

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT AÇLIĞA MARUZ BIRAKILAN YETİŞKİN ERKEK
SIÇANLARDA KEMOTERAPÖTİK AJANLA OLUŞTURULAN
NÖROPATİK AĞRININ DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE
HAFIZAYA ETKİSİ**

**Hazırlayan
Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)**

**Danışman
Prof. Dr. Asuman Gölgeli**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül-2013
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT AÇLIĞA MARUZ BIRAKILAN YETİŞKİN ERKEK
SIÇANLARDA KEMOTERAPÖTİK AJANLA OLUŞTURULAN
NÖROPATİK AĞRININ DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE
HAFIZAYA ETKİSİ**

**Hazırlayan
Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)**

**Danışman
Prof. Dr. Asuman Gölgeli**

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından TSY-12-3808 nolu proje ile desteklenmiştir.

**Eylül-2013
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Akut A lı a Maruz Bırakılan Yetişkin Erkek Sıçanlarda Kemoterapötik Ajanla Oluşturulan Nöropatik Ağrının Davranış, Öğrenme Ve Hafızaya Etkisi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)

**Danışman**

Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

**Anabilim Dalı Başkanı**

Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ danışmanlığında **Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)** tarafından hazırlanan “**Akut Açlığa Maruz Bırakılan Yetişkin Erkek Sıçanlarda Kemoterapötik Ajanla Oluşturulan Nöropatik Ağrının Davranış, Öğrenme Ve Hafızaya Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

..../././ 2013

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. Asuman Gölgele



Üye : Prof. Dr. Jami Aydoğan



Üye : Prof. Dr. Gülen Güler



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana her türlü desteği veren ve çalışmalarımı yönlendiren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Asuman Gölgeli'ye,

Deneylerim konusunda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Cem Süer ve diğer bölüm hocalarıma, Zeynep Soyer'e, Soner Bitiktaş'a,

Tez süresince birlikte çalışma imkanı bulduğum arkadaşlarım Sümeyra Çelik, Ayşe Karataş ve Kamile Sönmez'e,

Her konuda yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

**AKUT AÇLIĞA MARUZ BIRAKILAN YETİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA
KEMOTERAPÖTİK AJANLA OLUŞTURULAN NÖROPATİK AĞRININ DAVRANIŞ,
ÖĞRENME VE HAFIZAYA ETKİSİ**

Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2013
Danışman: Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

ÖZET

Bu çalışmada kemoterapötik ajan (vincristine) verilerek nöropatik ağrı oluşturulan ve 3 gün aç bırakılan erkek sıçanların; Açık alan, sıcak tabaka (hot plate), von Frey, kuyruk çekme (tail flick) ve Moris su tankı uygulamaları yapılarak, davranış parametreleri, ağrı eşiği, öğrenme ve hafıza performansları değerlendirilmiştir. Deneylerde 40 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Kontrol, açlık, ağrı, açlık+ağrı olmak üzere dört grup oluşturuldu. Kemoterapötik ajan 50µg/kg (vincristin) 10 gün boyunca intraperitoneal olarak ağrı (10 adet) ve ağrı+açlık (10 adet) grubuna uygulandı. Açlık grubu testlerden önce 3 gün aç bırakıldı. Açık alan test düzeneğinde deney hayvanlarının lokomotor aktiviteleri olarak çizgi geçme sayısı, etrafı keşif davranışı olarak arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı, otonom fonksiyonları ise donma, kaşınma ve defekasyon sayısı olarak değerlendirildi. Sıcak plaka testinde sıçanlar 52 C'deki cihazın plakasına bırakılıp ayaklarını yalamaları veya zıplamaları için geçen süre bulundu. Kuyruk çekme cihazında kuyruk çekme süresine bakıldı. Von Frey testi kontrol ve açlık grubuna 9. günde, ağrı ve ağrı+açlık grubuna 9., 12., 30.günlerde uygulandı. Mekanik uyarana verdikleri cevaplar karşılaştırıldı. Sıçanlar moris su tankına 4 gün 4 defa farklı kadranslardan suya atıldı. Platforma çıkma sürelerine, yüzme hızlarına, kat ettikleri mesafeye bakılarak uzamsal öğrenmeleri değerlendirildi. 5. gün çıktıkları platform kaldırılarak platformun bulunduğu kadranda gezme sürelerine bakılarak hafızaları değerlendirildi. Uygulanan strese (açlık ve ağrı) hormonal yanıtın bir ölçüsü olarak serum kortizol ve glikoz düzeyleri davranış deneyleri öncesi değerleri ile karşılaştırıldı. Deney gruplarında lokomotor aktivite azalmış, anksiyete artmış, ağrı eşiği değişmemiş, mekanik allodini gelişmiş, öğrenme ve hafıza performansı bozulmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmanın verilerine göre açlık ve ağrı stres oluşturarak lokomotor aktivitelerde değişikliğe yol açarken uzamsal öğrenmeyi ve hafızayı etkileyen yapılarda herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Anahtar kelimeler: Açlık, sıçan, nöropatik ağrı, hafıza ve davranış, kemoterapötik ajan.

