90073-X.
 27. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R). *Clinical Journal of Pain*. 2014; 30(3): 238-243. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182906aed.
 28. Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clinical Journal of Pain*. 2015; 31(4): 355-362. doi:10.1097/AJP.0000000000000114.
 29. Anand KJ, Brown MJ, Bloom SR, et al. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery. *Hormone Research*. 1985; 22(1-2): 115-128. doi: 10.1159/000180083.
 30. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clinical Journal of Pain*. 2010; 26(9): 777-782. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181ed1058.
 31. Ranger M, Albert A, MacLean K, et al. Cerebral hemodynamic response to a therapeutic bed for procedural pain management in preterm infants in the NICU: a randomized controlled trial. *Pain Reports*. 2021; 6(1): e890. doi: 10.1097/PR9.0000000000000890.
 32. Fabrizi L, Slater R, Worley A, et al. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current Biology*. 2011; 21(18): 1552-1558. doi: 10.1016/j.cub.2011.08.010.
 33. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clinical Journal of Pain*. 2009; 25: 607-616. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a.
 34. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anaesthesia*. 1995; 5: 53-61. doi: 10.1111/j.1460-9592.1995.tb00242.x.
 35. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, et al. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network*. 1993; 12:59-66.
 36. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *Journal of Perinatology*. 2010; 30: 474-478. doi: 10.1038/jp.2009.185.
 37. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, et al. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998; 76: 277-286. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00046-3.
 38. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, et al. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2003; 326: 13. doi: 10.1136/bmj.326.7379.13.

39. Reavey DA, Haney BM, Atchison L, et al. Improving pain assessment in the NICU: a quality improvement project. *Advances in Neonatal Care* 2014; 14: 144-153. doi:10.1097/ANC.0000000000000034..
40. Llerena A, Tran K, Choudhary D, et al. Neonatal pain assessment: Do we have the right tools? *Frontiers in Pediatrics*. 2022; 10:1022751. doi: 10.3389/fped.2022.1022751.
41. Bergqvist L, Eriksson M, Kronsberg S, et al. Seeing through the blind! Ability of hospital staff to differentiate morphine from placebo, in neonates at a placebo controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2007; 96: 1004-1007. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00270.x.
42. Devsam BU, Kinney S. The clinical utility of the pain assessment tool in ventilated, sedated, and muscle-relaxed neonates. *Australian Critical Care*. 2021; 34: 333-339. doi: 10.1016/j.aucc.2020.09.005.
43. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016; 137: e20154271. doi: 10.1542/peds.2015-4271.
44. Bellieni CV, Buonocore G. Neonatal pain treatment: ethical to be effective. *Journal of Perinatology*. 2008; 28: 87-88. doi: 10.1038/sj.jp.7211899.
45. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Group: sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet. Respiratory Medicine*. 2015; 3(10): 796-812. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00331-8.
46. Lago P, Garetti E, Boccuzzo G, et al. Procedural pain in neonates: the state of the art in the implementation of national guidelines in Italy. *Paediatric Anaesthesia*. 2013; 23(5): 407-414. doi: 10.1111/pan.12107
47. Arribas C, Cavallaro G, Gonzalez JL, et al. Global cross-sectional survey on neonatal pharmacologic sedation and analgesia practices and pain assessment tools: impact of the sociodemographic index (SDI). *Pediatric Research*. 2024; 96(4): 964-975. doi: 10.1038/s41390-024-03032-7.
48. Marchal A, Melchior M, Dufour A, et al. Pain Behavioural Response to Acoustic and Light Environmental Changes in Very Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2021; 8(12): 1081. doi: 10.3390/children8121081.
49. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clinical Journal of Pain*. 2007; 23: 219-221. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802e3bd7.
50. Chermont AG, Falcão LF, de Souza Silva EH, et al. Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants. *Pediatrics*. 2009; 124: e1101-1107. doi: 10.1542/peds.2009-0993
51. O'Sullivan A, O'Connor M, Brosnahan D, et al. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*. 2010; 95: F419. doi: 10.1136/adc.2009.180943.
52. Marín Gabriel MÁ, del Rey Hurtado de Mendoza B, Jiménez Figueroa L, et al. Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*. 2013; 98: F499-503. doi: 10.1136/archdischild-2012-302921.
53. Zeng Z, Sun S, Sunu Z. Pain Management Practice Plan for Neonatal Pain. *Pain Management Nursing*. 2025; 26(6): 603-610. doi: 10.1016/j.pmn.2025.05.006.
54. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2011; (10):CD006275. doi: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.
55. Tekgündüz KŞ, Polat S, Gürol A, et al. Oral Glucose and Listening to Lullaby to Decrease Pain in Preterm Infants Supported with NCPAP: A Randomized Controlled Trial. *Pain Management Nursing*. 2019; 20(1): 54-61. doi: 10.1016/j.pmn.2018.04.008.
56. Choi Y, Choi E, Lee H, Shin Y. Sensorial saturation improves infants' procedure-related pain behaviour in the cardiac intensive care unit: A quasi-experimental study. *Australian Critical Care*, 2022; 36, 232-238. doi: 10.1016/j.aucc.2022.01.004.
57. Cavallaro G, Garrido F, Decembrino N, et al. Pharmacological therapy of neonatal analgesedation: current status, dilemmas, and perspectives. *Frontiers in Pediatrics*. 2026; 14: 1757704. doi: 10.3389/fped.2026.1757704.
58. Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics*. 2010; 25(5): 1042-1047. doi: 10.1542/peds.2009-2445.
59. Weise KL, Nahata MC. EMLA for painful procedures in infants. *Journal of Pediatric Health Care*. 2005; 19(1): 42-47; quiz 48-9. doi: 10.1016/j.pedhc.2004.09.002.
60. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, et al. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Archives of Diseases in Childhood, Fetal Neonatal Edition*. 2008; 93(5): F362-67. doi: 10.1136/adc.2007.119297. 25.
61. Snyers D, Tribolet S, Rigo V. Intranasal analgesedation for infants in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *Neonatology*. 2022; 119(3):273-284. doi: 10.1159/000521949.

KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖROPATİK AĞRI: MEKANİZMALAR VE YENİ FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR



Mahmut ÖZDEMİR¹
Khalil ALMAJDALAWI²

Giriş

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KBPN), çeşitli nörotoksik antineoplastik ilaçların doz sınırlayıcı bir yan etkisidir. Genellikle tedavi sonlandırıldıktan uzun süre sonra bile devam edebilen distal duyuşal semptomlarla kendini gösterir (1,2). Diğer nöropatik ağrı (NA) formlarından farklı olarak KBPN, özgün bir iyatrojenik nitelik taşır ve sağ kalan hasta popülasyonunun önemli bir kısmında akut bir yan etkiden kronik, yaşam kalitesini köklü şekilde değiştiren bir duruma evrilir.

KBPN'ye yol açan başlıca antineoplastik ilaçlar, platin bileşikler (sisplatin, oksaliplatin),

mikrotübül stabilize edici ajanlar (taksanlar ve iksabepilon), vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin), proteazom inhibitörleri (bortezomib) ve immünomodülatör (talidomid) ilaçlardır (1,2). Bu ilaçlar periferik sinirlerde hasar yapma potansiyelleri açısından benzer olsalar da, nöropatinin mekanizmaları, klinik bulguları ve kronik seyri açısından birbirlerinden farklılık gösterirler.

Nörotoksik kemoterapiye maruz kalan hastalarda KBPN prevalansı alarm verici düzeyde olup, %19 ile %85'i geçen oranlar arasında değişmektedir (2,3). KBPN; ince motor becerileri, dengeyi ve yürüyüşü kısıtlayarak fonksiyonel durumu önemli ölçüde bozar ve sıklıkla günlük yaşam

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com
ORCID iD: 0000-0003-1124-6957

² Doktora Öğrencisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, khalilz.majdalawi@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0411-035X

hem de uzun vadeli nörolojik sonuçları iyileştirme konusunda umut vaat etmektedir.

KAYNAKÇA

- Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
- Zajackowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, ve ark. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, ve ark. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–70. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
- Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Avenues. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2384–96. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01142-2>
- Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain.* 2019;160 Suppl 1:S1–10. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001540>
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, ve ark. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325–48. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
- Mezzanotte JN, Grimm M, Shinde NV, ve ark. Updates in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(1):29–42. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00926-0>
- Chen X, Gan Y, Au NPB, ve ark. Current understanding of the molecular mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1345811. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1345811>
- Gornstein EL, Schwarz TL. Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects. *Exp Neurol.* 2017;288:153–66. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.11.015>
- Gomez-Deza J, Slavutsky AL, Nebiyu M, ve ark. Local production of reactive oxygen species drives vincristine-induced axon degeneration. *Cell Death Dis.* 2023;14(12):807. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06227-8>
- Pero ME, Meregalli C, Qu X, ve ark. Pathogenic role of delta 2 tubulin in bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(4):e2012685118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012685118>
- Doyle TM, Salvemini D. Mini-Review: Mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2021;760:136087. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136087>
- Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain.* 2006;122(3):245–57. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.037>
- Leo M, Schmitt LI, Küsterarent P, ve ark. Platinum-Based Drugs Cause Mitochondrial Dysfunction in Cultured Dorsal Root Ganglion Neurons. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8636. <https://doi.org/10.3390/ijms21228636>
- Guillaumot MA, Cerles O, Bertrand HC, ve ark. Oxaliplatin-induced neuropathy: the preventive effect of a new super-oxide dismutase modulator. *Oncotarget.* 2019;10(60):6418–31. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27248>
- Shim HS, Bae C, Wang J, ve ark. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Mol Pain.* 2019;15:1744806919840098. <https://doi.org/10.1177/1744806919840098>
- Agnes JP, ve ark. Antioxidants improve oxaliplatin-induced neuropathy. *J Pain.* 2021;22(8):996–1013. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.142>
- Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, ve ark. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol.* 2021;11:626687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>
- Makker PG, Duffy SS, Lees JG, ve ark. Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170814>
- Stockstill K, Doyle TM, Yan X, ve ark. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain. *J Exp Med.* 2018;215(5):1301–13. <https://doi.org/10.1084/jem.20170584>
- Baker CA, Tyagi S, Higerd-Rusli GP, ve ark. Paclitaxel effects on axonal localization and vesicular trafficking of Nav1.8. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1130123. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1130123>
- Schulze C, McGowan M, Jordt SE, ve ark. Prolonged oxaliplatin exposure alters intracellular calcium signaling: a new mechanism to explain oxaliplatin-associated peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10(2):126–33. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.010>
- Sittl R, Lampert A, Huth T, ve ark. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Na(V)1.6-resurgent and persistent current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(17):6704–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118058109>
- Cai S, Gomez K, Moutal A, ve ark. Targeting T-type/CaV3.2 channels for chronic pain. *Transl Res.* 2021;234:20–30. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.01.002>
- Smith PA. K⁺ Channels in Primary Afferents and Their Role in Nerve Injury-Induced Pain. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:566418. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.566418>
- Yadav R, Yan X, Maixner DW, ve ark. Blocking the GABA transporter GAT-1 ameliorates spinal GABAergic disinhibition and neuropathic pain induced by paclitaxel. *J*

- Neurochem.* 2015;133(6):857–69. <https://doi.org/10.1111/jnc.13103>
27. Lux MP, Flöther L, Frömter C, ve ark. Topical treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) with high-concentration (179 mg) capsaicin patch in breast cancer patients - results of the QUCIP study. *Front Oncol.* 2024;14:1452099. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1452099>
 28. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):11. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.136671>
 29. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(3):182–96. <https://doi.org/10.3322/caac.21453>
 30. Virgen CG, Kelkar N, Tran A, ve ark. Pharmacological management of cancer pain: Novel therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113871. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113871>
 31. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, ve ark. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1306–19. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
 32. Yamamoto S, Egashira N. Drug Repositioning for the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Mechanism- and Screening-Based Strategy. *Front Pharmacol.* 2021;11:607780. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.607780>
 33. Sharma S, Tiarks G, Haight J, ve ark. Neuropathophysiological Mechanisms and Treatment Strategies for Post-traumatic Epilepsy. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:612073. <https://doi.org/10.3389/fn-mol.2021.612073>
 34. de Vasconcelos EA, Coradin J, Caiado FL, ve ark. REPURPOSING EXISTING MEDICATIONS FOR CHRONIC PAIN MANAGEMENT: A COMPREHENSIVE REVIEW OF MECHANISMS, EFFICACY, AND FUTURE DIRECTIONS. *Rev Ibero-Am Hum Cienc Educ.* 2024;10(8):2990–99. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/15339>
 35. Latimer DR, Edinoff AN, Ruff RD, ve ark. Cenobamate, a Sodium Channel Inhibitor and Positive Allosteric Modulator of GABAA Ion Channels, for Partial Onset Seizures in Adults: A Comprehensive Review and Clinical Implications. *Neurol Int.* 2021;13:252–65. <https://doi.org/10.3390/neurolint13020026>
 36. Nakamura M, Cho J-H, Shin H, ve ark. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *Eur J Pharmacol.* 2019;855:175–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.007>
 37. Wiciński M, Puk O, Malinowski B. Cenobamate: Neuroprotective Potential of a New Antiepileptic Drug. *Neurochem Res.* 2021;46:439–46. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03188-8>
 38. Riccardi A, Guarino M, Serra S, ve ark. Narrative Review: Low-Dose Ketamine for Pain Management. *J Clin Med.* 2023;12(9):3256. <https://doi.org/10.3390/jcm12093256>
 39. Abdullah M, Ong MC. Multiday intravenous ketamine infusion therapy for the management of central sensitisation syndrome secondary to chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BMJ Case Rep.* 2025;18(7):e265205. <https://doi.org/10.1136/bcr-2025-265205>
 40. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018;32(1):4–13. <https://doi.org/10.1111/fcp.12316>
 41. Sang CN, Booher S, Gilron I, ve ark. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology.* 2002;96(5):1053–61. <https://doi.org/10.1097/00000542-200205000-00005>
 42. Kaye AD, Armistead G, Amedio LS, ve ark. Evolving Treatment Strategies for Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(6):1063. <https://doi.org/10.3390/medicina61061063>
 43. Pei W, Zou Y, Wang W, ve ark. Tizanidine exerts anti-nociceptive effects in spared nerve injury model of neuropathic pain through inhibition of TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2018;42(6):3209–19. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3878>
 44. Ding XD, Zhong J, Liu YP, ve ark. Botulinum as a Toxin for Treating Post-herpetic Neuralgia. *Iran J Public Health.* 2017;46(5):608–11.
 45. Puri N, Rathore A, Dharmdeep G, ve ark. A Clinical Study on Comparative Evaluation of the Effectiveness of Carbamazepine and Combination of Carbamazepine with Baclofen or Capsaicin in the Management of Trigeminal Neuralgia. *Niger J Surg.* 2018;24(2):95–9. https://doi.org/10.4103/njs.NJS_8_18
 46. Nasrolahi H, Mosalaei A, Andalibi S, ve ark. Guardians of Sensation: Evaluating Metformin's Power Against Chemotherapy-Induced Neuropathy. *Int J Breast Cancer.* 2025;2025:2302217. <https://doi.org/10.1155/ijbc/2302217>
 47. Ozatik FY, Teksen Y, Ozatik O, ve ark. The effects of the GLP1 analog liraglutide on allodynia and motor coordination in peripheral neuropathy induced by a chemotherapeutic agent, cisplatin. *J Mol Histol.* 2025;56(3):153. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10440-4>
 48. Jia H, Xu S, Liu Q, ve ark. Effect of pioglitazone on neuropathic pain and spinal expression of TLR-4 and cytokines. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2644–50. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3643>
 49. Sisignano M, Gribbon P, Geisslinger G. Drug Repurposing to Target Neuroinflammation and Sensory Neuron-Dependent Pain. *Drugs.* 2022;82(4):357–73. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01689-0>
 50. Doolen S, Iannitti T, Donahue RR, ve ark. Fingolimod reduces neuropathic pain behaviors in a mouse model of multiple sclerosis by a sphingosine-1 phosphate receptor 1-dependent inhibition of central sensitization in the dorsal horn. *Pain.* 2018;159(2):224–38. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001106>

51. Sałat K, Furgała-Wojas A, Sałat R. The Microglial Activation Inhibitor Minocycline, Used Alone and in Combination with Duloxetine, Attenuates Pain Caused by Oxaliplatin in Mice. *Molecules*. 2021;26(12):3577. <https://doi.org/10.3390/molecules26123577>
52. Abd-Elseyed A, Jackson M, Gu SL, ve ark. Neuropathic pain and Kv7 voltage-gated potassium channels: The potential role of Kv7 activators in the treatment of neuropathic pain. *Mol Pain*. 2019;15:1744806919864256. <https://doi.org/10.1177/1744806919864256>
53. Kahlig KM, Scott L, Hatch RJ, ve ark. The novel persistent sodium current inhibitor PRAX-562 has potent anticonvulsant activity with improved protective index relative to standard of care sodium channel blockers. *Epilepsia*. 2022;63(3):697–708. <https://doi.org/10.1111/epi.17149>
54. Dong N, Lin T. Innate immunity in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: recent advances. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2025;6:1642306. <https://doi.org/10.3389/fpain.2025.1642306>
55. Hu S, Huang KM, Adams EJ, ve ark. Recent Developments of Novel Pharmacologic Therapeutics for Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin Cancer Res*. 2019;25(21):6295–301. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2152>
56. Shu J, Wang Y, Guo W, ve ark. Carbenoid-involved reactions integrated with scaffold-based screening generates a Nav1.7 inhibitor. *Commun Chem*. 2024;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s42004-024-01213-3>
57. Zhai M, Hu H, Zheng Y, ve ark. PGC1 α : an emerging therapeutic target for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231163361. <https://doi.org/10.1177/1756286423116336>
58. Jesus CHA, Gopireddy R, Sizemore E, ve ark. CB2 cannabinoid receptor-specific therapeutic antibody agonists for treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *bioRxiv*. 2025. <https://doi.org/10.1101/2025.11.26.690750>
59. Li YZ, Ji RR. Gene therapy for chronic pain management. *Cell Rep Med*. 2024;5(10):101756. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101756>
60. Friesland A, Weng Z, Duenas M, ve ark. Amelioration of cisplatin-induced experimental peripheral neuropathy by a small molecule targeting p75 NTR. *Neurotoxicology*. 2014;45:81–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.09.005>
61. Aldali F, Yang Y, Deng C, ve ark. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Exosomes Promote Peripheral Nerve Regeneration in a Rat Sciatic Nerve Crush Injury Model: A Safety and Efficacy Study. *Cells*. 2025;14(7):529. <https://doi.org/10.3390/cells14070529>
62. Yang J, Wang B, Wang Y, ve ark. Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells Carrying miRNA-22-3p Promote Schwann Cells Proliferation and Migration through Downregulation of PTEN. *Dis Markers*. 2022;2022:7071877. <https://doi.org/10.1155/2022/7071877>
63. Ahmed LA, Al-Massri KF. Exploring the Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Diabetic and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol Neurobiol*. 2024;61(8):5916–27. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03916-z>
64. Zhang W, Jiao B, Yu S, ve ark. Histone deacetylase as emerging pharmacological therapeutic target for neuropathic pain: From epigenetic to selective drugs. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(5):e14745. <https://doi.org/10.1111/cns.14745>
65. Lamoine S, Cumenal M, Barriere DA, ve ark. The Class I HDAC Inhibitor, MS-275, Prevents Oxaliplatin-Induced Chronic Neuropathy and Potentiates Its Antiproliferative Activity in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):98. <https://doi.org/10.3390/ijms23010098>
66. Illias AM, Gist AC, Zhang H, ve ark. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain*. 2018;159(7):1308–16. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001212>
67. Zhao J, Roberts A, Wang Z, ve ark. Emerging Role of PD-1 in the Central Nervous System and Brain Diseases. *Neurosci Bull*. 2021;37(8):1188–202. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00683-y>

AKILCI İLAÇ KULLANIMI VE AĞRIYA YAKLAŞIM

Filiz ÖZYİĞİT

Giriş

Ağrı, yaşlı bireylerde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biri olup yaşam kalitesini, fonksiyonel bağımsızlığı ve psikososyal iyilik halini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. Avrupa ve dünya genelinde yapılan çalışmalar, evde yaşayan yaşlı bireylerin %40–75’inde, bakım kurumlarında yaşayanların ise %90’a varan oranlarda kronik ağrı görüldüğünü göstermektedir (1-3). Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı nüfusun artması, ağrı yönetimini giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Türkiye’de de yaşlı nüfus oranı sürekli artış göstermektedir. Yaşla birlikte kronik hastalıkların görülme sıklığının artması, yaşlı bireylerde ağrı prevalan-

sının yükselmesinin temel nedenlerinden biridir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP), ağrıyı “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili ya da buna benzeyen hoş olmayan duysal ve emosyonel deneyim” olarak tanımlamaktadır. Yaşlı bireylerde ağrı çoğunlukla kas-iskelet sistemi hastalıkları, osteoartrit, nöropatik hastalıklar, maligniteler ve kronik sistemik hastalıklarla ilişkilidir (4). Yaşlı bireylerde ağrı tedavisine başlanmadan önce kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu değerlendirme; eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, bilişsel durum, fonksiyonel kapasite, psikolojik durum ve sosyal destek sistemlerini içeren çok boyutlu bir yaklaşımı kapsamaktadır (5,6).

¹ Prof Dr, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, fozyigit@bandirma.edu.tr ,
ORCID iD: 0000-0002-0062-4281

Sonuç olarak yaşlı bireylerde ağrı yönetimi; kapsamlı değerlendirme, akılcı ilaç kullanımı, farmakolojik olmayan yöntemlerin etkin biçimde kullanılması ve multidisipliner sağlık ekibi iş birliğinin sağlanmasını gerektiren bütüncül bir süreçtir. Hekim, hemşire, eczacı, fizyoterapist, psikolog ve bakım verenlerin koordineli çalışmasıyla oluşturulan bireyselleştirilmiş tedavi planları, ağrının etkin kontrolünü sağlamanın yanı sıra fonksiyonel bağımsızlığın korunmasına, yaşam kalitesinin artırılmasına ve tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılmasına önemli katkılar sunmaktadır. Gelecekte yaşlı nüfusun artışıyla birlikte ağrı yönetimine yönelik kanıta dayalı uygulamaların geliştirilmesi ve akılcı ilaç kullanımı farkındalığının artırılması, geriatrik sağlık hizmetlerinin kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Öneriler

- Tedavide “düşük dozla başla, yavaş artır” ilkesi uygulanmalıdır.
- Ağrı yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavi planları oluşturulmalıdır.
- Ağrı tedavisi öncesinde kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmalıdır.
- Polifarmasi ve olası ilaç etkileşimleri düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonları tedavi süresince izlenmelidir.
- NSAİİ kullanımı mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede sınırlandırılmalıdır.
- Gereksiz ve uzun süreli NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.
- Ağrı yönetiminde multidisipliner ekip yaklaşımı desteklenmelidir.
- Toplumda kronik ağrının yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olmadığı konusunda bilinç oluşturulmalıdır.
- Ağrı yönetiminde hekim, hemşire, eczacı, fizyoterapist ve diğer sağlık profesyonellerinin iş birliği sağlanmalıdır.

- Opioid kullanan hastalarda düşme, sedasyon ve bilişsel değişiklikler açısından yakın takip yapılmalıdır.
- Farmakolojik olmayan yöntemler tedavi planına dahil edilmelidir.
- Yaşlı bireylerde reçetesiz analjezik kullanımının azaltılmasına yönelik farkındalık çalışmaları yürütülmelidir.
- Hasta ve bakım verenlere akılcı ilaç kullanımı konusunda düzenli eğitim verilmelidir.