**THE EFFECT OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENT-INDUCED NEUROPATHIC
PAIN ON BEHAVIOUR, LEARNING AND MEMORY IN ADULT MALE RATS THAT
WERE EXPOSED TO ACUTE FASTING**

Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)

**Erciyes University, Institute of Health Sciences
Department of Physiology
Master of Science Dissertation, September 2013
Supervisor: Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ**

ABSTRACT

In the present study, behaviour, learning and memory were investigated in male rats after making neuropathic pain with administering chemotherapeutic agent (vincristine) and 3-day fasting by using open field area, hot plate, von Frey, tail flick, moris water maze applications. Forty Wistar Albino male rats were used in the experiments. Four groups composed of control, fasting, pain, fasting+pain. 50µg/kg (vincristine) chemotherapeutic agent was administered to pain group (n=10) and fasting+pain group (n=10) intraperitoneally for 10 days. Fasting groups were resisted to take the food for 3 days, before tests. Number of cross section area as locomotor activity, number of rearing as exploration behaviour and freezing, itching and number of defecations as autonomous functions were evaluated. Rats were placed to a 52°C hot plate and duration for rats licking their feet and jumping was determined. Duration of tail flicking was measured in the tail flick device. Von Frey test was performed to control group and fasting group on the 9th day and to pain group and fasting+pain group on the 9th, 12th, 30th days. Responses given to mechanical stimulant were compared. Rats were thrown to moris water maze for 4 different quadrant everyday during 4 days and were observed duration to platform, speed of swimming, distance moved, so that spatial learning of the rats was evaluated.

On the fifth day, platform was removed and rats were observed in terms of locomotion on the quadrant where platform was placed. Memory of the rats was evaluated. Serum cortisone and glucose levels as a measure of hormonal response to stress (fasting and pain) were compared with pre-behaviour experiments levels. Locomotor activity in experiment groups reduced, anxiety increased, threshold of pain did not change, mechanical allodini developed, learning and memory performance did not deteriorate with fasting and neuropathic pain developed.

Consequently, fasting and pain by generating stress resulted in changes in locomotor activities while they did not lead to changes in spatial learning and memory.

Key words: Fasting, rat, neuropathic pain, memory and behaviour, chemotherapeutic agent

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
 1.GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.AĞRI	3
2.1.1.Ağrı Sınıflandırması	3
2.1.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflandırması	4
2.1.1.2. Süresine Göre Ağrı.....	4
2.1.1.3.Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması.....	4
2.1.1.4.Mekanizmalarına Göre Ağrı	6
2.1.2.Ağrı Nöroanatofizyolojisi	6
2.1.2.1. Ağrı Mekanizmaları	6
2.1.2.2.Antinosiseptif İnici Yollar.....	8
2.1.2.3.Ağrı Kontrolü.....	9
2.1.3.Deney Hayvanlarında Ağrı Modellerinin Oluşturulması	10
2.1.3.1. Ağrılı uyaranlar	10
2.1.3.2. Deney Hayvanlarında Nöropatik Ağrı Modelleri	10
2.1.3.3.Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vincristine, sisplatin modelleri)	11
2.2. AÇLIK	12
2.2.1. Açlık Fizyolojisi	13
2.2.2.Açlığın Davranış, Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi	14
2.3. AĞRI ÇALIŞMALARINDA STİMULUS PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ	15
2.3.1. Kısa Süreli Uyaranların Kullanılması	16