Yaşlı nüfusun giderek arttığı günümüzde, ağrı yönetiminde akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin benimsenmesi hem bireysel sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine hem de sağlık sistemine olan yükün azaltılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Won AB, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:867–74. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Welsh TP, Yang AE, Makris UE. Musculoskeletal pain in older adults: a clinical review. *Med Clin North Am.* 2020;104:855–72. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Zimmer Z, Zajacova A, Grol-Prokopczyk H. Trends in pain prevalence among adults aged 50 and older across Europe, 2004 to 2015. *J Aging Health.* 2020;32:1419–32. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Aslan G, Kılıç D. Yaşlı Bireylerde Ağrı Yönetiminde Kullanılan Farmakolojik ve Non-farmakolojik Yöntemler THDD 2022, 3 (1), 49-58.
5. Parker SG, McCue P, Phelps K, McCleod A, Arora S, Nockels K, et al. What is comprehensive geriatric assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing.* 2018;47:149–55. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. Garrard JW, Cox NJ, Dodds RM, Roberts HC, Sayer AA. Comprehensive geriatric assessment in primary care: a systematic review. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:197–205. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] Aslan G
7. Harvath TA, Lindauer A, Sexson K. Managing Complex Medication Regimens. *Am J Nurs* 2016; 116:43.
8. Bahat G, İlhan B, Erdoğan T. et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-TART. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11(3): 491–498.
9. Lowthian JA, Jolley DJ, Curtis AJ, Currell A, Cameron PA, Stoelwinder JU, et al. The challenges of population ageing: accelerating demand for emergency ambulance services by older patients, 1995–2015. *Med J Aust.* 2011;194:574–8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

10. Moustafa F, Macian N, Giron F, Schmidt J, Pereira B, Pickering G. Intervention study with Algoplus®: a pain behavioral scale for older patients in the emergency department. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2017;17:655–62. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] Bahat G, İlhan B, Erdoğan T et al. Turkish
11. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:501-9.
12. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045.
13. Hagen M, Alchin J. Nonprescription drugs recommended in guidelines for common pain conditions. *Pain Manag*. 2020;10(2):117–129. <https://doi.org/10.2217/pmt-2019-0057>
14. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AMS, Fosbøll E, Niessner A, ve ark. Cardiovascular safety of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13): 1015-1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv505>
15. Roberto G, Bartolini C, Rea F, Onder G, Vitale C, Trifirò, G. ve ark. NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):637-643. 018) <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2411-y>
16. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22:827–44. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
17. Toupin April K, Bisailon J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AW, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD005522. [DOI] [PMC free article] [PubMed]
- 18- Yang BR, Um H-Y, Lee MT, Kim MS, Jung S-Y. Characterizing tramadol users with potentially inappropriate co-mediations: a latent class analysis among older adults. *PLoS ONE*. 2021;16: e0246426. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Musich S, Wang SS, Schaeffer JA, Slindee L, Kraemer S, Yeh CS. Safety events associated with tramadol use among older adults with osteoarthritis. *Popul Health Manag*. 2021;24:122–32. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, Lee H, Rizzo RR, Bagg MK, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4:CD013815. [DOI] [PMC free article] [PubMed]
21. Eyigör C, Köken İ. Kronik bel-boyun ağrılı hastada adjuvan analjezikler. *TOTBİD Dergisi*. 2017;16,133-138.
22. Guy-Alfandary S, Rochon PA, Sternberg SA. Prescribing cascades in older adults. *CMAJ* 2021;193:E215. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003;38:843–53. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
24. Hein C, Forgues A, Piau A, et al. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:850.e11–5. [DOI] [PubMed]
25. Metin ZG, Ozdemir L. The effects of aromatherapy massage and reflexology on pain and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Pain Management Nursing*. 2016; 17(2); 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2016.01.004>
26. Behrends M, Rajan J. Acute pain in older adults. recommendations for assessment and treatment. *Anesthesiology Clin* 2019;37:507–20. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
27. Ergün M. Yaşlılık ve egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi*. 2013;48(4):131-138.
28. Ardiç F. Egzersizin sağlık yararları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2014; 60,9-14. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.33716>
29. Çakır E, Şenel Ö. Effect of cold water immersion on performance. *European Journal of Physical Education and Sport Science*. 2017;3(12):419. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1120423>
30. Anuradha S, Anusha AR, Umamaheswari K, Priyanka A, Sreelatha B. Effect of Epsom Salt with Hot Water Compress on Knee Joint Pain among Elderly with Osteoarthritis at Arunodaya Vruddhashram, Nagaiahgaripalli, Near Tirupathi, Andhra Pradesh, India. *International Journal of Orthopedic Nursing*. 2021;7(1): 1-6. <https://doi.org/10.37628/ijorn.v7i1.1869>
31. Mandiroğlu S, Şirzai H, Yumuş F, Çulha C. İnmeli bir olguda gelişen nöropatik ağrının akupunktur tedavisine dramatik yanıtı: olgu sunumu. *Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*. 2014; 2(2): 1-4.
32. Innes KE, Selfe TK, Kandati S, Wen S, Huysmans Z. Effects of mantra meditation versus music listening on knee pain, function, and related outcomes in older adults with knee osteoarthritis: an exploratory Randomized Clinical Trial (RCT). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7683897>
33. İnal S, Canbulat N. Çocuklarda prosedürel ağrı yönetiminde dikkati başka yöne çekme yöntemlerinin kullanımı. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2015; 2(3):372-378. <https://doi.org/10.17681/hsp.47420>
34. Eom MR, Kim SK, Park MH, Namkim O. The Effects of Foot Reflexology on Sleep Quality, Pain and Muscle Strength in Community Dwelling Female Elderly. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019; 10(5).
35. Oliveira BHD, Silva AQDAD, Ludtke DD, Madeira F, Medeiros GMDS, et al. Foot reflexotherapy induces analgesia in elderly individuals with low back pain: a randomized, double-blind, controlled pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2378973>
36. Taylor HL, Rybarczyk BD, Nay W, Leszczyszyn D. Effectiveness of a CBT intervention for persistent insomnia and hypnotic dependency in an outpatient psychiatry clinic. *J Clin Psychol*. 2015;71,666-683. <https://doi.org/10.1002/jclp.22186>
37. Walker BF, French SD, Grant W, Green S. Combined chiropractic interventions for low back pain. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev. 2010; 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005427>
38. Alemi S, Abolmaali Alhosseini K, Malihialzackerini S, Khabiri M. The Effectiveness of Mindfulness TrainingAromatherapy Massage on Rising Psychological Health of Elderly Women with Chronic Pain. Iranian Journal of Ageing. 2021;16(2):218-232. <https://doi.org/10.32598/sija.16.2.3058.1>

MİGREN VE BOYUN AĞRISI İLİŞKİSİ



Ali DOĞAN¹

1. Migren'in Tanımı

Migren, genellikle 1-3 gün süren, orta veya şiddetli baş ağrısı ataklarıyla karakterize edilen ve sıklıkla otonomik disfonksiyon, mide bulantısı ve bazen de aura belirtileriyle birlikte görülen, karmaşık ve kişiyi iş göremez hale getiren bir nörovasküler hastalıktır (1).

Migren terimi, Yunanca kökenli olup "başın yarısı" anlamına gelen hemicranias kelimesinden türemiştir. Bu ifade, migrenin karakteristik özelliklerinden biri olan tek taraflı baş ağrısını yansıtmaktadır. Nitekim migrenli bireylerin önemli bir kısmı ağrıyı başın bir yarısında hissetmektedir. Bununla birlikte, ağrı bilateral olarak da görülebilir ve başın ön ya da arka bölgelerine yayılabilir

(2). Migren, popülasyonda heterojenlik gösterebilen değişken klinik fenotiplerle ortaya çıkar. Migrenin karakteristik klinik belirtileri arasında genellikle tek taraflı olan zonklayıcı baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ışığa duyarlılık, sese duyarlılık ve sıklıkla şiddetli nörolojik bozukluklar yer alır.

Günümüzde migren tanısı, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskı'na (ICHD-III) göre klinik olarak konulmaktadır (3). Bu sınıflandırmada migren temel olarak aurasız migren ve auralı migren iki ana alt tipe ayrılır. Bu iki alt tipin klinik belirtileri büyük ölçüde benzerdir. Ancak auralı migren hastalarında, baş ağrısı evresinden önce ortaya çıkan geçici nörolojik

¹ Dr., Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, alidogan@bandirma.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-1796-9451

mektedir. Uzak elektriksel nöromodülasyon akut migren tedavisinde, transkutanöz supraorbital elektriksel sinir stimülasyonu ve yüksek frekanslı transkraniyal manyetik stimülasyon ise önleyici tedavide farklı düzeylerde etkiler göstermiştir (129). Buna rağmen bu yöntemlerin migrenle ilişkili boyun ağrısı üzerindeki özgül etkinliği henüz yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle farmakolojik seçeneklerin sınırlı olduğu migrenli bireylerde nöromodülasyon genel migren yönetiminin parçası olarak düşünülebilir; ancak boyun ağrısını doğrudan hedefleyen bir yöntem olarak önerilmesi için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Klinik karar verme sürecinde migrenli bireyler, boyun ağrısının baskın mekanizmasına göre ayrıştırılmalıdır. Bir grupta boyun ağrısı merkezi mekanizmalar, trigemino-servikal kompleks duyarlılığı ve migren ilişkili nosiseptif aktivasyon tarafından yönlendirilen bir migren semptomu olarak ortaya çıkar. Bu hastalarda ağrı çoğu zaman migren atağıyla yakın zamansal ilişki gösterir ve migrene özgü tedavilere daha iyi yanıt verebilir. Diğer grupta ise eklem hipomobilitesi, kas hassasiyeti, motor kontrol bozukluğu veya hareket kısıtlılığı gibi bulgularla seyreden komorbid servikal kas-iskelet sistemi disfonksiyonu bulunabilir. Bu tabloda boyun ağrısı ataklar dışında da sürebilir ve hedefe yönelik kas-iskelet sistemi değerlendirmesi ile tedavi gerektirebilir. Bazı hastalarda her iki mekanizmanın birlikte bulunması olasıdır.

Bu çerçevede migrenli bireylerde boyun ağrısının yönetimi, standart migren tedavisinin mekanik boyun ağrısı yaklaşımıyla rastgele birleştirilmesi biçiminde ele alınmamalıdır. Ağrının zamanlaması, migren fazlarıyla ilişkisi, servikal muayene bulguları, duyarlılık göstergeleri, psikolojik yük ve engellilik düzeyi birlikte değerlendirilmelidir. Servikal disfonksiyon saptanmayan, boyun ağrısı atağın prodromal veya iktal bir belirtisi gibi görünen hastalarda temel hedef migrenin uygun farmakolojik ve davranışsal yönetimidir. Servikal kas-iskelet sistemi disfonksiyonu bu-

lunan hastalarda ise fizik tedavi, manuel terapi, egzersiz ve hasta eğitimi; migren duyarlılığını artırmayacak biçimde, kademeli ve hasta toleransına uygun olarak planlanmalıdır. Dirençli, atipik, nörolojik bulgulu veya kırmızı bayrak özellikleri taşıyan olgularda nöroloji, kas-iskelet tıbbı, fizyoterapi veya ilgili uzmanlık alanlarına yönlendirme yapılmalıdır.

Migrenli bireylerde boyun ağrısı, ortak nöroanatomi yollar, trigemino-servikal kompleks duyarlılığı, merkezi sensitizasyon, servikal afferent aktivasyonu, miyofasiyal hassasiyet, inflammatuar süreçler ve komorbid kas-iskelet sistemi bozukluklarının etkileşimiyle ortaya çıkan heterojen bir klinik bulgudur. Bu nedenle boyun ağrısını tek başına servikal patolojiye, migreni de tek başına intrakraniyal mekanizmalara indirgemek klinik gerçekliği yansıtmaz. Daha doğru yaklaşım, boyun ağrısını migrenin fazları, duyarlılık profili, servikal fonksiyon ve hasta özelindeki işlevsel etkiler bağlamında değerlendirmektir. Bu anlayış, gereksiz servikal tedavilerin önlenmesini, migren tanısının gecikmemesini ve gerçekten servikal disfonksiyonu olan hastalarda hedefe yönelik rehabilitasyonun uygulanmasını sağlar.

KAYNAKÇA

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343–9. doi:10.1212/01.WNL.0000252808.97649.21 PubMed PMID: 17261680.
2. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015 Apr 29;35(17):6619–29. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015 PubMed PMID: 25926442.
3. Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 1;33(9):629–808. doi:10.1177/0333102413485658 PubMed PMID: 23771276.
4. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache*. 2017 Apr 1;57(4):537–69. doi:10.1111/HEAD.13053 PubMed PMID: 28271496.
5. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280–8.

- doi:10.1177/0333102413507637 PubMed PMID: 24101732.
6. Pavlović JM, Stewart WF, Bruce CA, Gorman JA, Sun H, Buse DC, et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *J Headache Pain*. 2015 Mar 18;16(1). doi:10.1186/S10194-015-0503-Y PubMed PMID: 25902814.
 7. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May 1;58 Suppl 1:4–16. doi:10.1111/HEAD.13300 PubMed PMID: 29697154.
 8. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 1;8(1). doi:10.1038/S41572-021-00328-4 PubMed PMID: 35027572.
 9. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1170–8. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01666.X PubMed PMID: 18644028.
 10. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202 PubMed PMID: 29368949.
 11. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: Lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015 Jan 1;14(1):65–80. doi:10.1016/S1474-4422(14)70220-0 PubMed PMID: 25496898.
 12. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):954–76. doi:10.1016/S1474-4422(18)30322-3 PubMed PMID: 30353868.
 13. Bigal ME, Lipton RB. The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine. *Neurol Clin*. 2009 May;27(2):321–34. doi:10.1016/j.ncl.2008.11.011 PubMed PMID: 19289218.
 14. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.X PubMed PMID: 17381554.
 15. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013 Feb;53(2):230–46. doi:10.1111/HEAD.12038 PubMed PMID: 23432441.
 16. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):537–42. doi:10.1212/WNL.53.3.537 PubMed PMID: 10449117.
 17. Ashina M, Hansen JM, Olesen J. Pearls and pitfalls in human pharmacological models of migraine: 30 years' experience. *Cephalalgia*. 2013 Jun;33(8):540–53. doi:10.1177/0333102412475234 PubMed PMID: 23671251.
 18. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine--classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2012 Mar;8(3):162–71. doi:10.1038/NRNEUROL.2012.13 PubMed PMID: 22331030.
 19. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):354–61. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0 PubMed PMID: 18339350.
 20. Sun-Edelstein C, Rapoport AM, Rattanawong W, Srikiatkachorn A. The Evolution of Medication Overuse Headache: History, Pathophysiology and Clinical Update. *CNS Drugs*. 2021 May 1;35(5):545–65. doi:10.1007/S40263-021-00818-9 PubMed PMID: 34002347.
 21. Louter MA, Bosker JE, Van Oosterhout WPJ, Van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3489–96. doi:10.1093/BRAIN/AWT251 PubMed PMID: 24080152.
 22. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.pain.2013.07.021 PubMed PMID: 24347803.
 23. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr 1;97(2):553–622. doi:10.1152/PHYSREV.00034.2015 PubMed PMID: 28179394.
 24. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Jun;16(3):270–7. doi:10.1007/S11916-012-0255-1 PubMed PMID: 22328144.
 25. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun 1;14(6):338–50. doi:10.1038/S41582-018-0003-1 PubMed PMID: 29691490.
 26. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016 Feb 1;24:22–7. doi:10.1016/j.jocn.2015.08.004 PubMed PMID: 26461911.
 27. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013 Nov;9(11):637–44. doi:10.1038/NRNEUROL.2013.192 PubMed PMID: 24042483.
 28. Hansen JM, Baca SM, VanValkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain*. 2013;136(Pt 12):3589–95. doi:10.1093/BRAIN/AWT309 PubMed PMID: 24264937.
 29. Arngren N, Hougaard A, Ahmadi K, Vestergaard MB, Schytz HW, Amin FM, et al. Heterogenous migraine aura symptoms correlate with visual cortex functional magnetic resonance imaging responses. *Ann Neurol*.

- 2017 Dec 1;82(6):925–39. doi:10.1002/ANA.25096 PubMed PMID: 29130510.
30. Parker PD, Suryavanshi P, Melone M, Sawant-Pokam PA, Reinhart KM, Kaufmann D, et al. Non-canonical glutamate signaling in a genetic model of migraine with aura. *Neuron*. 2021 Feb 17;109(4):611–628.e8. doi:10.1016/j.neuron.2020.11.018 PubMed PMID: 33321071.
31. Eikermann-Haerter K. Neuronal plumes initiate spreading depolarization, the electrophysiologic event driving migraine and stroke. *Neuron*. 2021 Feb 17;109(4):563–5. doi:10.1016/j.neuron.2021.01.024 PubMed PMID: 33600751.
32. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136–42. doi:10.1038/NM0202-136 PubMed PMID: 11821897.
33. Zhang S, Shen Y, Xin T, Sun H, Wang Y, Zhang X, et al. The development and validation of a social media fatigue scale: From a cognitive-behavioral-emotional perspective. *PLoS One*. 2021 Jan 1;16(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0245464 PubMed PMID: 33481843.
34. Zhang L, Xu C, Gao Y, Han Y, Du X, Tian Z. Improved Dota2 Lineup Recommendation Model Based on a Bi-directional LSTM. *Tsinghua Sci Technol*. 2020 Dec 1;25(6):712–20. doi:10.26599/TST.2019.9010065
35. Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1092–5. doi:10.1126/SCIENCE.1231897 PubMed PMID: 23449592.
36. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D, Grutzendler J, Strassman AM, Burstein R. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2018 Mar 1;83(3):508–21. doi:10.1002/ANA.25169 PubMed PMID: 29394508.
37. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. *J Neurosci*. 2017 Mar 15;37(11):2904–15. doi:10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017 PubMed PMID: 28193695.
38. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016 May 1;37(5):1595. doi:10.1177/0271678X16654496 PubMed PMID: 27317657.
39. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29;35(17):6619–29. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015 PubMed PMID: 25926442.
40. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci*. 2011 Feb 9;31(6):1937–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011 PubMed PMID: 21307231.
41. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*. 2007 Jul;47(7):996–1003. doi:10.1111/J.1526-4610.2007.00853.X PubMed PMID: 17635590.
42. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: A disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci*. 2012 Aug;35(8):507–20. doi:10.1016/j.tins.2012.04.007 PubMed PMID: 22633369.
43. Al-Khazali HM, Younis S, Al-Sayegh Z, Ashina S, Ashina M, Schyrtz HW. Prevalence of neck pain in migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2022 Jun 1;42(7):663–73. doi:10.1177/03331024211068073 PubMed PMID: 35166137.
44. Hvedstrup J, Kolding LT, Younis S, Ashina M, Schyrtz HW. Ictal neck pain investigated in the interictal state - a search for the origin of pain. *Cephalalgia*. 2020 May 1;40(6):614–24. doi:10.1177/0333102419896369 PubMed PMID: 31852232.
45. Bragatto MM, Bevilacqua-Grossi D, Benatto MT, Lodovichi SS, Pinheiro CF, Carvalho GF, et al. Is the presence of neck pain associated with more severe clinical presentation in patients with migraine? A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2019 Oct 1;39(12):1500–8. doi:10.1177/0333102419854061 PubMed PMID: 31132869.
46. Florencio LL, De Oliveira AS, Carvalho GF, Tolentino GDA, Dach F, Bigal ME, et al. Cervical Muscle Strength and Muscle Coactivation During Isometric Contractions in Patients With Migraine: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2015 Nov 1;55(10):1312–22. doi:10.1111/HEAD.12644 PubMed PMID: 26388193.
47. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019 Aug 1;18(8):795. doi:10.1016/S1474-4422(19)30185-1 PubMed PMID: 31160203.
48. Liang Z, Thomas L, Jull G, Minto J, Zareie H, Treleaven J. Neck pain associated with migraine does not necessarily reflect cervical musculoskeletal dysfunction. *Headache*. 2021 Jun 1;61(6):882–94. doi:10.1111/HEAD.14136 PubMed PMID: 34214181.
49. Viana M, Sances G, Terrazzino S, Sprenger T, Nappi G, Tassorelli C. When cervical pain is actually migraine: An observational study in 207 patients. *Cephalalgia*. 2018 Feb 1;38(2):383–8. doi:10.1177/0333102416683917 PubMed PMID: 27927894.
50. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia*. 2015 Mar 26;35(3):211–9. doi:10.1177/0333102414535110 PubMed PMID: 24853166.
51. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache*. 2005;45(8):1038–47. doi:10.1111/J.1526-4610.2005.05185.X PubMed PMID: 16109118.
52. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. *He-*

- adache. 2010 Sep;50(8):1273–7. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01608.x PubMed PMID: 20100298.
53. Florencio LL, Chaves TC, Carvalho GF, Gonçalves MC, Casimiro ECB, Dach F, et al. Neck pain disability is related to the frequency of migraine attacks: a cross-sectional study. *Headache*. 2014;54(7):1203–10. doi:10.1111/HEAD.12393 PubMed PMID: 24863346.
 54. Matharu M, Katsarava Z, Buse DC, Sommer K, Reed ML, Fanning KM, et al. Characterizing neck pain during headache among people with migraine: Multicountry results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes - International (CaMEO-I) cross-sectional study. *Headache*. 2024 Jul 1;64(7):750–63. doi:10.1111/HEAD.14753 PubMed PMID: 38982663.
 55. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):935–40. doi:10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9 PubMed PMID: 12654956.
 56. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain*. 2015 Dec 7;16(1). doi:10.1186/S10194-015-0566-9 PubMed PMID: 26329488.
 57. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, Van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1209–13. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x PubMed PMID: 16961788.
 58. Schwedt TJ, Lipton RB, Goadsby PJ, Chiang CC, Klein BC, Hussar C, et al. Characterizing Prodrome (Premonitory Phase) in Migraine: Results From the PRODROME Trial Screening Period. *Neurol Clin Pract*. 2025 Oct 8;15(1). doi:10.1212/CPJ.0000000000200359 PubMed PMID: 39399572.
 59. Özer G, Benlier N. Neck pain: is it part of a migraine attack or a trigger before a migraine attack? *Acta Neurol Belg*. 2020 Apr 1;120(2):289–93. doi:10.1007/S13760-018-1030-9 PubMed PMID: 30392067.
 60. Wang X, Yin Z, Lian Y, Xu Y, Li Y, Liu J, et al. Premonitory symptoms in migraine from China: A multi-clinic study of 4821 patients. *Cephalalgia*. 2021 Aug 1;41(9):991–1003. doi:10.1177/0333102421997850 PubMed PMID: 33631964.
 61. Guo S, Vollesen ALH, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016 Aug 10;157(12):2773–81. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000000702 PubMed PMID: 27842045.
 62. Karsan N, Bose PR, Thompson C, Newman J, Goadsby PJ. Headache and non-headache symptoms provoked by nitroglycerin in migraineurs: A human pharmacological triggering study. *Cephalalgia*. 2020 Jul 1;40(8):828–41. doi:10.1177/0333102420910114 PubMed PMID: 32164428.
 63. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014 Jan 1;137(1):232–41. doi:10.1093/BRAIN/AWT320 PubMed PMID: 24277718.
 64. Onderwater GLJ, Dool J, Ferrari MD, Terwindt GM. Premonitory symptoms in glyceryl trinitrate triggered migraine attacks: a case-control study. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):2058–67. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000001894 PubMed PMID: 32332251.
 65. Pradhan S, Choudhury SS. Clinical characterization of neck pain in migraine. *Neurol India*. 2018 Mar 1;66(2):377–84. doi:10.4103/0028-3886.227302 PubMed PMID: 29547158.
 66. Muñoz-Muñoz S, Muñoz-García MT, Albuquerque-Sendín F, Arroyo-Morales M, Fernández-De-Las-Peñas C. Myofascial trigger points, pain, disability, and sleep quality in individuals with mechanical neck pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012 Oct;35(8):608–13. doi:10.1016/j.jmpt.2012.09.003 PubMed PMID: 23158466.
 67. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):394–402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x PubMed PMID: 17403039.
 68. Casanova A, Vives-Mestres M, Donoghue S, Mian A, Martin PR. An observational study of self-reported migraine triggers and prospective evaluation of the relationships with occurrence of attacks enabled by a smartphone application (App). *Headache*. 2022 Nov 1;62(10):1406–15. doi:10.1111/HEAD.14328 PubMed PMID: 35670125.
 69. Carvalho GF, Luedtke K, Szikszay TM, Bevilacqua-Grossi D, May A. Muscle endurance training of the neck triggers migraine attacks. *Cephalalgia*. 2021 Mar 1;41(3):383–91. doi:10.1177/0333102420970184 PubMed PMID: 33200945.
 70. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol*. 2006 Mar;13(3):244–9. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01181.x PubMed PMID: 16618340.
 71. Johnston MM, Jordan SE, Charles AC. Pain referral patterns of the C1 to C3 nerves: implications for headache disorders. *Ann Neurol*. 2013;74(1):145–8. doi:10.1002/ANA.23869 PubMed PMID: 23424170.
 72. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Jensen TS, Graven-Nielsen T, Bach FW. Patterns of experimentally induced pain in pericranial muscles. *Cephalalgia*. 2006 May;26(5):568–77. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01078.x PubMed PMID: 16674766.
 73. Velásquez-Rimachi V, Chachaima-Mar J, Cárdenas-Baltazar EC, Loayza-Vidalon A, Morán-Mariños C, Pacheco-Barrios K, et al. Greater occipital nerve block for chronic migraine patients: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022 Aug 1;146(2):101–14. doi:10.1111/ANE.13634 PubMed PMID: 35726455.
 74. Ishiyama S, Shibata Y, Ayuzawa S, Matsushita A, Matsumura A. Clinical Effect of C2 Peripheral Nerve Field Stimulation Using Electroacupuncture for Primary Headache. *Neuromodulation*. 2018 Dec 1;21(8):793–6. doi:10.1111/ner.12772 PubMed PMID: 29566284.