Sayfa no

2.3.1.1. Termal Uyarınları Esas Alan Testler	16
2.3.1.2. Mekanik Uyarınları Esas Alan Testler.....	17
2.3.1.3.Elektriksel Uyarınların Esas Alındığı Testler	17
2.3.2.Uzun Süreli Uyarınlar	17
2.4. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ.....	18
2.4.1. Açık Alan Düzeneği (Open Field Area)	18
2.5. ÖĞRENME PAREMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	19
2.5.1.Moris Yüzme Testi (Morris Water Maze)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELERİN DOZU VE VERİLİŞ YOLU	22
3.2. DAVRANIŞ DENEYLERİ.....	22
3.2.1.Açık Alan Düzeneği	22
3.3.AĞRI EŞİĞİ VE ALLODİNİ DEĞERLENDİRMESİ	
3.3.1.Kuyruk Çekme Testi.....	23
3.3.2. Sıcak Plaka (Hot Plate) Testi	24
3.3.3.Von Frey Testi	25
3.4.UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA DENEYLERİ.....	25
3.4.1. Morris Su Tankı	25
3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZ	27
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. DAVRANIŞ PARAMETRELERİ	29
4.2. AĞRI EŞİĞİ DEĞERLENDİRMESİ	31
4.3.ALLODİNİ DEĞERLENDİRMESİ	32
4.4.UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA PERFORMANSLARI	33
4.4.1.Açlık ve Ağrının Kaçış Süresine Etkisi	33
4.4.2.Açlık ve Ağrının Yüzme Hızına Etkisi	34
4.4.3.Açlık ve Ağrının Toplam Alınan Yola Etkisi	35
4.4.4.Açlık ve Ağrının Platforma Olan Ortalama Mesafeye Etkisi	36
4.4.5. Açlık ve Ağrının 5.Gün (Platformsuz) Hedef Kadrandaki Geçirilen Süreye Ve Yüzme Hızına Olan Etkisi	38
4.5.AÇLIK GLİKOZU VE KORTİZOL ÖLÇÜMLERİ.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6.KAYNAKLAR	45
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif substantlar (Dogal algojenik maddeler).	7
Tablo 4.1. Grupların açık alan parametreleri	30
Tablo 4.2. Sıcak plaka ve kuyruk çekme testi parametreleri	31
Tablo 4.3. Von Frey parametreleri	32
Tablo 4.4. Öğrenme denemesinden önce açlığa ve ağrıya maruz bırakılan sıçanların ve kontrol grubunun kaçış süresi değerleri (sn)	33
Tablo 4.5. Öğrenme denemesinden önce açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme hızları (cm/sn) değerleri	35
Tablo 4.6. Öğrenme denemesinden önce açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme mesafesi (cm)	36
Tablo 4.7. Öğrenme denemesinden önce açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi	37
Tablo 4.8. Platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)	38
Tablo 4.9. Hiçbir işleme tabi tutulmayan 8 hayvanla işlem yapıldıktan sonraki grupların açlık glikozu (mg/dl) ve kortizol (mcg/dl) seviyelerinin karşılaştırılması	39
Şekil 2.1. Kapı kontrol mekanizması	10
Şekil 2.2. Vincristine	12
Şekil 2.3. Duyulara bağlı olarak ortaya çıkan tepkilerde rol alan beyin yapıları ve birbirleriyle bağlantıları	14
Şekil 2.4. Beslenme ve çevre ile beyin gelişimi ve davranış etkileşimleri	15
Şekil 3.1. Açık alan düzeneği	23
Şekil 3.3. Kuyruk çekme cihazı	24
Şekil 3.2. Sıcak plaka cihazı	24
Şekil 3.4. Von Frey flamentleri	25
Şekil 3.5. Morris su tankı ve çevresine yerleştirilen geometrik şekiller	27

Sayfa no

Şekil 4.1.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının sıcak plaka ve kuyruk çekme testleriyle ağrı eşiği değerlerinin grafiksel görünümü (sn)	31
Şekil 4.2.	Kontrol ve deney gruplarının günlere göre von Frey testindeki pençe çekme değerleri (g)	32
Şekil 4.3.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları süresi (sn)	34
Şekil 4.4.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde yüzme hızları açısından öğrenme performansları süresi (cm/sn)	35
Şekil 4.5.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kat ettikleri yüzme mesafesi açısından öğrenme performansları (cm)	36
Şekil 4.6.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde platforma olan ortalama uzaklık açısından öğrenme performansları (cm)	37
Şekil 4.7.	Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının öğrenme fazında yüzme hızı (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)	38
Şekil 4.8.	Kontrol grupları ve deney gruplarının açlık glikozu (mg/dl) ve kortizol (mcg/dl) seviyeleri.....	39