75. Ashina S, Melo-Carrillo A, Szabo E, Borsook D, Burs-
tein R. Pre-treatment non-ictal cephalic allodynia
identifies responders to prophylactic treatment of
chronic and episodic migraine patients with galca-
nezumab: A prospective quantitative sensory tes-
ting study (NCT04271202). *Cephalalgia*. 2023 Mar
1;43(3). doi:10.1177/03331024221147881 PubMed PMID:
36786278.
76. Scholten-Peeters GGM, Coppieters MW, Durge TSC,
Castien RF. Fluctuations in local and widespread me-
chanical sensitivity throughout the migraine cycle: a
prospective longitudinal study. *J Headache Pain*. 2020
Feb 14;21(1):16. doi:10.1186/S10194-020-1083-Z PubMed
PMID: 32059650.
77. Castien RF, van der Wouden JC, De Hertogh W. Pres-
sure pain thresholds over the cranio-cervical region in
headache: a systematic review and meta-analysis. *J He-
adache Pain*. 2018 Dec 1;19(1). doi:10.1186/S10194-018-
0833-7 PubMed PMID: 29374331.
78. Fernández-De-Las-Peñas C, Madeleine P, Caminero AB,
Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Generalized
neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type
headache and unilateral migraine assessed by pressu-
re pain sensitivity topographical maps of the trapezius
muscle. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):77–86. doi:10.1111/
J.1468-2982.2009.01901.X PubMed PMID: 19515127.
79. Rodrigues A, Bigal LM, Bragatto MM, Dach F, Bevi-
laqua-Grossi D, Bigal ME, et al. Cervical muscle para-
meters and allodynia in migraine and cervical pain—A
controlled study. *European Journal of Pain*. 2023 Apr
1;28(4):565–77. doi:10.1002/EJP.2200 PubMed PMID:
37942706.
80. Fernández-De-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pare-
ja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and
forward head posture in unilateral migraine. *Cep-
halalgia*. 2006 Sep;26(9):1061–70. doi:10.1111/J.1468-
2982.2006.01162.X PubMed PMID: 16919056.
81. Pinheiro CF, Oliveira AS, Will-Lemos T, Florencio LL,
Fernández-De-las-peñas C, Dach F, et al. Neck active
movements assessment in women with episodic and
chronic migraine. *J Clin Med*. 2021 Sep 1;10(17):3805.
doi:10.3390/JCM10173805/S1
82. Pensri C, Liang Z, Treleaven J, Jull G, Thomas L. Cervical
musculoskeletal impairments in migraine and tensi-
on-type headache and relationship to pain related fac-
tors: An updated systematic review and meta-analysis.
Musculoskelet Sci Pract. 2025 Apr 1;76. doi:10.1016/j.ms-
ksp.2024.103251 PubMed PMID: 39756244.
83. Rezaee H, Behkar A, Tafakhori A, Zardoui A, Farahmand
G, Ranji S. Relationship of myofascial trigger points
with related disability, anxiety, and depression in pa-
tients with migraine headaches. *Head Face Med*. 2024
Dec 1;20(1). doi:10.1186/S13005-024-00454-W PubMed
PMID: 39238006.
84. Nosedá R, Melo-Carrillo A, Nir RR, Strassman AM, Burs-
tein R. Non-Trigeminal Nociceptive Innervation of the
Posterior Dura: Implications to Occipital Headache.
J Neurosci. 2019 Mar 6;39(10):1867–80. doi:10.1523/
JNEUROSCI.2153-18.2018 PubMed PMID: 30622169.
85. Kuburas A, Russo AF. Shared and independent roles of
CGRP and PACAP in migraine pathophysiology. *J Hea-
dache Pain*. 2023 Dec 1;24(1). doi:10.1186/S10194-023-
01569-2 PubMed PMID: 37009867.
86. Rees TA, Tasma Z, Garelja ML, O'Carroll SJ, Walker CS,
Hay DL. Calcitonin receptor, calcitonin gene-related
peptide and amylin distribution in C1/2 dorsal root
ganglia. *J Headache Pain*. 2024 Dec 1;25(1). doi:10.1186/
S10194-024-01744-Z PubMed PMID: 38481170.
87. Tavares-Ferreira D, Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Je-
evakumar V, Sankaranarayanan I, et al. Spatial transc-
riptomics of dorsal root ganglia identifies molecular
signatures of human nociceptors. *Sci Transl Med*. 2022
Feb 16;14(632). doi:10.1126/SCITRANSLMED.ABJ8186
PubMed PMID: 35171654.
88. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater oc-
cipital nerve induces increased central excitability of
dural afferent input. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1496–509.
doi:10.1093/BRAIN/AWF166 PubMed PMID: 12077000.
89. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigemi-
nocervical nociceptive neurons to cervical input after
stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003 Aug 1;126(Pt
8):1801–13. doi:10.1093/BRAIN/AWG190 PubMed PMID:
12821523.
90. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube
H, May A. Functional connectivity between trigeminal
and occipital nerves revealed by occipital nerve bloc-
kade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia*. 2006
Jan;26(1):50–5. doi:10.1111/J.1468-2982.2005.00992.X
PubMed PMID: 16396666.
91. Watson DH, Drummond PD. Head pain referral du-
ring examination of the neck in migraine and tensi-
on-type headache. *Headache*. 2012 Sep;52(8):1226–35.
doi:10.1111/J.1526-4610.2012.02169.X PubMed PMID:
22607581.
92. Jafari M, Bahrpeyma F, Togha M, Vahabizad F, Hall T.
The effects of upper cervical spine manual therapy on
central sensitization and brainstem auditory evoked
potentials in subjects with migraine and neck pain. *J
Bodyw Mov Ther*. 2024 Oct 1;40:184–9. doi:10.1016/j.
jbmt.2023.09.009 PubMed PMID: 39593533.
93. Signoret-Genest J, Barnet M, Gabrielli F, Aissouni Y, Ar-
tola A, Dallel R, et al. Compromised trigemino-coerule-
an coupling in migraine sensitization can be prevented
by blocking beta-receptors in the locus coeruleus. *J He-
adache Pain*. 2023 Dec 1;24(1). doi:10.1186/S10194-023-
01691-1 PubMed PMID: 38062355.
94. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited:
continuous scanning of the migraine cycle over 30 days
and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul 1;139(Pt
7):1987–93. doi:10.1093/BRAIN/AWW097 PubMed
PMID: 27190019.
95. Schulte LH, Sprenger C, May A. Physiological brains-
tem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI
study at 3T. *Neuroimage*. 2016 Jan 1;124(Pt A):S18–25.
doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.023 PubMed PMID:
26388554.
96. Perry CJ, Blake P, Buettner C, Papavassiliou E, Schain AJ,
Bhasin MK, et al. Upregulation of inflammatory gene

- transcripts in periosteum of chronic migraineurs: Implications for extracranial origin of headache. *Ann Neurol*. 2016 Jun 1;79(6):1000–13. doi:10.1002/ANA.24665 PubMed PMID: 27091721.
97. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P, et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb;33(4 Suppl). doi:10.1097/BRS.0B013E3181644641 PubMed PMID: 18204393.
 98. Al-Khazali HM, Al-Sayegh Z, Younis S, Christensen RH, Ashina M, Schytz HW, et al. Systematic review and meta-analysis of Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 2024 Aug 1;44(8). doi:10.1177/03331024241274266 PubMed PMID: 39205428.
 99. Pietrobon R, Coeytaux RR, Carey TS, Richardson WJ, Devellis RF. Standard scales for measurement of functional outcome for cervical pain or dysfunction: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Mar 1;27(5):515–22. doi:10.1097/00007632-200203010-00012 PubMed PMID: 11880837.
 100. Childress MA, Stueck SJ. Neck Pain: Initial Evaluation and Management. *Am Fam Physician [Internet]*. 2020 Aug 1 [cited 2026 Jun 19];102(3):150–6. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2020/0801/p150>
 101. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Feb 1;90(2):284–99. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.008 PubMed PMID: 25659245.
 102. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017;358. doi:10.1136/BMJ.J3221 PubMed PMID: 28807894.
 103. Sollmann N, Schandelmaier P, Weidlich D, Stelter J, Joseph GB, Börner C, et al. Headache frequency and neck pain are associated with trapezius muscle T2 in tension-type headache among young adults. *J Headache Pain*. 2023 Dec 1;24(1). doi:10.1186/S10194-023-01626-W PubMed PMID: 37438700.
 104. Antonaci F, Inan LE. Headache and neck. *Cephalalgia*. 2021 Apr 1;41(4):438–42. doi:10.1177/0333102420944878 PubMed PMID: 32727205.
 105. Matheson EM, Fermo JD, Blackwelder RS. Temporomandibular Disorders: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician [Internet]*. 2023 Jan 15 [cited 2026 Jun 19];107(1):52–8. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2023/0100/temporomandibular-disorders>
 106. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, Watkins LD, Davagnanam I, Toma AK, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):329–37. doi:10.1001/JAMA-NEUROL.2020.4799 PubMed PMID: 33393980.
 107. Getsoian SL, Gulati SM, Okpareke I, Nee RJ, Jull GA. Validation of a clinical examination to differentiate a cervicogenic source of headache: a diagnostic prediction model using controlled diagnostic blocks. *BMJ Open*. 2020 May 5;10(5). doi:10.1136/BMJOPEN-2019-035245 PubMed PMID: 32376753.
 108. Jull G, Amiri M, Bullock-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 1: Subjects with single headaches. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27(7):793–802. doi:10.1111/J.1468-2982.2007.01345.X PubMed PMID: 17598761.
 109. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016 Apr 1;36(5):474–92. doi:10.1177/0333102415597889 PubMed PMID: 26229071.
 110. Luedtke K, May A. Stratifying migraine patients based on dynamic pain provocation over the upper cervical spine. *J Headache Pain*. 2017 Dec 1;18(1). doi:10.1186/S10194-017-0808-0 PubMed PMID: 28952052.
 111. Suzuki H, Tahara S, Mitsuda M, Izumi H, Ikeda S, Seki K, et al. Current Concept of Quantitative Sensory Testing and Pressure Pain Threshold in Neck/Shoulder and Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 1;10(8). doi:10.3390/HEALTHCARE10081485 PubMed PMID: 36011141.
 112. Puledra F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024 Sep 1;44(9). doi:10.1177/03331024241269735 PubMed PMID: 39262214.
 113. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Day RO, Pinheiro MB, Ferreira ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul 1;76(7):1269–78. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210597 PubMed PMID: 28153830.
 114. Vanderpluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2357–69. doi:10.1001/JAMA.2021.7939 PubMed PMID: 34128998.
 115. Maarrawi J, Abdel Hay J, Kobaiter-Maarrawi S, Tabet P, Peyron R, Garcia-Larrea L. Randomized double-blind controlled study of bedtime low-dose amitriptyline in chronic neck pain. *Eur J Pain*. 2018 Jul 1;22(6):1180–7. doi:10.1002/EJP.1206 PubMed PMID: 29436064.
 116. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Degryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804–14. doi:10.1177/0333102410364677 PubMed PMID: 20647171.
 117. Onan D, Bentivegna E, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 1;15(1). doi:10.3390/TOXINS15010029 PubMed PMID: 36668849.

118. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*. 2006 Nov;125(1–2):82–8. doi:10.1016/J.PAIN.2006.05.001 PubMed PMID: 16750294.
119. La Touche R, Fernández Pérez JJ, Proy Acosta A, González Campodónico L, Martínez García S, Adraos Juárez D, et al. Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Jun 1;30(6):965–82. doi:10.1111/SMS.13625 PubMed PMID: 31904889.
120. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M, Suárez-Pastor P, Cuenca-Martínez F. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. *Journal of Pain*. 2022 Jul 1;23(7):1099–122. doi:10.1016/j.jpain.2021.12.003 PubMed PMID: 34929374.
121. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Oct 1;38(12):1805–16. doi:10.1177/0333102417752119 PubMed PMID: 29333870.
122. Woldeamanuel YW, Oliveira ABD. What is the efficacy of aerobic exercise versus strength training in the treatment of migraine? A systematic review and network meta-analysis of clinical trials. *J Headache Pain*. 2022 Dec 1;23(1). doi:10.1186/S10194-022-01503-Y PubMed PMID: 36229774.
123. Benatto MT, Florencio LL, Bragatto MM, Dach F, Fernández-de-las-Peñas C, Bevilacqua-Grossi D. Neck-specific strengthening exercise compared with placebo sham ultrasound in patients with migraine: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2022 Dec 1;22(1). doi:10.1186/S12883-022-02650-0 PubMed PMID: 35366822.
124. Bronfort G, Assendelft WJJ, Evans R, Haas M, Bouter L. Efficacy of spinal manipulation for chronic headache: a systematic review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001;24(7):457–66. doi:10.1067/mmt.2001.117090 PubMed PMID: 11562654.
125. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache*. 2007 May;47(5):654–61. doi:10.1111/J.1526-4610.2007.00789.X PubMed PMID: 17501846.
126. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 28;2016(6):CD001218. doi:10.1002/14651858.CD001218. PUB3 PubMed PMID: 27351677.
127. Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, Ivlev I, Fricke J, Buse DC, et al. Behavioral interventions for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2025 Apr 1;65(4):668–94. doi:10.1111/HEAD.14914 PubMed PMID: 39968795.
128. Rosenzweig S, Greeson JM, Reibel DK, Green JS, Jasser SA, Beasley D. Mindfulness-based stress reduction for chronic pain conditions: Variation in treatment outcomes and role of home meditation practice. *J Psychosom Res*. 2010 Jan;68(1):29–36. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.03.010 PubMed PMID: 20004298.
129. Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, Fontaine D, Lantéri-Minet M, Mawet J. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2020 Dec 1;21(1). doi:10.1186/S10194-020-01204-4 PubMed PMID: 33302882.

ANALJEZİK İLAÇLARIN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞMELERİ



Mahmut ÖZDEMİR¹

Giriş

Birden fazla ilacın eşzamanlı kullanımıyla ortaya çıkan ilaç etkileşimleri özellikle yaşlı bireylerde ve kronik hastalığı olanlarda klinik açıdan önemli bir konudur. Dünyada ve ülkemizde analjezik ilaç kullanımı çok yaygındır. ABD’de her hafta en az bir analjezik ilaç kullanan yetişkinlerin oranı %80’in üzerindedir ve bunlarında en az dörde birinin 5’ten fazla ilaç kullandığı bildirilmiştir (1). Polonya’da 38 milyon vatandaşı kapsayan bir çalışmada analjezik ilaçlarla ilişkili ilaç-ilac etkileşimlerinin yaygın olduğu ve genel nüfusun %6,47’sine ulaştığı bulunmuştur (2). Çeşitli ülkelerde, genel popülasyondaki potansiyel ilaç etki-

leşmeleri oranları %1-25 arasında değişmektedir ve yaşlı popülasyonda daha yüksektir.

Analjezik ilaçlarla etkileşimler en sık görülen ve klinik açıdan en önemli etkileşimler arasındadır. İtalya’da yapılan bir çalışmada potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerinden en yaygın olanı nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)-varfarin kombinasyonu (%77) olarak bulunmuştur (3). Franda’da 2016 yılındaki bir çalışmada da NSAİİ’lerle etkileşim oranı %6.3 olarak bulunmuştur (4).

Bu etkileşimlerin arasında ilginç olan ise, hastalara tedaviye ek bir katkı sağlamayan iki farklı NSAİİ reçete edilmesidir ve bunun oranının saptanan ilaç etkileşimlerinin 1/5’ine yakın olmasıdır (2).

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1124-6957

5. Sonuç

Klinikte kullanılan ilaç sayısının gittikçe artması ve özellikle kronik hastalıklarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanılması potansiyel ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de reçeteli ya da reçetesiz analjezik ilaç kullanımı oldukça yaygındır. Saptanan ilaç etkileşmelerinin çok büyük bir kısmının aynı hekim tarafından verilen reçetelerden kaynaklandığı bulunmuştur.

Potansiyel ilaç etkileşmelerinin önlenmesi için hastaların hekim kontrolü olmadan ilaç kullanılmasından kaçınmaları gerekir. Ancak etkileşmelerin çoğunun reçeteli ilaçlar ile oluşması hekimlerin ilaç etkileşmeleri konusunda eğitimlerinin yetersiz olmasından kaynaklanabileceği gibi yeterli özeni göstermemelerinden de kaynaklanabilir. Ülkemizde olduğu gibi bilgisayarlı sistemlerin kullanılması yararlı olabilir. Ancak, yapılan bir çalışma birinci basamakta yaşlılar için yazılan reçetelerin üçte birinin olası ilaç etkileşmelerini tetiklediği bulunmuştur (90).

Bu nedenle ilaç etkileşmeleri konusunda tıp ve eczacılık fakültelerinde yeterli eğitimin verilmesi yanında hekim ve eczacılara meslek içi eğitimlerin verilerek farkındalığın oluşturulması önemlidir. Bunun yanında bilgisayar destekli yazılımların geliştirilmesi ve kullanılması olası ilaç etkileşmelerinin önlenmesinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337–344. doi: 10.1001/jama.287.3.337.
2. Kardaş P, Urbański F, Lichwierowicz A, et al. The Prevalence of Selected Potential Drug-Drug Interactions of Analgesic Drugs and Possible Methods of Preventing Them: Lessons Learned From the Analysis of the Real-World National Database of 38 Million Citizens of Poland. *Front Pharmacol*. 2021; Jan 18:11:607852. doi: 10.3389/fphar.2020.607852. eCollection 2020.
3. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J. Clin. Pharm. Therapeut*. 2008; 33, 141–151. 10.1111/j.1365-2710.2007.00891.x
4. Souty C, Launay T, Steichen O, et al. Use of the French healthcare insurance database to estimate the prevalence of exposure to potential drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2020; 76, 1675–1682. 10.1007/s00228-020-02952-7
5. Pergolizzi JV, Ma L, Foster DR, et al. The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2014;20, 467–476. 10.18553/jmcp.2014.20.5.467. 61
6. Tragni E, Casula M, Pieri V, et al. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One*. 2013; 8,e78827. 10.1371/journal.pone.0078827
7. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Association With Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72:1645–52.
8. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3:2291–321.
9. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:1533–40.
10. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346: e8525.
11. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. *Drugs*. 1985;30(1):32–41.
12. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1061–75.
13. Pavlicević I, Glavaski M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Prohypertensive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs are mostly due to vasoconstriction. *Coll Antropol*. 2011;35(3):817–822.
14. Grover SA, Coupal L, Zowall H. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? *Hypertension*. 2005; 45(1):92–97.
15. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal antiinflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017; 40:91–3.
16. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood* 2018; 132:2230–9.
17. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, et al. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26:1141–8
18. Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62:212–21.

19. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329:948.
20. Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med.* 2010;268(6):516–529.
21. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, et al. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013;721(1–3):215–224.
22. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation.* 2003;108(10):1191–1195.
23. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003; 361(9357):573–574.
24. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, et al. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):503–510.
25. MacLeod-Glover N, Mink M, Yarema M, et al. Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician* 2016; 62:223–8.
26. Schwartz JI, Agrawal NG, Wehling M, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects receiving etoricoxib. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 24 Eylül; 66(6): 811–817. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03285.x
27. Maeda A, Tsuruoka S, Ushijima K, et al. Drug interaction between celecoxib and methotrexate in organic anion transporter 3-transfected renal cells and in rats in vivo. *Eur J Pharmacol* 2010; 640:168–71.
28. Pivovarov K, Zipursky JS. Low-dose methotrexate toxicity. *CMAJ* 2019; 191: E423.
29. Svanström H, Lund M, Melbye M, et al. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 885–93.
30. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 596:166–72.
31. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:81.
32. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2007; 9(1): 47–59.
33. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(12): 1565–1575
34. Quinn GR, Hellkamp AS, Hankey GJ, ve diğerleri. Atrial fibrilasyonlu antikoagüle hastalarda seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve kanama riski: ROCKET AF çalışmasından bir analiz. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(15):1–9. doi:10.1161/jaha.118.008755
35. Scherf-Clavel M, Treiber S, Deckert J, et al. Drug-Drug Interactions Between Lithium and Cardiovascular as Well as Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmacopsychiatry* 2020; 53:229–3.
36. Nunes RP. Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics – a review. *Arch ClinPsychiatry* (Sao Paulo) 2018; 45: 38–40.
37. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(11): 1328–34.
38. El-Yazbi AF, Eid AH, El-Mas MM. Cardiovascular and renal interactions between cyclosporine and NSAIDs: Underlying mechanisms and clinical relevance. *Pharmacol Res* 2018; 129: 251–61
39. Lee MS, Chang CH, Lin RY, et al. Risks of hypertension associated with cyclosporine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and systemic glucocorticoids in patients with psoriasis: a nationwide population-based nested case-control study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 133–40. doi: 10.1002/pds.3890.
40. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991; 114(9):735–740.
41. Fries JF, Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2226–2233.
42. Kataoka H, Horie Y, Koyama R, et al. Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. *Dig Dis Sci.* 2000; 45(7):1366–1375.
43. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med* 2011; 3:39–48.
44. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1061–75.
45. Spence JD, Grosser T, FitzGerald GA. Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Hypertension. *Hypertension.* 2022; 79: 1922–1926. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19315
46. Guggenheimer J, Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. *J Am Dent Assoc* 2011; 142:38–44.
47. Caldeira D, Costa J, Barra M, et al. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 135:58–61.
48. Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, et al. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood.* 2011; 118:6269–6273. doi: 10.1182/blood-2011-08-335612

49. Maideen NMP. Drug interactions of acetaminophen (paracetamol) involving CYP and UGT enzymes. *Eur J Med* 2019; 7:127-42.
50. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5255-67.
51. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
52. Mercer SL, Coop A. Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: a potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(9):1157-1164. doi: 10.2174/156802611795371288.
53. Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, et al. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(4):539-546. doi: 10.1038/sj.clpt.6100046]
54. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(4):517-524. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00781.x.
55. Tzvetkov MV, dos Santos Pereira JN, Meineke I, et al. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol*. 2013; 86(5):666-678. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.019
56. Li W, Zeng S, Yu LS, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259-271. doi: 10.2147/TCRM.S43151
57. Fudin J, Fontenelle DV, Payne A. Rifampin reduces oral morphine absorption: a case of transdermal buprenorphine selection based on morphine pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012; 26(4): 362-367. doi: 10.3109/15360288.2012.734903.
58. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, et al. Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(6):1293-1301. doi: 10.1007/s00228-012-1460-x.
59. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1371-1378. doi:10.1097/ALN.0b013e31819faa54.
60. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(3):250-269. doi: 10.1016/j.clpt.2004.05.003.
61. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):543-554. doi: 10.1016/j.clpt.2003.08.011.
62. Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, et al. Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(3):224-233. doi: 10.1177/0091270003262075.
63. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(6):603-611.
64. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):600-610. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02053.x.
65. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290(1):413-422
66. Heiskanen T, Backman JT, Neuvonen M, et al. Itraconazole, a potent inhibitor of P-glycoprotein, moderately increases plasma concentrations of oral morphine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(10):1319-1326. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01739.x.
67. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):25-30. doi: 10.1007/s00228-007-0398-x
68. Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, Skopp G, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(6):708-717. doi: 10.1002/jcph.469.
69. Cobb MN, Desai J, Brown LS, Jr, Zannikos PN, Rainey PM. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63(6):655-662. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90089-3.
70. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, et al. Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):321-327. doi: 10.1007/s00228-014-1799-2
71. Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(3):263-271. doi: 10.1007/s00228-008-0568-5.
72. Liu P, Foster G, Labadie R, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):110-118. doi: 10.1128 / AAC.00559-06
73. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(10):977-985. doi: 10.1007/s00228-010-0879-1.
74. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*. 1999;91(3):681-685. doi: 10.1097/00000542-199909000-00020.
75. Grün B, Merkel U, Riedel KD, et al. Contribution of CYP2C19 and CYP3A4 to the formation of the active nortilidine from the prodrug tilidine. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):854-863. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04261.x.

76. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, et al. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(4):312–323. doi: 10.1016/j.clpt.2004.11.002.
77. Kapil RP, Friedman K, Cipriano A, et al. Effects of paroxetine, a CYP2D6 inhibitor, on the pharmacokinetic properties of hydrocodone after coadministration with a single-entity, once-daily, extended-release hydrocodone tablet. *Clin Ther.* 2015;37(10):2286–2296. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.08.007.
78. Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, et al. Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: a randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):143–153. doi: 10.2165/11539950-000000000-00000.
79. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, et al. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(6):626–633. doi: 10.1038/clpt.2009.154.
80. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):630–635. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.068.
81. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):349–355. doi: 10.1007/s00392-015-0927-z.
82. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(1):7–14. doi: 10.1111/eci.12550.
83. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* 2016;37(3):245–252. doi: 10.1093/eurheartj/ehv547.
84. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2000; 91(1):185–191. doi: 10.1097/00000539-200007000-00035.
85. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, et al. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262) *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;18(5):435–443. doi: 10.1097/0004256-199808150-00004.
86. Witkiewitz K, Vowles KE. Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42:478–88
87. Nieminen TH, serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth* 2020; 124:44–62.
88. Hassamal S, Miotto K, Dale W, et al. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med* 2018;131:1382.e1–6
89. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95:434–41.
90. Gören Z, Demirkapı MJ, Akpınar Aset G, et al. Potential drug–drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47, 47–54. 10.3906/sag-1509-89

BEDENSELLEŞTİRME BOZUKLUKLARI VE KRONİK AĞRI: BİOPSİKOSOSYAL BİR YAKLAŞIM



İlkay BAŞAK¹
Buse KABAK²

Giriş

Kronik ağrı, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, işlevsellik kaybına, yaşam kalitesinde bozulmaya ve sağlık hizmeti kullanımında artışa yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1–5). Geleneksel biyomedikal model, ağrıyı çoğunlukla doku hasarının veya fizyolojik bir bozukluğun doğrudan sonucu olarak ele almış olsa da, son yıllarda ağrı deneyiminin yalnızca periferik ve merkezi sinir sistemi süreçleriyle açıklanamayacağı anlaşılmıştır (1–4). Özellikle kronik ağrı tablolarında ağrının şiddeti ile objektif doku hasarı arasındaki ilişkinin çoğu zaman zayıf olması, ağrının biyolojik, psikolojik ve sosyal etkenlerin etkileşi-

mi sonucunda ortaya çıkan karmaşık bir deneyim olduğunu göstermektedir (2–4).

Bu değişimin temelini biyopsikososyal model oluşturmaktadır. Engel tarafından ortaya konulan biyopsikososyal yaklaşım, hastalıkların yalnızca biyolojik süreçler üzerinden değil, bireyin psikolojik özellikleri ve sosyal çevresiyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (1). Günümüzde kronik ağrının değerlendirilmesi ve tedavisinde biyopsikososyal model temel kuramsal çerçeve olarak kabul edilmektedir (2,3). Bu yaklaşım, ağrı deneyimini etkileyen bilişsel süreçlerin, duygusal tepkilerin, öğrenilmiş davranış örüntülerinin ve sosyal etkileşimlerin klinik önemini ortaya koymuştur (3). Benzer şekilde

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sosyal Hizmet AD, ilkaybasak@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7129-3507

² Fizyoterapist, Karabük Üniversitesi, busekabak@gmail.com, ORCID 0009-0001-7329-3284

merkezi sinir sistemi işlevleri, bilişsel süreçler, duygusal etkenler ve sosyal çevrenin önemli rol oynadığını göstermiştir (2–9,24–40). Özellikle merkezi duyarlılaşma, interosepsiyon, sağlık kaygısı, katastrofizasyon, duygu düzenleme güçlükleri ve travmatik yaşam olayları gibi mekanizmalar, kronik ağrı ile bedenselleştirme bozuklukları arasındaki önemli kesişim noktalarını oluşturmaktadır (6–40).

Bu bilgiler ışığında kronik ağrı ve bedenselleştirme bozuklukları arasındaki ilişkinin, “organik” ve “psikolojik” ayrımının ötesinde değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır (10–15). Klinik uygulamada temel amaç, belirtilerin gerçekliğini sorgulamak değil; belirtilerin ortaya çıkmasına ve sürdürülmesine katkıda bulunan biyolojik, psikolojik ve sosyal etkenleri anlamaktır (1–3,12–15). Bu yaklaşım hem hasta-hekim ilişkisini güçlendirmekte hem de daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (84–86).

Tedavi açısından bakıldığında, hasta eğitimi, fiziksel aktivite ve rehabilitasyon programları, bilişsel davranışçı yaklaşımlar, kabul ve kararlılık terapisi, farkındalık temelli müdahaleler ve gerektiğinde farmakolojik tedavilerin birlikte kullanıldığı multidisipliner modeller en güçlü bilimsel desteğe sahip yaklaşımlar olarak görünmektedir (44–58). Güncel yaklaşımın temel hedefi yalnızca semptomların azaltılması değil, işlevselliğin artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve bireyin günlük yaşam rollerine yeniden katılımının desteklenmesidir (44,56–58,90–92).

Psikiyatri perspektifinden bakıldığında, kronik ağrı ve bedenselleştirme bozuklukları zihin ve beden arasındaki karmaşık etkileşimin klinik pratiğe en belirgin şekilde yansıdığı alanlardan biridir. Ancak güncel bilimsel veriler, bu tabloların yalnızca psikolojik süreçlerle açıklanamayacağını; aynı şekilde yalnızca biyolojik mekanizmalara indirgenmesinin de yetersiz olduğunu göstermektedir (1–3,6–15). Bu nedenle psikiyatri, algoloji, nöroloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, aile he-

kimliği ve diğer ilgili disiplinlerin ortak çalışması hasta bakımının temel unsurlarından biri olmaya devam edecektir (56–58).

Gelecekte yapılacak araştırmaların ağrı ve bedensel belirtilerin altında yatan ortak nörobiyolojik süreçleri daha ayrıntılı biçimde ortaya koyması beklenmektedir. Özellikle nörogörüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, ağrı işleme ağlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve bireysel farklılıkların açıklanmasına katkıda bulunabilir (59–63). Ayrıca interosepsiyon, öngörücü işleme modelleri ve duygu düzenleme süreçlerine ilişkin araştırmaların, kronik ağrı ve bedenselleştirme bozukluklarının kavramsallaştırılmasına yeni katkılar sunması beklenmektedir (24–30,32–38).

Sonuç olarak kronik ağrı ve bedenselleştirme bozuklukları arasındaki ilişki, biyopsikososyal modelin klinik uygulamadaki en önemli örneklerinden birini oluşturmaktadır. Bu ilişkinin bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması; tanısallı doğruluğun artırılmasına, daha etkili tedavi planlarının geliştirilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır. Güncel kanıtlar, kronik ağrı ve bedenselleştirme bozukluklarının değerlendirilmesi ve tedavisinde multidisipliner, hasta merkezli ve biyopsikososyal yaklaşımın en uygun çerçeveyi sunduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129–136. doi:10.1126/science.847460
2. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: Principles, practice, and scientific inquiry. *Annals of Family Medicine*. 2004;2(6):576–582. doi:10.1370/afm.245
3. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, ve ark. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*. 2007;133(4):581–624. doi:10.1037/0033-2909.133.4.581
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, ve ark. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939

5. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022;163(2):e328–e332. doi:10.1097/j.pain.0000000000002291
6. Kosek E, Clauw D, Nijs J, ve ark. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: Clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629–2634. doi:10.1097/j.pain.0000000000002324
7. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547–1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
8. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
9. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Journal of Pain*. 2009;10(9):895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed., text rev. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2022.
11. World Health Organization. *International classification of diseases 11th revision (ICD-11)*. Geneva: World Health Organization; 2022.
12. Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018;20(1):23–31.
13. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *The Lancet*. 2007;369(9565):946–955. doi:10.1016/S0140-6736(07)60159-7
14. Burton C, Fink P, Henningsen P, ve ark. Functional somatic disorders: Discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Medicine*. 2020;18:34. doi:10.1186/s12916-020-1505-4
15. Gureje O, Reed GM. Bodily distress disorder in ICD-11: Problems and prospects. *World Psychiatry*. 2016;15(3):291–292. doi:10.1002/wps.20353
16. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI disorders: Disorders of gut–brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035
17. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.
18. Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317–332. doi:10.1016/S0304-3959(99)00242-0
19. Vlaeyen JWS, Crombez G. Behavioral conceptualization and treatment of chronic pain. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2020;16:187–212. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095744
20. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7(4):524–532.
21. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: A critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9(5):745–758. doi:10.1586/ern.09.34
22. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, ve ark. Psychological therapies for the management of chronic pain in adults. *BMJ*. 2020;369:m1315. doi:10.1136/bmj.m1315
23. Rosser BA, Fisher E, Janjua S, Keogh E, Eccleston C. Psychological therapies delivered remotely for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(8):CD013863. doi:10.1002/14651858.CD013863.pub2.
24. Craig AD. How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(8):655–666. doi:10.1038/nrn894
25. Craig AD. How do you feel—Now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(1):59–70. doi:10.1038/nrn2555
26. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, ve ark. Interoception and mental health: A roadmap. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018;3(6):501–513. doi:10.1016/j.bpsc.2017.12.004
27. Van den Bergh O, Witthöft M, Petersen S, ve ark. Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;74(Pt A):185–203. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015
28. Asmundson GJG, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *Journal of Anxiety Disorders*. 2020;71:102211. doi:10.1016/j.janxdis.2020.102211
29. Tyrer P, Tyrer H. COVID-19 health anxiety. *World Psychiatry*. 2020;19(3):307–308. doi:10.1002/wps.20798
30. Witthöft M, Hiller W. Psychological approaches to origins and treatments of somatoform disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2010;6:257–283. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131505
31. Rief W, Broadbent E. Explaining medically unexplained symptoms—models and mechanisms. *Clinical Psychology Review*. 2007;27(7):821–841. doi:10.1016/j.cpr.2007.07.005
32. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. *Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. doi:10.1017/CBO9780511526831
33. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, ve ark. Pain and emotion: A biopsychosocial review of recent research. *Journal of Clinical Psychology*. 2011;67(9):942–968. doi:10.1002/jclp.20816
34. Koehlin H, Coakley R, Schechter N, ve ark. The role of emotion regulation in chronic pain: A systematic literature review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2018;107:38–45. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.02.002
35. Lumley MA, Schubiner H. Emotional awareness and expression therapy for chronic pain: Rationale, principles and techniques, evidence, and critical review. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(7):30. doi:10.1007/s11926-019-0829-6
36. Di Tella M, Castelli L. Alexithymia in chronic pain disorders. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(7):41. doi:10.1007/s11926-016-0592-x
37. Davis DA, Lueken LJ, Zautra AJ. Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain? A meta-analytic review of the literature. *The Clinical Journal of Pain*. 2005;21(5):398–405. doi:10.1097/01.aip.0000149795.08746.31

38. Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, ve ark. Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2014;76(1):2–11. doi:10.1097/PSY.000000000000010
39. Nicol AL, Sieberg CB, Clauw DJ, ve ark. The association between a history of lifetime traumatic events and pain severity, physical function, and affective distress in patients with chronic pain. *The Journal of Pain*. 2016;17(12):1334–1348. doi:10.1016/j.jpain.2016.09.003
40. McLaughlin KA, Sheridan MA, Lambert HK. Childhood adversity and neural development: Deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;47:578–591. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.10.012
41. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, ve ark. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693–710. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
42. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, editors. *Bonica's management of pain*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
43. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, ve ark. Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain. *The Journal of Pain*. 2016;17(9 Suppl):T21–T49. doi:10.1016/j.jpain.2016.02.006
44. World Health Organization. *International classification of functioning, disability and health: ICF*. Geneva: World Health Organization; 2001.
45. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: Assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain*. NICE guideline NG193. London: NICE; 2021.
46. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, ve ark. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4:CD011279. doi:10.1002/14651858.CD011279.pub3
47. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(1):120–130. doi:10.1016/j.berh.2015.04.022
48. Verbunt JA, Seelen HAM, Vlaeyen JWS, ve ark. Disuse and deconditioning in chronic low back pain: Concepts and hypotheses on contributing mechanisms. *European Journal of Pain*. 2003;7(1):9–21. doi:10.1016/S1090-3801(02)00071-X
49. Williams ACC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(11):CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3
50. Thorn BE. *Cognitive therapy for chronic pain: A step-by-step guide*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2017.
51. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2016.
52. McCracken LM, Morley S. The psychological flexibility model: A basis for integration and progress in psychological approaches to chronic pain management. *Journal of Pain*. 2014;15(3):221–234. doi:10.1016/j.jpain.2013.10.014
53. Veehof MM, Trompetter HR, Bohlmeijer ET, Schreurs KMG. Acceptance- and mindfulness-based interventions for the treatment of chronic pain: A meta-analytic review. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2016;45(1):5–31. doi:10.1080/16506073.2015.1098724
54. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation. *General Hospital Psychiatry*. 1982;4(1):33–47. doi:10.1016/0163-8343(82)90026-3
55. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, ve ark. Mindfulness meditation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2017;51(2):199–213. doi:10.1007/s12160-016-9844-2
56. Turk DC. Multidisciplinary pain management. İçinde: Benzon HT, Raja SN, Fishman SM, Liu SS, Cohen SP, editörler. *Essentials of pain medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. s. 70–76.
57. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, ve ark. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(9):CD000963. doi:10.1002/14651858.CD000963.pub3
58. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: A systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology*. 2008;47(5):670–678. doi:10.1093/rheumatology/ken021
59. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S49–S64. doi:10.1016/j.pain.2010.11.010
60. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015;87(3):474–491. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005
61. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: Is chronic pain a disease? *Journal of Pain*. 2009;10(11):1113–1120. doi:10.1016/j.jpain.2009.09.001
62. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502–511. doi:10.1038/nrn3516
63. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*. 2016;354(6312):584–587. doi:10.1126/science.aaf8934
64. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17(2):131–142. doi:10.1016/j.smrv.2012.05.003
65. Haack M, Simpson N, Sethna N, ve ark. Sleep deficiency and chronic pain: Potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205–216. doi:10.1038/s41386-019-0439-z
66. Smith MT, Finan PH. Sleep, pain, and psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(11):86. doi:10.1007/s11920-017-0843-2

67. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(20):2433–2445. doi:10.1001/archinte.163.20.2433
68. Kroenke K, Wu J, Bair MJ, ve ark. Reciprocal relationship between pain and depression: A 12-month longitudinal analysis. *Journal of Pain*. 2011;12(9):964–973. doi:10.1016/j.jpain.2011.03.006
69. Gureje O. Psychiatric disorders and chronic pain: Epidemiology and clinical implications. *Current Opinion in Psychiatry*. 2022;35(5):385–390.
70. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: Research findings and theoretical considerations. *Psychosomatic Medicine*. 2002;64(5):773–786.
71. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, ve ark. Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1:15022. doi:10.1038/nrdp.2015.22
72. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on mechanisms of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(1):6–19. doi:10.1016/j.berh.2015.04.024
73. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, ve ark. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2019;20(6):611–628. doi:10.1016/j.jpain.2018.10.008
74. Stone J, Carson A, Duncan R, ve ark. Who is referred to neurology clinics? The diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(9):747–751. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011
75. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, ve ark. A Bayesian account of “hysteria”. *Brain*. 2012;135(11):3495–3512. doi:10.1093/brain/awsl29
76. Stone J, LaFrance WC Jr, Brown R, ve ark. Conversion disorder: Current problems and potential solutions for DSM-5. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;71(6):369–376. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.07.005
77. Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya AA, ve ark. Neuroimaging in Functional Neurological Disorder: State of the field and research agenda. *NeuroImage: Clinical*. 2021;30:102623. doi:10.1016/j.nicl.2021.102623
78. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
79. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, ve ark. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
80. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. *Headache*. 2019;59(3):306–338. doi:10.1111/head.13459
81. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(3):594–611. doi:10.1016/S0029-7844(02)02723-0
82. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, ve ark. *EAU guidelines on chronic pelvic pain*. Arnhem: European Association of Urology; 2024.
83. Ayorinde AA, Macfarlane GJ, Saraswat L, Bhattacharya S. Chronic pelvic pain in women: An epidemiological perspective. *Women's Health*. 2015;11(6):851–864. doi:10.2217/whe.15.30
84. Street RL Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Education and Counseling*. 2009;74(3):295–301. doi:10.1016/j.pec.2008.11.015
85. Matthias MS, Parpart AL, Nyland KA, ve ark. The patient-provider relationship in chronic pain care: Providers' perspectives. *Pain Medicine*. 2010;11(11):1688–1697. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00980.x
86. Slade SC, Molloy E, Keating JL. “Listen to me, tell me”: A qualitative study of partnership in care for people with non-specific chronic low back pain. *Clinical Rehabilitation*. 2009;23(3):270–280. doi:10.1177/0269215508100468
87. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy*. 2003;8(3):130–140. doi:10.1016/S1356-689X(03)00051-1
88. Moseley GL, Butler DS. Fifteen years of explaining pain: The past, present, and future. *The Journal of Pain*. 2015;16(9):807–813. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.005
89. Watson JA, Ryan CG, Cooper L, ve ark. Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: A mixed-methods systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*. 2019;20(10):1140.e1–1140.e22. doi:10.1016/j.jpain.2019.02.011
90. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, ve ark. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1–2):9–19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012
91. Turk DC, Dworkin RH. What should be the core outcomes in chronic pain clinical trials? *Arthritis Research & Therapy*. 2004;6(4):151–154. doi:10.1186/ar1196
92. Nicholas MK, Blyth FM. Are self-management strategies effective in chronic pain treatment? *Pain Management*. 2016;6(1):75–88. doi:10.2217/pmt.15.57
93. Tracey I. Neuroimaging mechanisms in pain: From discovery to translation. *Pain*. 2017;158(Suppl 1):S115–S122. doi:10.1097/j.pain.0000000000000863
94. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. Machine learning for precision psychiatry: Opportunities and challenges. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018;3(3):223–230. doi:10.1016/j.bpsc.2017.11.007
95. Insel TR. Digital phenotyping: A global tool for psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(3):276–277. doi:10.1002/wps.20550

AĞRININ MOLEKÜLER DÜZENLENMESİNDE MİKRORNA'LARIN ROLÜ



Çağdaş AKTAN¹
Hale GÜLER KARA²

Giriş

Ağrı, zararlı uyaranlara ve doku hasarına bağlı olarak ortaya çıkan ve vücutta koruyucu bir rol oynayan nöronal sisteme bağlı çok yönlü ve karmaşık bir süreç olup kişinin yaşam kalitesini etkilemektedir. Oluşan hasar sonucu termal, mekanik veya kimyasal uyaranların nosiseptörleri aktive etmesiyle ağrı sinyali beyne iletilmekte ve ağrı algısı ile ağrıya bağlı davranışsal tepkilerin oluşumuna neden olmaktadır. Somatosensör sinir sistemini periferik veya merkezi düzeyde etkileyen hastalıklar veya lezyonlar sonucunda nöropatik ağrı ortaya çıkmakta ve çeşitli hastalıklarda sürekli ya da ani olarak gelişen ağrı tipi olarak

kendini göstermektedir. Epigenetik değişiklikler ile karakterize olan ağrı progresyonunun başlaması ve sürdürülmesinde mikroRNA'lar (miRNA) etkili rol oynamaktadır. miRNA'lar DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın tamamlayıcı eşleşme yoluyla genlerin ekspresyonunu transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel olarak düzenleyen kısa kodlamayan RNA molekülleridir. Bir gen birden fazla miRNA tarafından hedeflenebilmekte ya da bir miRNA birden fazla genin ekspresyonunu düzenleyebilmektedir. Nöronal sistemde yaygın ifade edilen miRNA'lar MAPK ve NF-κB başta olmak üzere çeşitli sinyal yolları, iyon kanalları ve nöronal uyarılabilirlik, nöroinflamasyon ve mikrogliyal aktivasyonu ile nöronal sağ kalım ve

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, caktan@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9125-6444

² Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., hkara@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4304-3727

KAYNAKÇA

- Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5736.
- Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):155.
- Karcz M, Abd-Elseyed A, Chakravarthy K, et al. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). *J Pain Res* 2024;Volume 17:3757–3790.
- Cuthbert S. Pain physiology and pain pathways. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2023;29(6):132–135.
- Maio G Di, Villano I, Ilardi CR, et al. Mechanisms of Transmission and Processing of Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3064.
- Wadhwa K, Chauhan P, Singh G, Jha SK, Almutary AG, Jha NK. Decoding chronic pain: insights into the transition from acute to persistent pain. *Open Biol* 2025;15(12).
- Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation* 2010;120(11):3760–3772.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: Molecular mechanisms. In: *Journal of Pain*. Churchill Livingstone Inc., 2000; p. 35–44.
- Waghmare P, Marwaha R, Bhalerao N, Panda S. Pathways of Pain: An Anatomical Perspective on Transmission and Modulation. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences* 2025;10(8):69–75.
- Isa A, Chetty S. Physiology and pathophysiology of chronic pain (Part I). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2021;27(6):266–270.
- Sgourdou P. The Consciousness of Pain: A Thalamocortical Perspective. *NeuroSci* 2022;3(2):311–320.
- Dureja GP, Narayana Iyer R, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res* 2017;Volume 10:709–736.
- Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and Functional Neuroanatomy of Pain Perception. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000;17(6):592–603.
- Gyuláházi J. The mechanism of the development of pain perception. *Clinical and Experimental Medical Journal* 2010;4(1):49–63.
- Sun G, McCartin M, Liu W, et al. Temporal pain processing in the primary somatosensory cortex and anterior cingulate cortex. *Mol Brain* 2023;16(1):3.
- McGrath PA. Psychological aspects of pain perception. *Arch Oral Biol* 1994;39:S55–S62.
- Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017;29(4):407–418.
- Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med [homepage on the Internet]* 2013;1:2–7. Available from: www.aaem.pl
- Treede R-D, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160(1):19–27.
- Jin MY, Everett ES, Abd-Elseyed A. Microbiological and Physiological Effects of Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2023;27(6):165–173.
- Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician* 2015;18(3):E333–46.
- Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel)* 2019;11(4):510.
- Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. *Compr Physiol* 2016;6(4):1609–1633.
- Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, Magni A, Ventriglia G. Not All Pain is Created Equal: Basic Definitions and Diagnostic Work-Up. *Pain Ther* 2020;9(S1):1–15.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807–819.
- Plancarte-Sánchez R, Samano-García M, Guillén-Núñez M del R, Equihua-Ortega A. Localized neuropathic pain. *Gac Med Mex* 2023;157(3).
- Smith PA. Neuropathic pain; what we know and what we should do about it. *Frontiers in Pain Research* 2023;4.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev* 2021;101(1):259–301.
- Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021;162(11):2629–2634.
- Bäckryd E. Pain assessment 3 × 3: a clinical reasoning framework for healthcare professionals. *Scand J Pain* 2023;23(2):268–272.
- Li Z, Li X, Liu J, et al. Molecular Mechanisms of Chronic Pain and Therapeutic Interventions. *MedComm (Beijing)* 2025;6(8).
- Murphy AE, Minhas D, Clauw DJ, Lee YC. Identifying and Managing Nociplastic Pain in Individuals With Rheumatic Diseases: A Narrative Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(10):2215–2222.
- Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther* 2017;Volume 11:2709–2718.
- Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019;35(6):1011–1018.
- Varrassi G, Farì G, Narvaez Tamayo MA, et al. Mixed pain: clinical practice recommendations. *Front Med (Lausanne)* 2025;12.
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8.
- Calin GA, Hubé F, Ladomery MR, et al. The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine: microRNA Takes Center Stage. *Noncoding RNA* 2024;10(6):62.

38. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843–854.
39. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993;75(5):855–862.
40. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000;403(6772):901–906.
41. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Review Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell* 2004;116:281–297.
42. Leva G Di, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2014;9(1):287–314.
43. Kabekkodu SP, Shukla V, Varghese VK, Souza J D', Chakrabarty S, Satyamoorthy K. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases. *Biological Reviews* 2018;93(4):1955–1986.
44. Acunzo M, Romano G, Wernicke D, Croce CM. MicroRNA and cancer – A brief overview. *Adv Biol Regul* 2015;57:1–9.
45. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99(24):15524–15529.
46. Wang H, Taguchi YH, Liu X. Editorial: miRNAs and Neurological Diseases. *Front Neurol* 2021;12.
47. Macvanin M, Obradovic M, Zafirovic S, Stanimirovic J, Isenovic ER. The Role of miRNAs in Metabolic Diseases. *Curr Med Chem* 2023;30(17):1922–1944.
48. Barwari T, Joshi A, Mayr M. MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(23):2577–2584.
49. Sonkoly E, Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):24–38.
50. Garo LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016;73(10):2041–2051.
51. Smaele E De, Ferretti E, Gulino A. MicroRNAs as biomarkers for CNS cancer and other disorders. *Brain Res* 2010;1338:100–111.
52. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9.
53. Hinske LCG, Galante PA, Kuo WP, Ohno-Machado L. A potential role for intragenic miRNAs on their hosts' interactome. *BMC Genomics* 2010;11(1):533.
54. Tanzer A, Stadler PF. Molecular Evolution of a MicroRNA Cluster. *J Mol Biol* 2004;339(2):327–335.
55. Bofill-De Ros X, Vang Ørom UA. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. *RNA Biol* 2024;21(1):36–43.
56. Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet* 2023;24(12):816–833.
57. Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rodriguez-Dorantes M, Hidalgo-Miranda A. miRNA biogenesis: Biological impact in the development of cancer. *Cancer Biol Ther* 2014;15(11):1444–1455.
58. Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004;23(20):4051–4060.
59. Alarcón CR, Lee H, Goodarzi H, Halberg N, Tavazoie SF. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature* 2015;519(7544):482–485.
60. Michlewski G, Cáceres JF. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *RNA* 2019;25(1):1–16.
61. Seida M, Ogami K, Yoshino S, Suzuki HI. Fine Regulation of MicroRNAs in Gene Regulatory Networks and Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2025;26(7):2861.
62. Fareh M, Yeom K-H, Haagsma AC, Chauhan S, Heo I, Joo C. TRBP ensures efficient Dicer processing of precursor microRNA in RNA-crowded environments. *Nat Commun* 2016;7(1):13694.
63. Starega-Roslan J, Galka-Marciniak P, Krzyzosiak WJ. Nucleotide sequence of miRNA precursor contributes to cleavage site selection by Dicer. *Nucleic Acids Res* 2015;43(22):10939–10951.
64. Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans* 2014;42(4):1135–1140.
65. Annese T, Tamma R, Giorgis M De, Ribatti D. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Front Oncol* 2020;10.
66. Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int J Genomics* 2014;2014:1–15.
67. Gu S, Kay MA. How do miRNAs mediate translational repression? *Silence* 2010;1(1):11.
68. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 2015;16(7):421–433.
69. Naeli P, Winter T, Hackett AP, Alboushi L, Jafarnejad SM. The intricate balance between microRNA-induced mRNA decay and translational repression. *FEBS J* 2023;290(10):2508–2524.
70. Chan SP, Slack FJ. microRNA-Mediated Silencing Inside P Bodies. *RNA Biol* 2006;3(3):97–100.
71. Peter ME. Targeting of mRNAs by multiple miRNAs: the next step. *Oncogene* 2010;29(15):2161–2164.
72. Created in BioRender. Guler kara, H. (2026) <https://BioRender.com/ivefuqu>.
73. Kainat I, Khan S, Zahra A, Saleem M. MicroRNAs: An Overview of their Discovery, Biogenesis, Computational Prediction, and Potential Clinical Applications. *Current Trends in OMICS* 2023;3(2):15–32.
74. Salim U, Kumar A, Kulshreshtha R, Vivekanandan P. Biogenesis, characterization, and functions of mirtrons. *WIREs RNA* 2022;13(1).
75. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(1):5–20.
76. Chen YL, Pascuzzi N, Ruiz A, Chen KH. Mirtrons in Human Cancers. *Onco* 2025;5(1):7.
77. Xie M, Li M, Vilborg A, et al. Mammalian 5'-Capped MicroRNA Precursors that Generate a Single MicroRNA. *Cell* 2013;155(7):1568–1580.

78. Alaei A, Kakumani PK. MicroRNA chemical modifications in post-transcriptional gene silencing and human diseases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2025;36(4):102745.
79. Miyoshi K, Miyoshi T, Siomi H. Many ways to generate microRNA-like small RNAs: non-canonical pathways for microRNA production. *Molecular Genetics and Genomics* 2010;284(2):95–103.
80. Cheloufi S, Santos CO Dos, Chong MMW, Hannon GJ. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature* 2010;465(7298):584–589.
81. Havens MA, Reich AA, Duelli DM, Hastings ML. Biogenesis of mammalian microRNAs by a non-canonical processing pathway. *Nucleic Acids Res* 2012;40(10):4626–4640.
82. Alagia A, Eritja R. Biochemistry of RNA silencing. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. Wiley, 2017; p. 1–9.
83. García-López J, Briño-Enríquez MA, Mazo J del. MicroRNA biogenesis and variability. *bmc* 2013;4(4):367–380.
84. Shu Z, Tan J, Miao Y, Zhang Q. The role of microvesicles containing microRNAs in vascular endothelial dysfunction. *J Cell Mol Med* 2019;23(12):7933–7945.
85. Created in BioRender. Guler kara, H. (2026) <https://BioRender.com/orn01zh>.
86. Xiao M, Li J, Li W, et al. MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger. *RNA Biol* 2017;14(10):1326–1334.
87. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1712.
88. Truesdell SS, Mortensen RD, Seo M, et al. MicroRNA-mediated mRNA Translation Activation in Quiescent Cells and Oocytes Involves Recruitment of a Nuclear microRNP. *Sci Rep* 2012;2(1):842.
89. Andersen HH, Duroux M, Gazerani P. MicroRNAs as modulators and biomarkers of inflammatory and neuropathic pain conditions. *Neurobiol Dis* 2014;71:159–168.
90. Morchio M, Sher E, Collier DA, Lambert DW, Boissonade FM. The Role of miRNAs in Neuropathic Pain. *Biomedicine* 2023;11(3):775.
91. Sabina S, Panico A, Mincarone P, et al. Expression and Biological Functions of miRNAs in Chronic Pain: A Review on Human Studies. *Int J Mol Sci* 2022;23(11):6016.
92. Zhang X, Zhu L, Wang X, Xia L, Zhang Y. Advances in the role and mechanism of miRNA in inflammatory pain. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023;161:114463.
93. Jackson S, Gigliobianco MR, Casadidio C, Martino P Di, Censi R. MicroRNA-Based Delivery Systems for Chronic Neuropathic Pain Treatment in Dorsal Root Ganglion. *Pharmaceutics* 2025;17(7):930.
94. Gao P, Zeng X, Zhang L, et al. Overexpression of miR-378 Alleviates Chronic Sciatic Nerve Injury by Targeting EZH2. *Neurochem Res* 2021;46(12):3213–3221.
95. Jiang M, Wang Y, Wang J, Feng S, Wang X. The etiological roles of miRNAs, lncRNAs, and circRNAs in neuropathic pain: A narrative review. *J Clin Lab Anal* 2022;36(8).
96. García-Domínguez M. Neuropathic Pain: Mapping the miRNA Landscape. *Noncoding RNA* 2026;12(2):13.
97. Cheng JK, Ji RR. Intracellular Signaling in Primary Sensory Neurons and Persistent Pain. *Neurochem Res* 2008;33(10):1970–1978.
98. Ji RR, Gereau RW, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 2009;60(1):135–148.
99. Luo X, Fitzsimmons B, Mohan A, et al. Intrathecal administration of antisense oligonucleotide against p38 but not p38 MAP kinase isoform reduces neuropathic and postoperative pain and TLR4-induced pain in male mice. *Brain Behav Immun* 2018;72:34–44.
100. Yang Z, Xu J, Zhu R, Liu L. Down-Regulation of miRNA-128 Contributes to Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury via Activation of P38. *Medical Science Monitor* 2017;23:405–411.
101. Dong Y, Li P, Ni Y, Zhao J, Liu Z. Decreased MicroRNA-125a-3p Contributes to Upregulation of p38 MAPK in Rat Trigeminal Ganglions with Orofacial Inflammatory Pain. *PLoS One* 2014;9(11):e111594.
102. Sun W, Zhang L, Li R. Overexpression of miR-206 ameliorates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats via the MEK/ERK pathway by targeting brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett* 2017;646:68–74.
103. Gada Y, Pandey A, Jadhav N, Ajgaonkar S, Mehta D, Nair S. New Vistas in microRNA Regulatory Interactome in Neuropathic Pain. *Front Pharmacol* 2022;12.
104. Cai W, Zhao Q, Shao J, et al. MicroRNA-182 Alleviates Neuropathic Pain by Regulating Nav1.7 Following Spared Nerve Injury in Rats. *Sci Rep* 2018;8(1):16750.
105. Shao J, Cao J, Wang J, et al. MicroRNA-30b regulates expression of the sodium channel Nav1.7 in nerve injury-induced neuropathic pain in the rat. *Mol Pain* 2016;12.
106. Chen HP, Zhou W, Kang LM, et al. Intrathecal miR-96 Inhibits Nav1.3 Expression and Alleviates Neuropathic Pain in Rat Following Chronic Construction Injury. *Neurochem Res* 2014;39(1):76–83.
107. Su S, Shao J, Zhao Q, et al. MiR-30b Attenuates Neuropathic Pain by Regulating Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.3 in Rats. *Front Mol Neurosci* 2017;10.
108. Qi R, Tao Y, Wang S, et al. PRMT2-mediated upregulation of miR-323-3p in sensory neurons promotes trigeminal neuropathic pain by targeting Kv2.1 channels. *Cell Rep* 2025;44(8):116028.
109. Sakai A, Saitow F, Miyake N, Miyake K, Shimada T, Suzuki H. miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability. *Brain* 2013;136(9):2738–2750.
110. Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzouz R, et al. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J* 2011;30(18):3830–3841.
111. Qi R, Cao J, Sun Y, et al. Histone methylation-mediated microRNA-32-5p down-regulation in sensory neurons regulates pain behaviors via targeting Cav3.2 channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2022;119(14).
112. Matsuda M, Huh Y, Ji R-R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth* 2019;33(1):131–139.
113. Gaudet AD, Fonken LK, Watkins LR, Nelson RJ, Popovich PG. MicroRNAs: Roles in Regulating Neuroinflammation. *The Neuroscientist* 2018;24(3):221–245.

114. Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* 2015;8.
115. Liu J, Xue D, Wang X, Ai D, Qin P. MiR-101 relates to chronic peripheral neuropathic pain through targeting KPNB1 and regulating NF- κ B signaling. *Kaohsiung J Med Sci* 2019;35(3):139–145.
116. Wang Z, Liu F, Wei M, et al. Chronic constriction injury-induced microRNA-146a-5p alleviates neuropathic pain through suppression of IRAK1/TRAF6 signaling pathway. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):179.
117. Yao L, Guo Y, Wang L, et al. Knockdown of miR-130a-3p alleviates spinal cord injury induced neuropathic pain by activating IGF-1/IGF-1R pathway. *J Neuroimmunol* 2021;351:577458.
118. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013;154(Supplement 1):S10–S28.
119. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain. *Curr Med Chem* 2016;23(26):2908–2928.
120. Huang Y, Liao Z, Lin X, et al. Overexpression of miR-146a Might Regulate Polarization Transitions of BV-2 Cells Induced by High Glucose and Glucose Fluctuations. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10.
121. Lu Y, Cao D-L, Jiang B-C, Yang T, Gao Y-J. MicroRNA-146a-5p attenuates neuropathic pain via suppressing TRAF6 signaling in the spinal cord. *Brain Behav Immun* 2015;49:119–129.
122. Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, Krichevsky AM, Weiner HL. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- β -PU.1 pathway. *Nat Med* 2011;17(1):64–70.
123. Sahebdel F, Zia A, Quinta HR, Morse LR, Olson JK, Battaglino RA. Transcriptomic Profiling of Primary Microglia: Effects of miR-19a-3p and miR-19b-3p on Microglia Activation. *Int J Mol Sci* 2024;25(19):10601.
124. Lu Y, Liu M, Guo X, et al. miR-26a-5p alleviates CFA-induced chronic inflammatory hyperalgesia through Wnt5a/CaMKII/NFAT signaling in mice. *CNS Neurosci Ther* 2023;29(5):1254–1271.
125. Li D, Zhang P, Yao X, et al. Exosomes Derived From miR-133b-Modified Mesenchymal Stem Cells Promote Recovery After Spinal Cord Injury. *Front Neurosci* 2018;12.
126. Hasan A, Ardizzone A, Giosa D, et al. The Therapeutic Potential of MicroRNA-21 in the Treatment of Spinal Cord Injury. *Curr Issues Mol Biol* 2025;47(2):70.
127. Dai J, Xu LJ, Han GD, et al. MicroRNA-125b promotes the regeneration and repair of spinal cord injury through regulation of JAK/STAT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(3):582–89.
128. Lv CL, Zhang T, Yan TZ, Yi GK, Gao K. MicroRNA-448 inhibits the regeneration of spinal cord injury through PI3K/AKT/Bcl-2 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [homepage on the Internet] 2019;23:2719–2726. Available from: <http://www.targetscan.org/>
129. Hu YW, Jiang JJ, Wang RY, Tu GJ. MicroRNA-210 promotes sensory axon regeneration of adult mice in vivo and in vitro. *Neurosci Lett* 2016;622:61–66.
130. Su H, Xiaohui X, He X, Liu C, Wang G, Zhou C. The miR-455-5p/ER α axis regulates mammalian neuronal viability and axonal regeneration. *Neurosci Lett* 2020;735:135159.
131. Chang L, Čok Z, Yu L. Protein Kinases as Mediators for miRNA Modulation of Neuropathic Pain. *Cells* 2025;14(8):577.
132. Zhao YY, Wu ZJ, Zhu LJ, Niu TX, Liu B, Li J. Emerging roles of miRNAs in neuropathic pain: From new findings to novel mechanisms. *Front Mol Neurosci* 2023;16.
133. Liu F, Liao H, Fang Z, et al. MicroRNA-6954-3p Down-regulation Contributes to Orofacial Neuropathic Pain in Mice Via Targeting Voltage-Gated Sodium Channel α 2 Subunit Protein. *J Pain* 2024;25(10):104598.
134. Golmakani H, Azimian A, Golmakani E. Newly discovered functions of miRNAs in neuropathic pain: Transitioning from recent discoveries to innovative underlying mechanisms. *Mol Pain* 2024;20.
135. Wang Y, Ye F, Huang C, et al. Bioinformatic Analysis of Potential Biomarkers for Spinal Cord-Injured Patients with Intractable Neuropathic Pain. *Clin J Pain* 2018;34(9):825–830.
136. Li X, Wang D, Zhou J, Yan Y, Chen L. Evaluation of circulating microRNA expression in patients with trigeminal neuralgia. *Medicine* 2020;99(48):e22972.
137. Yesharim L, Salimi Sharif AM, Hozhabrpour A, et al. Association of blood miR-15a, miR-146a and miR-200b levels with stages of diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2025;15(1):44679.
138. Wei Z, Guo C, Zhou H, et al. Exosome-mediated miRNA delivery: a molecular switch for reshaping neuropathic pain therapy. *Front Mol Neurosci* 2025;18.
139. D'Agnelli S, Gerra MC, Bignami E, Arendt-Nielsen L. Exosomes as a new pain biomarker opportunity. *Mol Pain* 2020;16.
140. Xing Y, Li P, Jia Y, Zhang K, Liu M, Jiang J. Dorsal root ganglion-derived exosomes deteriorate neuropathic pain by activating microglia via the microRNA-16-5p/HECTD1/HSP90 axis. *Biol Res* 2024;57(1):28.
141. Li C, Li X, Zhao B, Wang C. Exosomes derived from miR-544-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury. *Arch Physiol Biochem* 2020;126(4):369–375.
142. Cata JP, Gorur A, Yuan X, Berg NK, Sood AK, Eltzschig HK. Role of Micro-RNA for Pain After Surgery: Narrative Review of Animal and Human Studies. *Anesth Analg* 2020;130(6):1638–1652.
143. Dai Z, Chu H, Ma J, Yan Y, Zhang X, Liang Y. The Regulatory Mechanisms and Therapeutic Potential of MicroRNAs: From Chronic Pain to Morphine Tolerance. *Front Mol Neurosci* 2018;11.
144. Xu A, Shen H, Mei S, et al. Down-regulation of microRNA-382-5p reduces neuropathic pain by targeting regulation of dual specificity phosphatase-1. *Korean J Pain* 2024;37(4):320–331.

GÖĞÜS AĞRISININ ENFEKSİYÖZ NEDENLERİ: KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM



Neşe İNAL KİBAR¹

1. Giriş

Göğüs ağrısı, acil başvuruların en önemli semptomlarından biri olup klinik değerlendirmede öncelikle akut koroner sendrom, pulmoner emboli, aort diseksiyonu ve pnömotoraks gibi yaşamı tehdit eden nedenlerin dışlanmasını gerektirir. Bununla birlikte enfeksiyöz hastalıklar da göğüs ağrısının önemli ve zaman zaman tanıda gözden kaçabilen nedenleri arasında yer alır. Enfeksiyonlar; pulmoner parankim, plevra, perikard, miyokard, endokard, mediasten, göğüs duvarı ve vasküler yapıları tutarak farklı mekanizmalarla göğüs ağrısına yol açabilir (1-3).

Enfeksiyöz göğüs ağrısında klinik tablo oldukça değişkendir. Bazı hastalarda ateş, öksürük, balgam, dispne ve plöritik ağrı ön plandayken; bazı olgularda göğüs ağrısı akut koroner sendromu taklit eden miyoperikardit veya miyokardit tablosu ile ortaya çıkabilir. İmmünsüprese hastalarda ise klasik inflamatuvar bulgular silik olabilir ve tanı ancak radyolojik bulgular ile mikrobiyolojik testlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulabilir. Bu nedenle göğüs ağrısının enfeksiyöz nedenlerinde klinisyen ve mikrobiyoloji laboratuvarı arasındaki yakın iletişim tanısal başarının temelini oluşturur (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, nese-inal-108@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8701-8649

KAYNAKÇA

1. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(7):e45-e67.
2. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis: Developed by the task force for the management of myocarditis and pericarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2025;46(40):3952-4041.
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-Book: 2-volume set: Elsevier health sciences; 2019.
4. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(4):e1-e60.
5. Group ESD. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2023.
6. Jones BE, Ramirez JA, Oren E, Soni NJ, Sullivan LR, Restrepo MI, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2026;212(1):24-44.
7. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical infectious diseases*. 2018;67(6):e1-e94.
8. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 2018;31(1).
9. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2023;49(6):615-32.
10. Carroll KC, Pfaller MA, Karlowsky J, Landry ML, McAdam AJ, Patel R, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 4 Volume Set: John Wiley & Sons; 2024.
11. Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, Barbero C, Waller D, Gudbjartsson T, et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2017;51(1):10-29.
12. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature reviews cardiology*. 2021;18(3):169-93.
13. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattévin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:697.
14. Seng P, Drancourt M, Gourié F, La Scola B, Fournier P-E, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(4):543-51.
15. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clinical chemistry*. 2015;61(1):100-11.
16. ARIKAN AKDAĞLI S, ÇİÇEK C, Erdem Ü, ESEN N, KORKMAZ M, NAR ÖTGÜN S, et al. Solumun Sistemi Örnekle-rinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. 2022.
17. Organization WH. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection: World Health Organization; 2024.
18. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(3):e0213728.
19. Clinical Overview of Invasive Candidiasis. <https://www.cdc.gov/candidiasis/hcp/clinical-overview/index.html>. 2026.
20. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(12):e405-e21.
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2016;62(4):e1-e50.
22. Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2019;14(1):319-38.
23. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(3):538-42.



KAS-İSKELET SİSTEMİ AĞRILARI İLE SEYREDEN ENFEKSİYON HASTALIĞI: BRUSELLOZİS



Tuğba KULA ATİK¹

Giriş

Malta ateşi, Cebelitürk ateşi, Bang hastalığı, Kı-
rım ateşi, Akdeniz ateşi, dalgali ateş gibi 50'den
fazla farklı isim ile bilinen brucellozis zoonotik
bir hastalıktır ve özellikle gıda güvenliği önlem-
lerinin, hijyen standartlarının ve veteriner kont-
rolünün yetersiz olduğu bölgelerde önemli finan-
sal kayıplara neden olan küresel bir halk sağlığı
sorunudur (1-3). Birçok endemik olmayan bölge
için doğru epidemiyolojik veriler mevcut olma-
sa da her yıl dünya çapında 500.000'den fazla
yeni insan vakası bildirildiği tahmin edilmektedir
(4,5). Milyon nüfus başına yıllık insidansın İran'da
238,6; Türkiye'de 262,2; Suudi Arabistan'da 214,4
ve Irak'ta 278,4 olduğu bildirilmiştir (6). Dünya
Sağlık Örgütü'ne göre, gerçek insidansı bildiri-

lenden 10-25 kat daha fazladır (7,8). Dünya Sağlık
Örgütü, özellikle düşük gelirli ülkeler üzerindeki
etkisi nedeniyle bu hastalığı dünyanın en önemli
"ihmal edilen zoonotik hastalıklarından" biri ola-
rak kabul etmektedir (1,8).