KISALTMALAR

IASP	: Uluslararası ağrı araştırmaları derneği
MS	: Medulla spinalis
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı
i.p	: İntraperitoneal
KİPN	: Kemoterapi ilişkili periferik nöropati
s.c	: Subkutan
DEKAM	: Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
Mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
kg	: Kilogram
dl	: Desilitre
ml	: Mililitre
Camp	: Cyclic adenosine monophosphate
°C	: Santigrat derece
mcg	: Mikrogram
sn	: Saniye
dk	: Dakika

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Açlık, gastrointestinal sistemde morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara yol açan stres halidir. Açlık metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkiler. Besin alımı kısıtlandığı zaman canlıdaki sistemik faaliyetlerde bir takım aksamalar meydana gelir (1). Açlık döneminde gıda motivasyonu sensomotor, limbik ve orbital korteks tarafından kontrol edilir. Sinir sistemi açlıktan etkilenir. En fazla kortekste, hipokampus ve streatumda değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu yapılar kognitif fonksiyonlardan sorumludur (2).

Ağrı organizmaya zarar veren dokuları zedeleyen etkenler sonucu oluşan bir duyumsamadır (3). Ağrı organizma için hoş olmayan bir duygudur, ancak organizma için alarm oluşturarak savunma mekanizmalarını tetikler. Araştırmalar ağrının organizma için sadece basit bir duyumsama olmayıp, oluşmasıyla beraber birçok nörofizyolojik ve davranışsal komponenti de etkilediğini göstermiştir (3).

Ağrı, doku yaralanmasıyla kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu ile oluşur (4). Nöropatik ağrı sinir sistemindeki primer lezyondan veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır. Nöropatik ağrıyla beraber allodini (normal şartlarda ağrı oluşturmeyen bir uyarının ağrı oluşturmaya), hiperaljezi, (normalde ağrı oluşturan bir uyarana karşı yanıtın anormal derecede artması) ve duyusal kayıplar görülebilir. Nöropatik ağrıya birçok neden sebep olmaktadır. Kemoterapötik ajanlar bunlardan biridir (5).

Ağrı durumunda anksiyete mevcuttur. Sosyal topluluklara karışamama, kendini emniyette hissetmeme gibi duygular yanında kızgınlık, çabuk sinirlenme, alınganlık, bıkkınlık ve depresyon gelir (6). Bunların sonucunda dikkati toplama ve bir konuya odaklanma bozulur, öğrenme ve hafıza performansı etkilenir (7).

Sunulan bu çalışmada kemoterapötik ajan (vincristine) verilerek nöropatik ağrı oluşturulan ve 3 gün açlığa maruz bırakılan hayvanlarda sıcak plaka (hot plate), von Frey, kuyruk çekme (tail flick), moris su tankı, açık alan uygulamalarıyla; nöropatik ağrının ve açlığın ağrı eşiği, hafıza, davranış ve uzamsal öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir (4). Merskey, ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoş olmayan duyusal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlarken, Ertekin ağrıyı, ‘Bedenin bir köşesinden köken alan, nahoş, bireyi panik ve kaçış davranışına yönelten algılamadır.’ diye tanımlamıştır (8,9).

Esener ise ağrıyı, ‘Herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan, kompleks ve hoş olmayan bir algılama olup, kişiyi doktora getiren en önemli nedendir.’ şeklinde tariflemiştir (4). Ağrı özeldir. Bu nedenle kişiden kişiye, türden türe farklılıklar gösterir. Ağrının bir özelliği duyusal, yani sinir lifleri ile taşınan objektif bir duyuyu olması, diğer özelliği ise emosyonel olmasıdır (6).

2.1.1.Ağrı Sınıflandırması

Ağrı değişik biçimlerde sınıflandırılabilir. Ağrının sınıflandırılması ağrıya yaklaşımda önem taşımaktadır. Ağrı sınıflandırıldığında ayrıntılı olarak ele alınması, değerlendirilmesi kolaylaşmaktadır.