Brucellozis, *Brucella* cinsi bakterilerin neden
olduğu bir enfeksiyondur. Ağırlıklı olarak sığır,
keçi, koyun, domuz gibi hayvanları etkilemesine
rağmen, zoonotik bir hastalık olarak insanlara da
bulaşabilmekte ve insanları da enfekte edebil-
mektedir (1,9).

Enfekte hayvanlarla veya kontamine hayvan-
sal ürünlerle doğrudan veya dolaylı temas, insan-
larda brucellozisin primer nedenidir. İnsanlara
bulaşma öncelikle kontamine pastörize edilme-
miş süt ürünlerinin tüketimi, enfekte aerosollerin

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., tkulaatik@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2433-1977

Şu anda hiçbir insan aşısı mevcut değildir (13).

Kapsamlı gözetim sistemlerinin uygulanması, brucellozisin takibi ve coğrafi yayılımının yakından izlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu gelişmiş gözetim sistemleri sayesinde salgınların erken bir aşamada tanımlanması ve hastalığın belirli demografik gruplardaki epidemiyolojik kalıpları hakkında fikir edinilmesi sağlanmaktadır.

Önemli halk sağlığı etkileri ile zoonotik bir hastalık olan brucellozisin kontrolünde özellikle endemik bölgelerde çalışan sağlık profesyonellerinin farkındalığının yüksek olması gerekmektedir. Hastalıkla ilişkili klinik belirtilerin ve tanısal zorlukların daha iyi anlaşılması, etkili halk sağlığı müdahaleleri için gerekli olan doğru ve zamanında tanı için oldukça önemlidir. Geliştirilmiş tanı, güçlendirilmiş gözetim ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında artan farkındalık, özellikle yükün genellikle yüksek olduğu kaynak fakiri ortamlarda brucellozisin etkisini azaltmada hayati bileşenlerdir. Bu çabalar, hastalığın yayılmasını kontrol etmek ve etkilenen nüfuslar üzerindeki etkisini en aza indirmek için gereklidir (13).

Brucellozis enfeksiyonlarının önlenmesi ve yönetilmesi için tek sağlık yaklaşımı oldukça önemlidir. Bu sayede brucellozis gözetim ve önleme programlarını sürdürmek, klinik hastalığa maruz kalma risklerini ve semptomlarını tanımak, uygun tanı stratejisini kullanmak ve doğrulanmış vakaların veya enfekte popülasyonların en uygun yönetimini belirlemek için farklı paydaşlar arasında sürekli işbirliğini sağlamak mümkün olacaktır (1,13).

KAYNAKÇA

1. Khairullah AR, Kurniawan SC, Puspitasari Y, et al. Brucellosis: unveiling the complexities of a pervasive zoonotic disease and its global impacts. *Open Vet J.* 2024; 14(5): 1081-97. DOI: 10.5455/OVJ.2024.v14.i5.1
2. Arslan Y, Çelik M, Altındağ D, Önder T, Ceylan MR. Retrospective analysis of epidemiologic, clinical, and laboratory findings of patients diagnosed with brucellosis and review of the literature. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2026; 8(2): 190-202. DOI: 10.36519/idcm.2026.984
3. Moriyón I, Blasco JM, Letesson JJ, De Massis F, Moreno E. Brucellosis and one health: inherited and future challenges. *Microorganisms.* 2023; 11(8): 2070. DOI: 10.3390/microorganisms11082070
4. Spornovasilis N, Karantanis A, Markaki I, et al. Brucella spondylitis: current knowledge and recent advances. *J Clin Med.* 2024; 13(2): 595. DOI: 10.3390/jcm13020595
5. CDC. CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel; Oxford University Press: Oxford, UK, 2023.
6. Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review. *World J Orthop.* 2019; 10(2): 54-62. DOI: 10.5312/wjo.v10.i2.54
7. Lavigne JP, Magnan C, Loubet P, et al. What's new in the diagnosis and treatment of human brucellosis? *Infect Dis Now.* 2025; 55(7): 105121. DOI: 10.1016/j.idnow.2025.105121
8. World Health Organization [Internet]. 2020. Brucellosis [cited March 15, 2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis>.
9. Dadar M, Bendrey R, Taylor GM, Shahali Y. *Front Microbiol.* 2025; 16:1571087. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1571087
10. Chen J, Zhi F, Zhao G, et al. Brucella osteoarthritis: recent progress and future directions. *Front Microbiol.* 2025; 16: 1522537. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1522537
11. Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal hydatid disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011; 15(5): 470-79. DOI: 10.1055/s-0031-1293498
12. Kalın Unuvar G, Ulu Kılıç A, Doğanay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis. *North Clin Istanbul.* 2019; 6(4): 415-20. DOI: 10.14744/nci.2019.05658
13. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment—a comprehensive review. *Ann Med.* 2024; 55(2): 2295398. DOI: 10.1080/07853890.2023.2295398
14. Akpınar O. Historical perspective of brucellosis: a microbiological and epidemiological overview. *Infez Med.* 2016; 24(1): 77-86.
15. Çayakar A. Brucelloz ve Tulareminin Tarihsel yolculukları. *Aegean J Med Sci.* 2018; 2: 83-87.
16. Wang M, Sun W, Zhou C, et al. Laboratory-acquired infection in clinical laboratories and the incidence rate after Brucella exposure risk events: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2025; 155: 135-44. DOI: 10.1016/j.jhin.2024.10.004
17. Elrashedy A, Gaafar M, Mousa W, et al. Immune response and recent advances in diagnosis and control of brucellosis. *Ger J Vet Res.* 2022; 2(1): 10-24. DOI: 10.51585/gjvr.2022.1.0033.
18. Li F, Du L, Zhen H, et al. Follow-up outcomes of asymptomatic brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2023; 12(1): 2185464. DOI: 10.1080/22221751.2023.2185464
19. Wu ZG, Song ZY, Wang WX, et al. Human brucellosis and fever of unknown origin. *BMC Infect Dis.* 2022; 22: 868. DOI: 10.1186/s12879-022-07872-8
20. Qiangsheng F, Xiaoqin, H, Tong L, Wenyun G, Yuejuan S. Brucella cultures characteristics, clinical characteris-

- tics, and infection biomarkers of human brucellosis. *J Infect Public Health*. 2023; 16(3): 303-9. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.01.002
21. Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, et al. Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(2): O75-82. DOI: 10.1111/1469-0691.12351
 22. Lampropoulos C, Kamposos P, Papaioannou I, Niarou V. Cervical epidural abscess caused by brucellosis. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012: bcr2012007070. DOI: 10.1136/bcr-2012-007070
 23. Ozturk M, Yavuz F, Altun D, Ulubay M, Firatligil FB. Postpartum Bilateral Sacroiliitis caused by Brucella Infection. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(11): QD07-QD08. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14628.6765
 24. Mamalis IP, Panagopoulos MI, Papanastasiou DA, Briceux G. Sacroilitis and osteomyelitis of the humeral bone due to Brucella melitensis in an adolescent. *Rev Med Liege*. 2008; 63: 742-45.
 25. Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, Timurkaynak F, Arslan H. A case of brucellosis with abscess of the iliacus muscle, olecranon bursitis, and sacroiliitis. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): e485-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.02.002
 26. Smailnejad Gangi SM, Hasanjan Roushan MR, Janmohammadi N, et al. Outcomes of treatment in 50 cases with spinal brucellosis in Babol, Northern Iran. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(9): 654-9. DOI: 10.3855/jidc.2175
 27. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, Guerra MA, Smith TL. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(9): 3055-62. DOI: 10.1128/JCM.00135-13
 28. Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(12): e1929. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001929
 29. Giannitsioti E, Papadopoulos A, Nikou P, et al. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40(1): 91-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.03.018
 30. Kaya F, Kocyigit A, Kaya C, et al. Brucellar testicular abscess presenting as a testicular mass: can color Doppler sonography be used in differentiation? *Turk J Emerg Med*. 2015; 15(1): 43-6. DOI: 10.5505/1304.7361.2014.82698
 31. Wang W, Lu X, Li C, Ri MJ, Cui W. A man with recurrent fever, arthritis, and rashes—brucellosis? A case report. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 18. DOI: 10.1186/s12879-019-4746-0
 32. Rubach MP, Halliday JEB, Cleaveland S, Crump JA. Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(5): 404-12. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283638104
 33. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 33(1): e00073-19. DOI: 10.1128/CMR.00073-19
 34. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological laboratory diagnosis of human brucellosis: an overview. *Pathogens*. 2021; 10(12): 1623. DOI: 10.3390/pathogens10121623

ÖN DİZ AĞRISI VE FİZYOTERAPİSİ



Ozan Bahadır TÜRKMEN¹

Patellofemoral Ağrı Sendromu ve Fizyoterapisi

1. Patellofemoral Eklem Anatomisi

Patellofemoral eklem (PFE), patella ile femoral troklear oluk arasındaki karmaşık eklemdir. Patella, insan vücudundaki en büyük sesamoid kemiktir; en kalın kıkırdağa sahiptir ve farklı uzunluk ve eğriliklere sahip yedi eklem yüzeyine sahiptir. Patella sırtı, eklem yüzeyindeki medial ve lateral fasetleri birbirinden ayırır ve merkezi konumda olabileceği gibi medial veya lateral yönler kaymış da olabilir (1).

PFE patolojilerinin, dizin ön bölgesindeki klinik tabloların temel belirleyicisi olduğu kabul

edilmektedir. Patella ile femurun anatomik özellikleri ve bu iki yapı arasındaki eklemleşme uyumu, diz fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin sağlıklı biçimde gerçekleşmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Patella veya femura ait anatomik varyasyonlar ve iki kemik arasındaki uyumun bozulması PFE üzerindeki yük dağılımını olumsuz etkilemekte ve eklem kıkırdağında lezyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (2). Bu bağlamda, patellofemoral ağrıya yol açan hastalıkların doğru tanınması ve etkin biçimde tedavi edilebilmesi için eklem anatomik yapısının ve biyomekanik özelliklerinin kapsamlı olarak kavranması gerekmektedir (3). PFE; patella, femurun distal ön yüzü ve bu yapıları çevreleyen destekleyici bileşenlerden oluşmaktadır(4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediyüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortopedik Fizyoterapi AD, oturkmen@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1799-3286

rutin bir seçenek olarak değerlendirilmemelidir. Cerrahi müdahale, yalnızca en az 6 aylık uygun ve yeterli konservatif tedaviye yanıt vermeyen, işlevselliği kalıcı biçimde kısıtlanan ve görüntüleme ile doğrulanmış belirgin anatomik ya da yapısal patolojisi bulunan seçilmiş olgularda son seçenek olarak gündeme alınabilir. Bu nedenle klinik yönetimin temel eksenini, düzenli izlemle güncellenen, hasta yanıtına göre uyarlanan ve uzun dönem öz yönetimi destekleyen bireyselleştirilmiş konservatif tedavi programı olmalıdır (79).

KAYNAKÇA

1. Wheatley MGA, Rainbow MJ, Clouthier AL. Patellofemoral Mechanics: a Review of Pathomechanics and Research Approaches. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020 Jun 1;13(3):326. doi:10.1007/S12178-020-09626-Y PubMed PMID: 32394363.
2. Esmer AF, Başarır K, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *TOTBİD Derleme Dergisi* [Internet]. 2011 Jun 2 [cited 2026 Jun 22];10(1):038–44. Available from: <https://totbidderlemedergisi.org/abstract.php?lang=en&id=206>
3. KAYA SS, KARAGÖZ A, NACIR B, DUYUR ÇAKIT B. The Association Between Patellofemoral Pain Syndrome and Lower Extremity Biomechanics. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2018;21(1):22–8. doi:10.31609/JPMRS.2017-58440
4. Vora M, Curry E, Chipman A, Matzkin E, Li X. Patellofemoral pain syndrome in female athletes: A review of diagnoses, etiology and treatment options. *Orthop Rev (Pavia)*. 2018;9(4):7281. doi:10.4081/OR.2017.7281 PubMed PMID: 29564075.
5. Koçak C, Yıldırım AÖ. Patella kırıklarında tedavi yaklaşımları ve patellektominin tedavideki yeri. *TOTBİD Derleme Dergisi*. 2018 Jun 7;17(4):381–5. doi:10.14292/TOTBID.DERGISI.2018.49
6. Tecklenburg K, Dejour D, Hoser C, Fink C. Bony and cartilaginous anatomy of the patellofemoral joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006 Mar;14(3):235–40. doi:10.1007/S00167-005-0683-0 PubMed PMID: 16254736.
7. Loudon JK. BIOMECHANICS AND PATHOMECHANICS OF THE PATELLOFEMORAL JOINT. *Int J Sports Phys Ther*. 2016 Dec;11(6):820. PubMed PMID: 27904787.
8. Sherman SL, Plackis AC, Nuelle CW. Patellofemoral anatomy and biomechanics. *Clin Sports Med*. 2014;33(3):389–401. doi:10.1016/j.csm.2014.03.008 PubMed PMID: 24993406.
9. Grelsamer RP, Proctor CS, Bazos AN. Evaluation of patellar shape in the sagittal plane. A clinical analysis. *Am J Sports Med*. 1994;22(1):61–6. doi:10.1177/036354659402200111 PubMed PMID: 8129112.
10. Cleather DJ. The patella: A mechanical determinant of coordination during vertical jumping. *J Theor Biol*. 2018 Jun 7;446:205–11. doi:10.1016/j.jtbi.2018.03.013 PubMed PMID: 29548734.
11. Lankhorst NE, Van Middelkoop MM, Crossley KM, Bierma-Zeinstra SMA, Oei EHG, Vicenzino B, et al. Factors that predict a poor outcome 5-8 years after the diagnosis of patellofemoral pain: a multicentre observational analysis. *Br J Sports Med*. 2016 Jul 1;50(14):881–6. doi:10.1136/BJSPORTS-2015-094664 PubMed PMID: 26463119.
12. Rathleff MS, Rathleff CR, Olesen JL, Rasmussen S, Roos EM. Is Knee Pain During Adolescence a Self-limiting Condition? Prognosis of Patellofemoral Pain and Other Types of Knee Pain. *Am J Sports Med*. 2016 May 1;44(5):1165–71. doi:10.1177/0363546515622456 PubMed PMID: 26792702.
13. Yamada Y, Toritsuka Y, Horibe S, Sugamoto K, Yoshikawa H, Shino K. In vivo movement analysis of the patella using a three-dimensional computer model. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jun;89(6):752–60. doi:10.1302/0301-620X.89B6.18515 PubMed PMID: 17613499.
14. van Kampen A, Huiske R. The three-dimensional tracking pattern of the human patella. *J Orthop Res*. 1990;8(3):372–82. doi:10.1002/JOR.1100080309 PubMed PMID: 2324856.
15. Nagamine R, Otani T, White SE, McCarthy DS, Whiteside LA. Patellar tracking measurement in the normal knee. *J Orthop Res*. 1995;13(1):115–22. doi:10.1002/JOR.1100130117 PubMed PMID: 7853092.
16. Nakagawa S, Kadoya Y, Kobayashi A, Tatsumi I, Nishida N, Yamano Y. Kinematics of the patella in deep flexion. Analysis with magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Jul 1;85(7):1238–42. doi:10.2106/00004623-200307000-00009 PubMed PMID: 12851348.
17. Powers CM, Witvrouw E, Davis IS, Crossley KM. Evidence-based framework for a pathomechanical model of patellofemoral pain: 2017 patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester, UK: part 3. *Br J Sports Med*. 2017 Dec 1;51(24):1713–23. doi:10.1136/BJSPORTS-2017-098717 PubMed PMID: 29109118.
18. Weiss K, Whatman C. Biomechanics Associated with Patellofemoral Pain and ACL Injuries in Sports. *Sports Med*. 2015 Sep 17;45(9):1325–37. doi:10.1007/S40279-015-0353-4 PubMed PMID: 26130304.
19. Liao TC, Yin L, Powers CM. The influence of isolated femur and tibia rotations on patella cartilage stress: a sensitivity analysis. *Clinical Biomechanics*. 2018 May 1;54:125–31. doi:10.1016/j.clinbiomech.2018.03.003 PubMed PMID: 29579721.
20. Ho KY, Hu HH, Colletti PM, Powers CM. Running-induced patellofemoral pain fluctuates with changes in patella water content. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(6):628–34. doi:10.1080/17461391.2013.862872 PubMed PMID: 24283889.

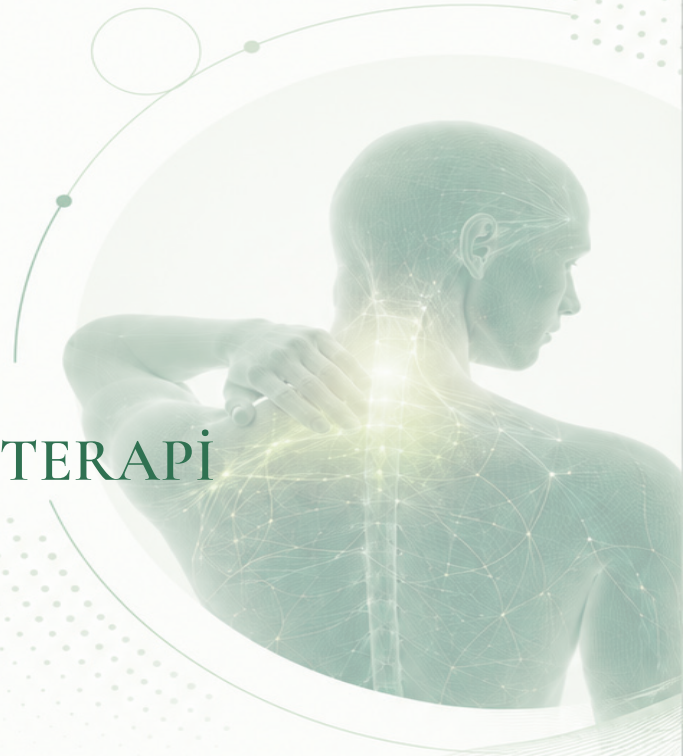
21. Farrokhi S, Keyak JH, Powers CM. Individuals with patellofemoral pain exhibit greater patellofemoral joint stress: A finite element analysis study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Mar;19(3):287–94. doi:10.1016/j.joca.2010.12.001 PubMed PMID: 21172445.
22. Fregly BJ, Banks SA, D'Lima DD, Colwell CW. Sensitivity of knee replacement contact calculations to kinematic measurement errors. *J Orthop Res*. 2008 Sep;26(9):1173–9. doi:10.1002/JOR.20548 PubMed PMID: 18383141.
23. Baldwin JL, House CK. Anatomic dimensions of the patella measured during total knee arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2005;20(2):250–7. doi:10.1016/j.arth.2004.09.027 PubMed PMID: 15902866.
24. Wibeg G. Roentgenographs and Anatomic Studies on the Femoropatellar Joint: With Special Reference to Chondromalacia Patellae. *Acta Orthop*. 1941 Jan 1;12(1–4):319–410. doi:10.3109/17453674108988818
25. Panni AS, Cerciello S, Maffulli N, Di Cesare M, Servien E, Neyret P. Patellar shape can be a predisposing factor in patellar instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Apr;19(4):663–70. doi:10.1007/S00167-010-1329-4 PubMed PMID: 21153544.
26. Neyret P, Robinson AHN, Le Coultre B, Lapra C, Chambat P. Patellar tendon length - The factor in patellar instability? *Knee*. 2002;9(1):3–6. doi:10.1016/S0968-0160(01)00136-3 PubMed PMID: 11830373.
27. Pal S, Besier TF, Beaupre GS, Fredericson M, Delp SL, Gold GE. Patellar maltracking is prevalent among patellofemoral pain subjects with patella alta: an upright, weightbearing MRI study. *J Orthop Res*. 2013 Mar;31(3):448–57. doi:10.1002/JOR.22256 PubMed PMID: 23165335.
28. Arendt EA, Askenberger M, Agel J, Tompkins MA. Risk of Redislocation After Primary Patellar Dislocation: A Clinical Prediction Model Based on Magnetic Resonance Imaging Variables. *Am J Sports Med*. 2018 Dec 1;46(14):3385–90. doi:10.1177/0363546518803936 PubMed PMID: 30398902.
29. Ambra LF, Hinckel BB, Arendt EA, Farr J, Gomoll AH. Anatomic Risk Factors for Focal Cartilage Lesions in the Patella and Trochlea: A Case-Control Study. *Am J Sports Med*. 2019 Aug 1;47(10):2444–53. doi:10.1177/0363546519859320 PubMed PMID: 31287712.
30. Stefanik JJ, Zhu Y, Zumwalt AC, Gross KD, Clancy M, Lynch JA, et al. Association between patella alta and the prevalence and worsening of structural features of patellofemoral joint osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1258–65. doi:10.1002/ACR.20214 PubMed PMID: 20506169.
31. van Middelkoop M, Bennell KL, Callaghan MJ, Collins NJ, Conaghan PG, Crossley KM, et al. International patellofemoral osteoarthritis consortium: Consensus statement on the diagnosis, burden, outcome measures, prognosis, risk factors and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr 1;47(5):666–75. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.09.009 PubMed PMID: 29056348.
32. Lewallen L, McIntosh A, Dahm D. First-Time Patellofemoral Dislocation: Risk Factors for Recurrent Instability. *J Knee Surg*. 2015 Aug 1;28(4):303–9. doi:10.1055/S-0034-1398373 PubMed PMID: 25633361.
33. Balcarek P, Oberthür S, Hopfensitz S, Frosch S, Walde TA, Wachowski MM, et al. Which patellae are likely to redislocate? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Sep 1;22(10):2308–14. doi:10.1007/S00167-013-2650-5 PubMed PMID: 24005331.
34. Steensen RN, Bentley JC, Trinh TQ, Backes JR, Wiltfong RE. The prevalence and combined prevalences of anatomic factors associated with recurrent patellar dislocation: a magnetic resonance imaging study. *Am J Sports Med*. 2015 Apr 4;43(4):921–7. doi:10.1177/0363546514563904 PubMed PMID: 25587185.
35. Ward SR, Terk MR, Powers CM. Patella alta: association with patellofemoral alignment and changes in contact area during weight-bearing. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(8):1749–55. doi:10.2106/JBJS.F.00508 PubMed PMID: 17671014.
36. Watson NA, Duchman KR, Grosland NM, Bollier MJ. Finite Element Analysis of Patella Alta: A Patellofemoral Instability Model. *Iowa Orthop J*. 2017;37:101. PubMed PMID: 28852343.
37. Ward SR, Powers CM. The influence of patella alta on patellofemoral joint stress during normal and fast walking. *Clinical Biomechanics*. 2004 Dec;19(10):1040–7. doi:10.1016/j.clinbiomech.2004.07.009 PubMed PMID: 15531054.
38. Luyckx T, Didden K, Vandenuecker H, Labey L, Innocenti B, Bellemans J. Is there a biomechanical explanation for anterior knee pain in patients with patella alta? Influence of patellar height on patellofemoral contact force, contact area and contact pressure. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 2009 Mar 1;91(3):344–50. doi:10.1302/0301-620X.91B3.21592/LETTERTOEDITOR PubMed PMID: 19258610.
39. Lenhart RL, Kaiser J, Smith CR, Thelen DG. Prediction and Validation of Load-Dependent Behavior of the Tibiofemoral and Patellofemoral Joints During Movement. *Ann Biomed Eng*. 2015 Nov 1;43(11):2675–85. doi:10.1007/S10439-015-1326-3 PubMed PMID: 25917122.
40. Steiner TM, Torga-Spak R, Teitge RA. Medial patellofemoral ligament reconstruction in patients with lateral patellar instability and trochlear dysplasia. *Am J Sports Med*. 2006 Aug;34(8):1254–61. doi:10.1177/0363546505285584 PubMed PMID: 16567459.
41. Nha KW, Papannagari R, Gill TJ, Van De Velde SK, Freiberg AA, Rubash HE, et al. In vivo patellar tracking: clinical motions and patellofemoral indices. *J Orthop Res*. 2008 Aug;26(8):1067–74. doi:10.1002/JOR.20554 PubMed PMID: 18327809.
42. Sheehan FT, Derasari A, Brindle TJ, Alter KE. Understanding patellofemoral pain with maltracking in the presence of joint laxity: complete 3D in vivo patellofemoral and tibiofemoral kinematics. *J Orthop Res*. 2009

- May;27(5):561–70. doi:10.1002/JOR.20783 PubMed PMID: 19009601.
43. Lin F, Wilson NA, Makhosous M, Press JM, Koh JL, Nuber GW, et al. In vivo patellar tracking induced by individual quadriceps components in individuals with patellofemoral pain. *J Biomech.* 2010 Jan 19;43(2):235–41. doi:10.1016/j.jbiomech.2009.08.043 PubMed PMID: 19878947.
 44. Fulkerson JP. Patellofemoral Pain Disorders: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994 Mar;2(2):124–32. doi:10.5435/00124635-199403000-00006 PubMed PMID: 10709000.
 45. Kujala UM, Osterman K, Kormanen M, Nelimarkka O, Hurme M, Taimela S. Patellofemoral relationships in recurrent patellar dislocation. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(5):788–92. doi:10.1302/0301-620X.71B5.2584248 PubMed PMID: 2584248.
 46. Hochreiter B, Hess S, Moser L, Hirschmann MT, Amsler F, Behrend H. Healthy knees have a highly variable patellofemoral alignment: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Feb 1;28(2):398–406. doi:10.1007/S00167-019-05587-Z PubMed PMID: 31256215.
 47. Keser S, Savranlar A, Bayar A, Ege A, Turhan E. Is there a relationship between anterior knee pain and femoral trochlear dysplasia? Assessment of lateral trochlear inclination by magnetic resonance imaging. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008 Oct;16(10):911–5. doi:10.1007/S00167-008-0571-5 PubMed PMID: 18553069.
 48. Biyani R, Elias JJ, Saranathan A, Feng H, Guseila LM, Morscher MA, et al. Anatomical factors influencing patellar tracking in the unstable patellofemoral joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Sep 1;22(10):2334–41. doi:10.1007/S00167-014-3195-Y PubMed PMID: 25063490.
 49. Macri EM, Stefanik JJ, Khan KK, Crossley KM. Is Tibiofemoral or Patellofemoral Alignment or Trochlear Morphology Associated With Patellofemoral Osteoarthritis? A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Oct 1;68(10):1453–70. doi:10.1002/ACR.22842 PubMed PMID: 26814979.
 50. Mofidi A, Veravalli K, Jinnah RH, Poehling GG. Association and impact of patellofemoral dysplasia on patellofemoral arthropathy and arthroplasty. *Knee.* 2014;21(2):509–13. doi:10.1016/j.knee.2013.09.009 PubMed PMID: 24417902.
 51. Smith BE, Selfe J, Thacker D, Hendrick P, Bateman M, Moffatt F, et al. Incidence and prevalence of patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 1;13(1):e0190892. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0190892 PubMed PMID: 29324820.
 52. Yılmaz B, Çiçek ED, Şirin E, Özdemir G, Karakuş Ö, Muratlı HH. A magnetic resonance imaging study of abnormalities of the patella and patellar tendon that predispose children to acute patellofemoral dislocation. *Clin Imaging.* 2017 Mar 1;42:83–7. doi:10.1016/j.clinimag.2016.11.010 PubMed PMID: 27894010.
 53. Kaiser P, Loth F, Attal R, Kummann M, Schuster P, Riechhelmann F, et al. Static patella tilt and axial engagement in knee extension are mainly influenced by knee torsion, the tibial tubercle-trochlear groove distance (TTTG), and trochlear dysplasia but not by femoral or tibial torsion. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Mar 1;28(3):952–9. doi:10.1007/S00167-019-05588-Y PubMed PMID: 31267191.
 54. Stefanik JJ, Zumwalt AC, Segal NA, Lynch JA, Powers CM. Association Between Measures of Patella Height, Morphologic Features of the Trochlea, and Patellofemoral Joint Alignment: The MOST Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(8):2641. doi:10.1007/S11999-013-2942-6 PubMed PMID: 23546847.
 55. Van Haver A, De Roo K, De Beule M, Labey L, De Baets P, Dejour D, et al. The effect of trochlear dysplasia on patellofemoral biomechanics: a cadaveric study with simulated trochlear deformities. *Am J Sports Med.* 2015 Jun 3;43(6):1354–61. doi:10.1177/0363546515572143 PubMed PMID: 25740833.
 56. Dejour D, Le Coultre B. Osteotomies in patellofemoral instabilities. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2007 Mar;15(1):39–46. doi:10.1097/JSA.0B013E31803035AE PubMed PMID: 17301701.
 57. Fitzpatrick CK, Steensen RN, Tumuluri A, Trinh T, Bentley J, Rullkoetter PJ. Computational analysis of factors contributing to patellar dislocation. *J Orthop Res.* 2016 Mar 1;34(3):444–53. doi:10.1002/JOR.23041 PubMed PMID: 26331373.
 58. Clouthier AL, Smith CR, Vignos MF, Thelen DG, Deluzio KJ, Rainbow MJ. The effect of articular geometry features identified using statistical shape modelling on knee biomechanics. *Med Eng Phys.* 2019 Apr 1;66:47–55. doi:10.1016/j.medengphys.2019.02.009 PubMed PMID: 30850334.
 59. Delgado-Martínez AD, Rodríguez-Merchán EC, Ballesteros R, Luna JD. Reproducibility of patellofemoral CT scan measurements. *Int Orthop.* 2000;24(1):5–8. doi:10.1007/S002640050002 PubMed PMID: 10774853.
 60. Walker C, Cassar-Pullicino VN, Vaisha R, McCall IW. The patello-femoral joint--a critical appraisal of its geometric assessment utilizing conventional axial radiography and computed arthro-tomography. *Br J Radiol.* 1993;66(789):755–61. doi:10.1259/0007-1285-66-789-755 PubMed PMID: 8220942.
 61. Nomura E, Inoue M, Kobayashi S. Generalized joint laxity and contralateral patellar hypermobility in unilateral recurrent patellar dislocators. *Arthroscopy.* 2006 Aug 1;22(8):861–5. doi:10.1016/j.arthro.2006.04.090 PubMed PMID: 16904584.
 62. Amis AA. Current concepts on anatomy and biomechanics of patellar stability. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2007 Jun;15(2):48–56. doi:10.1097/JSA.0B013E318053EB74 PubMed PMID: 17505317.
 63. Amis AA, Firer P, Mountney J, Senavongse W, Thomas NP. Anatomy and biomechanics of the medial patellofemoral ligament. *Knee.* 2003 Sep;10(3):215–20. doi:10.1016/S0968-0160(03)00006-1 PubMed PMID: 12893142.

64. Conlan T, Garth WP, Lemons JE. Evaluation of the medial soft-tissue restraints of the extensor mechanism of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(5):682–93. doi:10.2106/00004623-199305000-00007 PubMed PMID: 8501083.
65. Neri T, Parker DA, Beach A, Gensac C, Boyer B, Farizon F, et al. Medial patellofemoral ligament reconstruction with or without tibial tubercle transfer is an effective treatment for patellofemoral instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019 Mar 14;27(3):805–13. doi:10.1007/S00167-018-5102-4 PubMed PMID: 30167754.
66. Nomura E. Classification of lesions of the medial patello-femoral ligament in patellar dislocation. *Int Orthop.* 1999;23(5):260–3. doi:10.1007/S002640050366 PubMed PMID: 10653289.
67. Dejour H, Walch G, Nove-Josserand L, Guier C. Factors of patellar instability: an anatomic radiographic study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1994 Mar;2(1):19–26. doi:10.1007/BF01552649 PubMed PMID: 7584171.
68. Askenberger M, Janarv PM, Finnbogason T, Arendt EA. Morphology and Anatomic Patellar Instability Risk Factors in First-Time Traumatic Lateral Patellar Dislocations: A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study in Skeletally Immature Children. *Am J Sports Med.* 2017 Jan 1;45(1):50–8. doi:10.1177/0363546516663498 PubMed PMID: 27613760.
69. Elias JJ, Jones KC, Lalonde MK, Gabra JN, Rezvanifar SC, Cosgarea AJ. Allowing one quadrant of patellar lateral translation during medial patellofemoral ligament reconstruction successfully limits maltracking without overconstraining the patella. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Oct 1;26(10):2883–90. doi:10.1007/S00167-017-4799-9 PubMed PMID: 29128875.
70. Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C, Hurschler C, Wirth CJ. In vitro investigation of the effect of medial patellofemoral ligament reconstruction and medial tibial tuberosity transfer on lateral patellar stability. *Arthroscopy.* 2006 Mar;22(3):308–19. doi:10.1016/J.ARTHRO.2005.09.024 PubMed PMID: 16517316.
71. Stephen JM, Lumpaopong P, Dodds AL, Williams A, Amis AA. The effect of tibial tuberosity medialization and lateralization on patellofemoral joint kinematics, contact mechanics, and stability. *Am J Sports Med.* 2015 Jan 8;43(1):186–94. doi:10.1177/0363546514554553 PubMed PMID: 25367019.
72. Sakai N, Luo ZP, Rand JA, An KN. The influence of weakness in the vastus medialis oblique muscle on the patellofemoral joint: An in vitro biomechanical study. *Clinical Biomechanics.* 2000 Jun;15(5):335–9. doi:10.1016/S0268-0033(99)00089-3 PubMed PMID: 10758294.
73. Van Tiggelen D, Cowan S, Coorevits P, Duvinneaud N, Witvrouw E. Delayed vastus medialis obliquus to vastus lateralis onset timing contributes to the development of patellofemoral pain in previously healthy men: a prospective study. *Am J Sports Med.* 2009 Jun;37(6):1099–105. doi:10.1177/0363546508331135 PubMed PMID: 19282508.
74. Briani RV, De Oliveira Silva D, Pazzinatto MF, De Albuquerque CE, Ferrari D, Aragão FA, et al. Comparison of frequency and time domain electromyography parameters in women with patellofemoral pain. *Clinical Biomechanics.* 2015 Mar 1;30(3):302–7. doi:10.1016/j.clinbiomech.2014.12.014 PubMed PMID: 25583618.
75. Rathleff MS, Roos EM, Olesen JL, Rasmussen S, Arendt-Nielsen L. Lower mechanical pressure pain thresholds in female adolescents with patellofemoral pain syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(6):414–21. doi:10.2519/JOSPT.2013.4383 PubMed PMID: 23508216.
76. Liao TC, Keyak JH, Powers CM. Runners With Patellofemoral Pain Exhibit Greater Peak Patella Cartilage Stress Compared With Pain-Free Runners. *J Appl Biomech.* 2018 Aug 1;34(4):298–305. doi:10.1123/JAB.2017-0229 PubMed PMID: 29485362.
77. Collins NJ, Barton CJ, Van Middelkoop M, Callaghan MJ, Rathleff MS, Vicenzino BT, et al. 2018 Consensus statement on exercise therapy and physical interventions (orthoses, taping and manual therapy) to treat patellofemoral pain: recommendations from the 5th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Gold Coast, Australia, 2017. *Br J Sports Med.* 2018 Sep 1;52(18):1170–8. doi:10.1136/BJSPORTS-2018-099397 PubMed PMID: 29925502.
78. Oprey M, Koeter S, van Ooijen L, van Ark M, Boots F, Ilbrink S, et al. Dutch multidisciplinary guideline on anterior knee pain: Patellofemoral pain and patellar tendinopathy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2025 Feb 1;33(2):457–69. doi:10.1002/KSA.12367;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 39045713.
79. Neal BS, Lack SD, Bartholomew C, Morrissey D. Best practice guide for patellofemoral pain based on synthesis of a systematic review, the patient voice and expert clinical reasoning. *Br J Sports Med.* 2024 Dec 18;58(24):1486–95. doi:10.1136/BJSPORTS-2024-108110 PubMed PMID: 39401870.
80. Willy RW, Hoglund LT, Barton CJ, Bolgia LA, Scallizzi DA, Legerstedt DS, et al. Patellofemoral Pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019 Sep 1;49(9):CPG1–95. doi:10.2519/JOSPT.2019.0302 PubMed PMID: 31475628.
81. Eapen C, Nayak CD, Zulfequer CP. Effect of eccentric isotonic quadriceps muscle exercises on patellofemoral pain syndrome: an exploratory pilot study. *Asian J Sports Med.* 2011;2(4):227–34. doi:10.5812/ASJSM.34747 PubMed PMID: 22375243.
82. Raju A, Jayaraman K, Nuhmani S, Sebastian S, Khan M, Alghadir AH. Effects of hip abductor with external rotator strengthening versus proprioceptive training on pain and functions in patients with patellofemoral pain syndrome: A randomized controlled trial. *Medicine.* 2024 Feb 16;103(7):E37102. doi:10.1097/MD.00000000000037102 PubMed PMID: 38363950.
83. Halabi MH, Alturkistani BA, Abuhadi RH, Garout AN, Almuqbil FB, Alshehri MS. The Efficacy of Hip and Knee Muscles Strengthening Versus Knee Muscle Strengthening Alone in Managing Patellofemoral Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Musculoskele-*

- tal Care. 2025 Mar 1;23(1). doi:10.1002/MS.70059 PubMed PMID: 39934098.
84. Xie P, István B, Liang M. The Relationship between Patellofemoral Pain Syndrome and Hip Biomechanics: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jan 1;11(1). doi:10.3390/HEALTHCARE11010099 PubMed PMID: 36611559.
85. Nascimento LR, Teixeira-Salmela LF, Souza RB, Resende RA. Hip and knee strengthening is more effective than knee strengthening alone for reducing pain and improving activity in individuals with patellofemoral pain: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2018 Jan 1;48(1):19–31. doi:10.2519/JOSPT.2018.7365 PubMed PMID: 29034800.
86. Collins NJ, Barton CJ, Van Middelkoop M, Callaghan MJ, Rathleff MS, Vicenzino BT, et al. 2018 Consensus statement on exercise therapy and physical interventions (orthoses, taping and manual therapy) to treat patellofemoral pain: recommendations from the 5th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Gold Coast, Australia, 2017. *Br J Sports Med*. 2018 Sep 1;52(18):1170–8. doi:10.1136/BJSPORTS-2018-099397 PubMed PMID: 29925502.
87. Santos TRT, Oliveira BA, Ocarino JM, Holt KG, da Fonseca ST. Effectiveness of hip muscle strengthening in patellofemoral pain syndrome patients: a systematic review. *Braz J Phys Ther*. 2015 Jul 14;19(3):167–76. doi:10.1590/BJPT-RBF.2014.0089 PubMed PMID: 26039034.

BEL AĞRISINDA FİZYOTERAPİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



Ozan Bahadır TÜRKMEN¹

1. Lumbal Omurganın Anatomisi ve Biyomekaniği

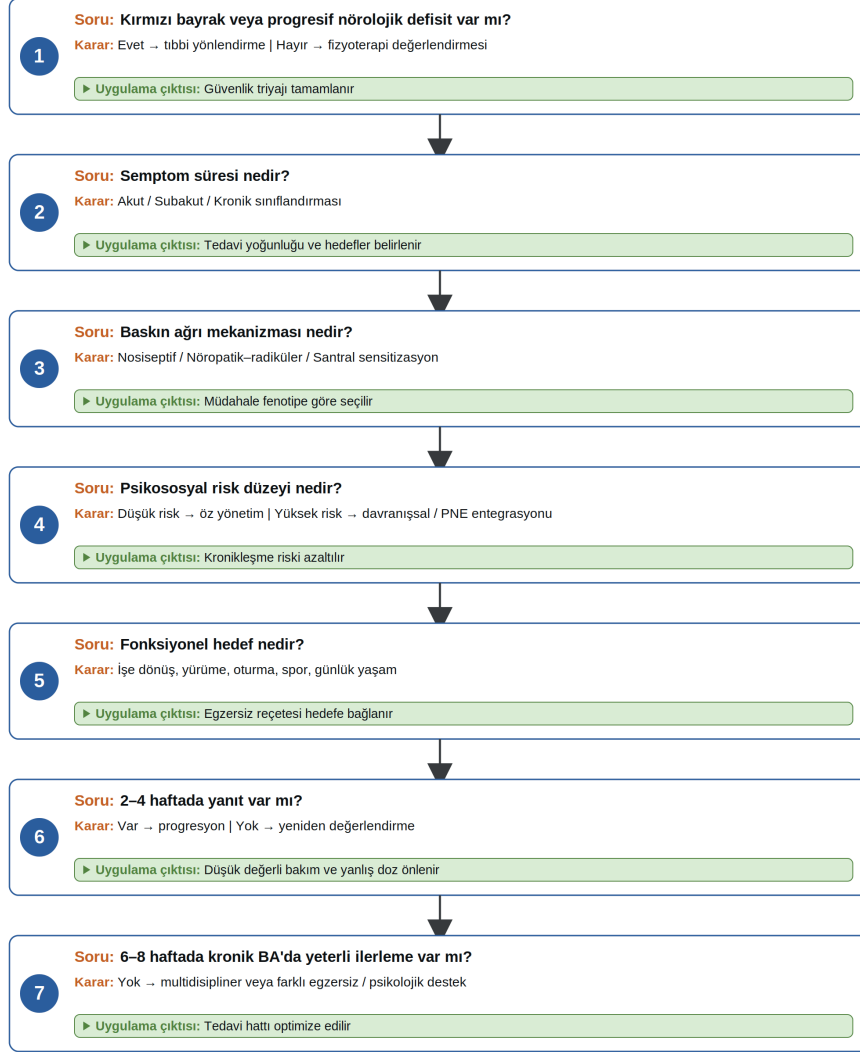
1.1. Lumbal Omurganın Anatomik ve Biyomekanik Çerçevesi

Kolumna vertebralis; başı, omuz kuşağını, üst ekstremitayı ve toraksı taşıyan, pelvis aracılığıyla gövde ağırlığını alt ekstremitelere ileten, üst üste dizilmiş 33 omurdan oluşan aksel bir sütundur. Bu omurların 7'si servikal, 12'si torakal ve 5'i lumbal bölgede yer alır ve hareketli eklemler aracılığıyla birbirine bağlanır; geri kalan dokuz omur ise kendi aralarında kaynaşarak sakrumu beş omurun, koksiksi ise dört omurun kaynaşmasıyla meydana getirir (1). Erişkinde omurga uzunluğu yaklaşık 72-75 cm olup bu uzunluğun dörtte biri

intervertebral disklerden oluşur; vertebra boyutları cinsiyete göre de farklılık gösterebilir. Omurganın başlıca görevleri omuriliği korumak, çok sayıda kasın tutunma yüzeyini sağlayarak postürü desteklemek ve gövdeden gelen yükü pelvis üzerinden alt ekstremitaya aktarmaktır. Bu işlevlerin güvenli biçimde yerine getirilebilmesi; statik yapıların (vertebralar, intervertebral diskler, ligamentler), dinamik yapıların (lumbal ve abdominal kas grupları) ve nöral kontrol sisteminin uyum içinde çalışmasına bağlıdır. Taşıdığı yük ve maruz kaldığı mekanik stres nedeniyle lumbal bölge, omurganın en kalın gövdeli ve biyomekanik açıdan en fazla talep gören segmentidir; bu nedenle bel bölgesi kas-iskelet sistemi patolojileri arasında ayrı bir öneme sahiptir (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediyüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortopedik Fizyoterapi AD, oturkmen@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1799-3286

Bel Ağrısında Kademeli Klinik Karar Verme Algoritması



Şekil 1. Bel ağrısında kademeli klinik karar verme algoritması

KAYNAKÇA

1. Neumann DA. Kinesiology of the musculoskeletal system: foundations for rehabilitation. 3rd ed. St. Louis: Elsevier; 2017.
2. Bogduk N. Clinical and radiological anatomy of the lumbar spine. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012.
3. Adams MA, Bogduk N, Burton K, ve ark. The biomechanics of back pain. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012.
4. White AA, Panjabi MM. Clinical biomechanics of the spine. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1990.
5. Shipton EA. Physical therapy approaches in the treatment of low back pain. Pain and Therapy. 2018;7(2): 127-137. doi:10.1007/s40122-018-0105-x
6. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, ve ark. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. The Lancet. 2018;391(10137): 2368-2383. doi:10.1016/S0140-6736(18)30489-6
7. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA. Rehabilitation for low back pain: a narrative review for managing pain and improving function in acute and chronic conditions. Pain and Therapy. 2020;9(1): 83-96. doi:10.1007/s40122-020-00149-5
8. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, ve ark. Chronic low back pain: a narrative review of recent international guidelines for diagnosis and conservative treatment. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(4): 1685. doi:10.3390/jcm12041685
9. George SZ, Fritz JM, Silfies SP, ve ark. Interventions for the management of acute and chronic low back pain: revision 2021. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 2021;51(11): CPG1-CPG60. doi:10.2519/jospt.2021.0304

10. Mescouto K, Olson RE, Hodges PW, ve ark. A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach? *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(13): 3270-3284. doi:10.1080/09638288.2020.1851783
11. Gardner T, Refshauge K, Smith L, ve ark. Physiotherapists' beliefs and attitudes influence clinical practice in chronic low back pain: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Journal of Physiotherapy*. 2017;63(3): 132-143. doi:10.1016/j.jphys.2017.05.017
12. Corp N, Mansell G, Styne S, ve ark. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: a systematic review of guidelines. *European Journal of Pain*. 2021;25(2): 275-295. doi:10.1002/ejp.1679
13. Kühn L, Lindert L, Kuper P, ve ark. Research designs and instruments to detect physiotherapy overuse of low-value care services in low back pain management: a scoping review. *BMC Health Services Research*. 2023;23: 193. doi:10.1186/s12913-023-09166-4
14. Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, ve ark. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 3: low back pain. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(7): 1063. doi:10.3390/jcm8071063
15. Baroncini A, Maffulli N, Schäfer L, ve ark. Physiotherapeutic and non-conventional approaches in patients with chronic low-back pain: a level I Bayesian network meta-analysis. *Scientific Reports*. 2024;14: 11546. doi:10.1038/s41598-024-62276-9
16. Chou R, Deyo R, Friedly J, ve ark. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(7): 493-505. doi:10.7326/M16-2459
17. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, ve ark. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;364: l689. doi:10.1136/bmj.l689
18. González-Gómez L, Moral-Munoz JA, Rosales-Tristancho A, ve ark. Exercise therapy versus manual therapy for the management of pain intensity, disability, and physical function in people with chronic low back pain: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *European Journal of Pain*. 2025;29(8): e70090. doi:10.1002/ejp.70090
19. Ho EKY, Chen L, Simic M, ve ark. Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376: e067718. doi:10.1136/bmj-2021-067718
20. Kent P, Haines T, O'Sullivan P, ve ark. Cognitive functional therapy with or without movement sensor biofeedback versus usual care for chronic, disabling low back pain (RESTORE): a randomised, controlled, three-arm, parallel group, phase 3, clinical trial. *The Lancet*. 2023;401(10391): 1866-1877. doi:10.1016/S0140-6736(23)00441-5
21. Sivertsson J, Sernert N, Åhlund K. Exercise-based tele-rehabilitation in chronic low back pain - a scoping review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25: 948. doi:10.1186/s12891-024-07952-7
22. Cui D, Janela D, Costa F, ve ark. Randomized-controlled trial assessing a digital care program versus conventional physiotherapy for chronic low back pain. *npj Digital Medicine*. 2023;6: 121. doi:10.1038/s41746-023-00870-3
23. Kapil D, Wang J, Olawade DB, ve ark. AI-assisted physiotherapy for patients with non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Applied Sciences*. 2025;15(3): 1532. doi:10.3390/app15031532
24. Baroncini A, Maffulli N, Manocchio N, ve ark. Active and passive physical therapy in patients with chronic low-back pain: a level I Bayesian network meta-analysis. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2025;26: 66. doi:10.1186/s10195-025-00885-4
25. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, ve ark. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(7): 514-530. doi:10.7326/M16-2367
26. Baroncini A, Maffulli N, Pilone M, ve ark. Prognostic factors in patients undergoing physiotherapy for chronic low back pain: a level I systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(22): 6864. doi:10.3390/jcm13226864
27. Tedeschi R, Giorgi F, Platano D, ve ark. Classifying low back pain through pain mechanisms: a scoping review for physiotherapy practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(2): 412. doi:10.3390/jcm14020412
28. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, ve ark. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: a randomized trial. *Pain*. 2007;131(1-2): 31-37. doi:10.1016/j.pain.2006.12.008
29. Bronfort G, Maiers MJ, Evans RL, ve ark. Supervised exercise, spinal manipulation, and home exercise for chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Spine Journal*. 2011;11(7): 585-598. doi:10.1016/j.spinee.2011.01.036
30. Ulger O, Demirel A, Oz M, ve ark. The effect of manual therapy and exercise in patients with chronic low back pain: double blind randomized controlled trial. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2017;30(6): 1303-1309. doi:10.3233/BMR-169673
31. de Oliveira Meirelles F, Oliveira Muniz Cunha JC, da Silva EB. Osteopathic manipulation treatment versus therapeutic exercises in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized, controlled and double-blind study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2020;33(3): 367-377. doi:10.3233/BMR-181294
32. Zhang Z, Zhang C, Li Y, ve ark. Lipid and metabolic alteration involvement in physiotherapy for chronic nonspecific low back pain. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21: 125. doi:10.1186/s12944-022-01744-5

AĞRININ NÖROİMMÜN DÜZENLENMESİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ: MOLEKÜLER MEKANİZMALARDAN KLİNİK UYGULAMALARA



Said ALTİKAT¹

1. Ağrının Nöroimmün Temelleri

1.1. Giriş

Ağrı, organizmayı doku hasarına karşı koruyan temel biyolojik savunma mekanizmalarından biridir. Günümüzde ağrı biyokimyasında, nosiseptif sinyallerin iletiminden ibaret olmayıp sinir sistemi ile immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşimleri, inflamatuvar cevabı, glial aktivasyonu ve hücreler arası sinyal ağlarını kapsayan karmaşık bir nöroimmün süreç olarak kabul edilmektedir (1).

Doku hasarı, enfeksiyon veya metabolik stres sonrasında açığa çıkan hasarla ilişkili moleküler

örüntüler (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP'ler) ve patojen ilişkili moleküler örüntüler (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP'lar), doğuştan gelen immün sistemi aktive ederek inflamasyonu başlatır. Makrofajlar, mast hücreleri ve nötrofillerden salınan TNF- α , IL-1 β , IL-6, prostaglandinler ve bradikinin gibi mediyatörler, periferik nosiseptörlerin uyarılma eşliğini düşürerek periferik sensitizasyona neden olur. (2)

Nosiseptörler inflamatuvar mediyatörlerin yalnızca hedefi değil, aynı zamanda nöroimmün cevabın aktif düzenleyicileridir. Primer afferent sinir uçlarından salınan Substance P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve mast hücre degranülas-

¹ Prof. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Biyokimya AD, sayit.altikat@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5763-3787

nöroimmün süreçlerin de hedeflenmesi önem taşımaktadır.

10. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Günümüzde ağrının yalnızca nosiseptif iletimin sonucu olmadığı; immün sistem ile sinir sistemi arasındaki dinamik etkileşimler tarafından şekillenen karmaşık bir biyolojik süreç olduğu kabul edilmektedir. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi proinflatuvar sitokinler periferik nosiseptör duyarlılığını artırmakta, glial hücreleri aktive etmekte, NMDA reseptör fonksiyonunu güçlendirmekte ve merkezi sensitizasyonu desteklemektedir. Buna karşılık IL-10, TGF- β , IL-4 ve IL-13 gibi antiinflatuvar sitokinler inflamasyonun çözülmesini sağlayarak ağrının fizyolojik kontrolüne katkıda bulunmaktadır. (1,55)

Deneysel ve klinik çalışmalar, kronik ağrının sitokinler, glial hücreler ve hücre içi sinyal yollarının oluşturduğu bütünleşik bir nöroimmün ağın ürünü olduğunu göstermektedir. NF- κ B, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt ve CREB yollarının ortak aktivasyonu inflamatuvar gen ekspresyonunu artırarak periferik ve santral sensitizasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur. Bu mekanizmaların aydınlatılması, kronik ağrının biyolojisinin anlaşılmasının yanı sıra yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine de imkan sağlamaktadır. (8,63)

Biyolojik ajanlar, JAK inhibitörleri ve diğer immünomodülatör tedavilerin klinik başarısı, sitokin odaklı yaklaşımların translasyonel önemini ortaya koymuştur. Bununla birlikte kronik ağrının heterojen yapısı nedeniyle tek bir sitokinin hedeflenmesi her hastada yeterli klinik cevabı sağlamamaktadır. Gelecekte çoklu sitokin ağlarını, glia-nöron etkileşimini ve bireysel immün cevap farklılıklarını birlikte değerlendiren bütüncül yaklaşımların daha etkili sonuçlar sağlayacağı öngörülmektedir. (72,81)

Tek hücreli transkriptomik, uzaysal omik teknolojileri, proteomik, metabolomik ve yapay zekâ

destekli biyobelirteç analizleri kronik ağrının moleküler alt tiplerinin tanımlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu gelişmeler, kişiselleştirilmiş ağrı tedavisinin geliştirilmesi ve yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır.

Sonuç olarak sitokinler, ağrı biyolojisinde yalnızca inflamasyonun belirteçleri değil; periferik ve santral sinir sisteminin fonksiyonlarını düzenleyen temel nöroimmün mediyatörlerdir. Bu mekanizmaların bütüncül biçimde anlaşılması hem temel bilim araştırmalarına hem de kronik ağrının önlenmesi ve tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. 2016;354(6312):572–577.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267–284.
3. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and pain. *Nat Neurosci*. 2012;15(8):1063–1073.
4. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27–37.
5. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal chloride gradients underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017–1021.
6. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361–1368.
7. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*. 2010;126(1):56–68.
8. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):217–231.
9. Kruger L, Light AR, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. PMID: 21882466.
10. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8–27.
11. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878–888

12. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162–1172.
13. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008;28(4):477–487.
14. Croy BA. Reproductive immunology issue 2: cellular and molecular biology. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):503–505.
15. Tang W, Li X, Liu H, Xu C, Deng S. The role of macrophages in chronic pain. *Cytokine*. 2025;185:156813.
16. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311–328.
17. Wangzhou A, McIlvried LA, Paige C, et al. Pharmacological target-focused transcriptomic analysis of native dorsal root ganglion neurons. *Pain*. 2021;162(5):1499–1511.
18. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214:149–160.
19. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:745–756.
20. Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:482–493.
21. Sommer C, Kress M. Recent findings on how pro-inflammatory cytokines cause pain. *Neurosci Lett*. 2004;361:184–187.
22. Schäfers M, Sorkin LS. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett*. 2008;437:188–193.
23. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain. *J Neuroinflammation*. 2010;7:27.
24. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 pathway. *Sci Signal*. 2010;3:cm1.
25. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60:57–64.
26. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:629–640.
27. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-1013.
28. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine. *Nat Immunol*. 2015;16:448–457.
29. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:533–548.
30. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:556–567.
31. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 signaling: the yin and the yang. *Trends Immunol*. 2017;38:310–322.
32. Amadesi S, Cottrell GS, Divino L, et al. Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase C ϵ and A-dependent mechanisms in rats and mice. *J Physiol*. 2006;575(Pt 2):555–571.
33. Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21(2):223–244.
34. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.
35. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*. 2017;168(1-2):37–57.
36. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the microglial signaling pathways: new insights in the modulation of neuropathic pain. *Curr Med Chem*. 2016;23(26):2908–2928.
37. Arthur JSC, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(9):679–692.
38. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2011;75(1):50–83.
39. Singh J, Thapliyal S, Kumar A, Paul P, Kumar N, Bisht M, Naithani M, Rao S, Handu SS. Dimethyl Fumarate Ameliorates Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Rats. *Cureus*. 2022 Sep 6;14(9):e28818.
40. Ji RR, Gereau RW IV, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):135–148.
41. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of JAK-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374–384.
42. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–546.
43. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405.
44. Xu Q, Fitzsimmons B, Steinauer J, et al. Spinal phosphoinositide 3-kinase-Akt-mTOR signaling contributes to chronic pain. *J Neurosci*. 2011;31(6):2113–2124.
45. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:507–538.
46. Price TJ, Inyang KE. Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:409–434.
47. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(2):133–146.
48. Miyoshi K, Obata K, Kondo T, et al. Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in neuropathic pain. *J Neurosci*. 2008;28(48):12775–12787.
49. Lees JG, Fivelman B, Duffy SS, Makker P, Perera CJ, Molelem-Taylor G. Cytokines in neuropathic pain and associated depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2015;30:51–66.
50. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20190418.
51. Milligan ED, Penzkover KR, Soderquist RG, Mahoney MJ. Spinal interleukin-10 therapy to treat peripheral neuropathic pain. *Neuromolecular Med*. 2012;14(2):124–136.
52. Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:51–82.
53. Echeverry S, Shi XQ, Rivest S, Zhang J. Peripheral nerve injury alters blood-spinal cord barrier permeability and TGF- β signaling in neuropathic pain. *J Neurosci*. 2011;31(30):10819–10828.
54. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–282.

55. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, Serhan CN, Ji RR. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain. *Neuron*. 2018;100(6):1292–1311.
56. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2013;29:355–384.
57. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol*. 2016;594(15):4151–4169.
58. Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):461–471.
59. Goodwin G, McMahon SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(5):263–274. doi:10.1038/s41583-021-00444-w
60. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):19–34.
61. Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2014;37(3):146–158.
62. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405–496.
63. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–S15.
64. Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:247–263.
65. Santello M, Toni N, Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2019;22(2):154–166.
66. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
67. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002;35(4):605–623.
68. Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev*. 2009;89(1):121–145.
69. Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(3):138–152.
70. Domingues HS, Portugal CC, Socodato R, Relvas JB. Oligodendrocyte, astrocyte and microglia crosstalk in myelin development, damage and repair. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:71.
71. Tsuda M. Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: molecular and cellular mechanisms. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(12):1959–1968.
73. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219.
74. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685–695.
75. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296–1313.
76. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547–1555.
77. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:245.
78. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome—up-to-date. *Pain Rep*. 2017;2(6):e624.
79. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–1636.
80. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–558.
81. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082–2097.

AĞRIDA MERKEZİ VE PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ BİYOKİMYASI



Said ALTİKAT¹

1. Ağrının Nörobiyolojik Temelleri

1.1. GİRİŞ

Ağrı, organizmanın doku bütünlüğünü korumaya yönelik oluşturulmuş en önemli biyolojik savunma mekanizmalarından biridir. Ağrı mekanizması; zararlı uyaranlardan kaçınmayı sağlayarak yaşamın sürdürülmesine katkıda bulunan adaptif bir uyarı sistemi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte günümüzde ağrının yalnızca periferik dokulardan kaynaklanan pasif bir duyuşsal olay olmadığı; aksine periferik sinir sistemi, omurilik, beyin sapı, talamus, limbik sistem ve serebral korteks arasında gerçekleşen karmaşık nörobiyokimyasal süreçlerin ürünü olduğu bilinmektedir (1,2,3).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP), 2020 yılında ağrıyı “*gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili ya da bu hasarla ilişkili olana benzeyen hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim*” olarak tanımlamıştır (1). Bu tanım, ağrının yalnızca no-siseptif sinyallerin beyne ulaşmasıyla oluşmadığını; bilişsel, emosyonel ve deneyimsel bileşenleri de içeren çok boyutlu bir biyolojik süreç olduğunu vurgulamaktadır. Dolayısıyla aynı periferik uyarı, bireyin genetik yapısı, önceki deneyimleri, psikososyal durumu ve santral sinir sistemindeki plastisite mekanizmalarına bağlı olarak farklı şiddette algılanabilir (2,4).

Ağrı ile sıklıkla karıştırılan *nosisepsiyon*, fizyolojik ve kavramsal olarak farklı bir olgudur. Nosi-

¹ Prof. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Biyokimya AD, sayit.altikat@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5763-3787

tem ve serebral kortekse uzanan çok katmanlı bir nörobiyolojik ağ içinde oluşan; sinir, immün ve endokrin sistemlerin karşılıklı etkileşimiyle şekillenen dinamik bir biyolojik süreç olarak kabul edilmektedir (1,2,5,82).

Periferik düzeyde nosiseptörler, yalnızca zararlı uyaranları algılayan yapılar değil; iyon kanalları, G proteinine kenetli reseptörler, tirozin kinaz reseptörleri, nöropeptidler ve ikinci haberci sistemler aracılığıyla çevresel değişiklikleri algılayan aktif biyokimyasal sensörlerdir. TRP kanalları, ASIC ailesi, PIEZO proteinleri, purinerjik reseptörler ve voltaj kapılı sodyum kanalları ağrı transdüksiyonunun temelini oluştururken, inflamatuvar mediatörlerin oluşturduğu periferik sensitizasyon bu sistemlerin duyarlılığını belirgin şekilde artırmaktadır (17,21,27,102).

Santral sinir sisteminde ise glutamaterjik sinaptik plastisite, NMDA reseptör aktivasyonu, glial hücre cevabı, nöroinflamasyon ve epigenetik düzenlemeler merkezi sensitizasyonun gelişmesini ve kronik ağrının sürdürülmesini sağlar. Böylece ağrı, başlangıçtaki periferik uyaran ortadan kalksa dahi kendi biyolojik sürekliliğini kazana-bilen öğrenilmiş bir patolojik duruma dönüşebilir (7,13,94,103).

Ağrı modülasyonunda supraspinal merkezlerden kaynaklanan serotonerjik, noradrenerjik ve endojen opioid aracılı inen inhibitör sistemler fizyolojik kontrolün temelini oluştururken; dopaminerjik mekanizmalar, oksitosin, vazopressin ile plasebo-nocebo etkileri ağrının emosyonel ve bilişsel yönlerini belirgin biçimde etkiler (68,81,85,104).

Son yıllarda nöroimmünoloji alanındaki gelişmeler, mikrogliya, astrositler ve periferik immün hücrelerin oluşturduğu sitokin-kemokin ağrının hem periferik hem de merkezi sensitizasyonda belirleyici olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kronik ağrı yalnızca nörolojik değil, aynı zamanda nöroimmün bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (4,68,70).

Ağrı biyokimyasındaki ilerlemeler, COX enzimleri ve opioid reseptörlerinin ötesinde TRP ve ASIC kanalları, PIEZO proteinleri, Nav1.7, CGRP sistemi, nörotrofinler, glial hücreler, sitokinler ve epigenetik düzenleyiciler gibi çok sayıda yeni tedavi hedefini ortaya çıkarmıştır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve tek hücre dizileme teknolojilerindeki gelişmeler, gelecekte bireysel moleküler ağrı profiline dayalı hassas tıp uygulamalarının geliştirilmesini mümkün kılacaktır (90,105,106).

Sonuç olarak ağrı; sinir sistemi, immün sistem ve bilişsel süreçlerin etkileşimiyle ortaya çıkan çok boyutlu bir biyolojik olaydır. Bu moleküler ağrının ayrıntılı olarak anlaşılması, kronik ağrının patofizyolojisinin açıklanmasının yanı sıra daha etkili, güvenli ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından temel önem taşımaktadır. Gelecekte ağrı araştırmalarının, iyon kanalları, nöroimmün etkileşimler, sinaptik plastisite ve bireysel moleküler farklılıkları bütüncül olarak değerlendiren yaklaşımlar doğrultusunda ilerlemesi beklenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267–284.
3. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—Noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353–364.
4. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55(3):377–391.
5. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203–210.
6. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–3787.
7. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(1):55–68.
8. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
9. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760–3772.

10. Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci*. 2015;18(1):145–153.
11. Sharma N, Flaherty K, Lezgiyeva K, et al. The emergence of transcriptional identity in somatosensory neurons. *Nature*. 2020 Jan;577(7790):392–398. doi: 10.1038/s41586-019-1900-1.
12. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. Principles of Neural Science. 6th ed. McGraw-Hill; 2021.
13. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):787–802.
14. Renthal W, Tochitsky I, Yang L, et al. Transcriptional Reprogramming of Distinct Peripheral Sensory Neuron Subtypes after Axonal Injury. *Neuron*. 2020;108(1):128–144.e9.
15. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248–1257.
16. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*. 2007;55(3):365–376.
17. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389:816–24.
18. Chinreddy SR, Mashozhera NT, Rashrash B, et al. Unraveling TRPV1's Role in Cancer: Expression, Modulation, and Therapeutic Opportunities with Capsaicin. *Molecules*. 2024;29(19):4729.
19. Cao E, Liao M, Cheng Y, Julius D. TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature*. 2013;504:113–18.
20. Szallasi A, Sheta M. Targeting TRPV1 for pain relief: limits, losers and laurels. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:1351–1369.
21. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124(6):1269–82.
22. Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ, Marr F, Schultz PG, Cravatt BF, et al. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature*. 2007;445(7127):541–5.
23. Trevisani M, Siemens J, Materazzi S, et al. 4-hydroxy-nonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(33):13519–24.
24. Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci*. 2008;28(10):2485–94.
25. Bessac BF, Jordt SE. Sensory detection and responses to toxic gases: mechanisms, health effects, and countermeasures. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(3):269–77.
26. Bandell M, Macpherson LJ, Patapoutian A. From chills to chills: mechanisms for thermosensation and chemesthesis through TRP channels. *Neuron*. 2007;55(3):371–83.
27. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416(6876):52–8.
28. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Anderson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002;108(5):705–15.
29. Ongun S, Sarkisian A, McKemy DD. Selective cold pain inhibition by targeted block of TRPM8-expressing neurons with quaternary lidocaine derivative QX-314. *Commun Biol*. 2018(5)31:1:53.
30. Rohacs T, Lopes CM, Michailidis I, Logothetis DE. PI(4,5)P2 regulates TRPM8 channels through multiple binding sites. *J Neurosci*. 2005;25(37):8289–97.
31. Knowlton WM, Bifolck-Fisher A, Bautista DM, McKemy DD. TRPM8, but not TRPA1, is required for cold sensation in mice. *Nat Neurosci*. 2010;13(9):1125–31.
32. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. TRP ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:135–61.
33. Liu B, Fan L, Balakrishna S, Sui A, Morris JB, Jordt SE. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain*. 2013;154(10):2169–2177.
34. Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol*. 2012;590(11):2577–89.
35. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444(7121):894–8.
36. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):49–62.
37. Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*. 1996;379(6562):257–62.
38. Priest BT. Future potential and status of voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of pain. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009;12(5):682–91.
39. Maingret F, Coste B, Padilla F, et al. Inflammatory mediators increase Nav1.9 current and excitability in nociceptors through a coincident detection mechanism. *J Gen Physiol*. 2008;131(3):211–225.
40. Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav1.8 and Nav1.9 knockout mice. *Behav Brain Res*. 2010;208(1):149–157.
41. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):582–94.
42. Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci*. 2006;29(10):578–86.
43. Waldmann R, Champigny G, Lingueglia E, De Weille JR, Heurteaux C, Lazdunski M. H(+) -gated cation channels. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;868:67–76.
44. Mamet J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels. *J Neurosci*. 2002;22(24):10662–10670.
45. Sluka KA, Gregory NS. The dichotomized role for acid sensing ion channels in musculoskeletal pain and inflammation. *Neuropharmacology*. 2015 Jul;94:58–63.

46. Deval E, Noël J, Gasull X, Delaunay A, Alloui A, Friend V, et al. Acid-sensing ion channels in postoperative and inflammatory pain. *Pain*. 2011;152(9):1998–2007.
47. Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, Minami M, Hey J, Wei WL, et al. Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):429–34.
48. Kellenberger S, Schild L. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Acid-sensing ion channel family nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2015;67(1):1–32.
49. Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*. 2018;554(7693):481–486.
50. Lin YC, Guo YR, Miyagi A, Levring J, MacKinnon R, Scheuring S. Force-induced conformational changes in PIEZO1. *Nature*. 2019;573(7773):230–234.
51. Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction—the function and regulation of Piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*. 2017;42:57–71.
52. Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(11):886–903.
53. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765–9.
54. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmöll R, Woolf CJ. PKA and PKC phosphorylation of TRPV1 in pain sensitization. *Neuron*. 2002;36(1):57–68.
55. Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol*. 2004;61(1):3–12.
56. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:325–47.
57. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361–8.
58. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1–32.
59. Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(6):555–76.
60. Chang CT, Jiang BY, Chen CC. Ion Channels Involved in Substance P-Mediated Nociception and Antinociception. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 30;20(7):1596.
61. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099–142.
62. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(8–9):647–53.
63. Caviedes-Bucheli J, Ulate E, Munoz HR, Ríos-Orsorio N. The Role of Neuropeptide Y in Dental Pulp: Balancing Neurogenic Inflammation and Pain Modulation. *Int Endod J*. 2026;(6)5. ahead of print.
64. Mantyh PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 11:6–10.
65. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622.
66. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
67. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*. 2010;126(1):56–68.
68. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal chloride gradients underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017–21.
69. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*. 2009;87(2):81–97.
70. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nestler EJ, Zachariou V, Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends Neurosci*. 2015;38(4):237–46.
71. Li Y, Wu P, Wen Q. Effect of mitochondrial dysfunction on neuropathic pain. *Biomed Pharmacother*. 2025;193:118760.
72. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(12):823–36.
73. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(1):2–31.
74. Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev*. 2012;92(1):193–235.
75. He L, Ma S, Ding Z, et al. Inhibition of NFAT5-dependent astrocyte swelling alleviates neuropathic pain. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11:e2302916.
76. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):502–11.
77. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. *Pain*. 2000;79(2–3):157–76.
78. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(2):195–204.
79. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:261–84.
80. Craig AD. How do you feel? Interoception. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):655–66.
81. Fields HL. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(7):565–75.
82. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–15.
83. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in “small” glia. *Trends Neurosci*. 2005;28(2):101–7.
84. Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. NaV channels in pain. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):329–41.
85. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355–474.
86. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in pain. *Eur J Pharmacol*. 2011;668(1–2):S43–S51.
87. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53–83.
88. McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron*. 2009;64(1):46–54.

89. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1258–1266.
90. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173.
91. Zhuang ZY, Kawasaki Y, Tan PH, et al. Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):642–51.
92. Li J, Wei Y, Zhou J, et al. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn. *J Neuroinflammation*. 2022;5(27):19(1):123.
93. Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. Tripartite synapses: roles for astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior. *Neuropharmacology*. 2009 57(4):343–6.
94. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):217–31.
95. Bai G, Ren K, Dubner R. Epigenetic regulation of persistent pain. *Transl Res*. 2015;165(2):177–99.
96. Bai G, Wei D, Zou S, Ren K, Dubner R. Inhibition of histone deacetylases reduces inflammatory and neuropathic pain. *Pain*. 2010;149(1):90–100.
97. Sakai A, Suzuki H. Emerging roles of microRNAs in chronic pain. *Neurochem Int*. 2014;77:58–67.
98. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S49–64.
99. Gwak YS, Kang J, Unabia GC, Hulsebosch CE. Spatial and temporal activation of spinal glial cells: role of gliopathy in central neuropathic pain following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol*. 2012;34(2):362–72.
100. Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Sep;74(18):3275–3291.
101. Salvemini D, Doyle TM, Cuzzocrea S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2006;34(Pt 5):965–970.
102. Deval E, Lingueglia E. Acid-sensing ion channels and nociception in the peripheral and central nervous systems. *Neuropharmacology*. 2015;94:49–57.
103. Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(3):138–152.
104. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463–484.
105. Colloca L, Miller FG. The placebo effect and its implications for clinical practice. *Psychosom Med*. 2011;73(7):598–603.
106. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7754–7762.