Raj ağrıyı 4 başlık altında toplamıştır;

A) Nörofizyolojik mekanizma ,

- B) Süreye bağlı ,
- C) Etiyolojik,
- D) Bölgesel ağrı (10).

Ağrıyı:

- 1) Fizyolojik - klinik,
- 2) Süresine göre,
- 3) Kaynaklandığı bölgeye göre,
- 4) Mekanizmalarına göre, sınıflamak mümkündür (11).

2.1.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflandırması

Fizyolojik ağrı, ağrılı uyarana karşı koruyucu cevaptır. Ateşten ya da vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak herhangi bir uyarandan uzaklaşmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Fizyolojik ağrı bu yüzden vücut için hem bir uyarı hem de koruma sistemidir (11).

Klinik ağrıda ise olay farklıdır. Birçok fizyopatolojik süreç de olaya katılır (11).

2.1.1.2. Süresine Göre Ağrı

a) Akut ağrı: Akut yaralanma ve hastalığa bağlı olan ağrıdır. Belirli bir başlangıcı vardır. Süresi sınırlıdır ve tahmin edilebilir. Anksiyete, taşikardi, takipne, hipertansiyon terleme, pupillerde dilatasyon ve solukluk gibi aşırı sempatik aktivite bulguları eşlik eder. Tedavisi akut hastalığa ya da yaralanmaya yönelik kısa süreli analjezik kullanılarak ya da kullanılmayarak yapılır (12).

b) Kronik ağrı: Kronik patolojik olay nedeniyledir. Yavaş ve ya tanımlanamayan bir başlangıcı vardır. Azalmadan sürer ve giderek daha ciddi bir hal alır. Hasta depresif ve içine kapanıktır. Laterji, apati, anoreksi gibi depresyon bulguları vardır. Özellikle kansere bağlı kronik ağrıysa, altta yatan neden tedavi edilmeli, ağrı kontrolü ve tekrarın önlenmesi için analjezik kullanımının yanı sıra psikolojik ve sosyal destek tedavisi de uygulanmalıdır (12).

2.1.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

a) Somatik ağrı: Daha çok sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani başlar. Keskindir, iyi lokalize edilir. Batma, zonklama tarzındadır genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülür.(13)

b) Visseral ağrı: İç organlardan çıkan ağrılı uyarılar, otonom sisteme ait afferent yollarla taşınırlar. Mesane, rektum ve kolondan gelen uyarılar sakral parasempatik sinirlerle m.spinalise taşınır. Farenks, trakea ve ösefagusun üst kısmından verilen uyarılar, glossofaringeus ve vagus sinirleri ile geri kalan diğer organlardan çıkan uyarılar sempatik sinirlerle m.spinalise götürülürler. Kimyasal ajanlar, organların ani kasılması ve kan akımının azalması visseral ağrının nedenleri arasındadır. Visseral ağrı, lokalizasyonu güç, yaygın, yansıyan tipte olabilir (13).

c) Periferik ağrı: Kaslar, tendonlar veya periferik sinirlerden köken alabilir. Diğer bir sınıflandırma da doğal fonksiyon gösteren sinirler ile patoloji gelişen ve fonksiyonları değişen sinirler arasındaki farka göredir (13).

d) Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla ortaya çıkar. Yanıcı tarzındadır. Etkilenen bölgede eritem, solukluk, ödem, terleme, ciltte değişiklikler görülür. Kompleks rejyonal ağrı sendromu ve kozaljiler bu ağrı tipine örnektir (13).

e) Derin ağrı: Eklem, tendon, kas ve fasyadan çıkan uyarılar, ince liflerle taşınır. Çoğunlukla künt ve zonklayıcı şekilde kendini gösterir. Yayılma eğilimindedir. İyi lokalize edilemez. Derin ağrı, kas liflerinin gerilmesi, lif sonlarının kimyasal maddelerle uyarılması gibi mekanik etkiler sonrası görülür (11).

f) Yüzeysel ağrı: Deri ve mukozadan kaynaklanan ağrıdır.

g) Yansıyan ağrı: Bazı organ ve derin dokulardan kaynaklanan ağrılar, uyarılan yerden değişik bir yerde duyulabilir. Diyagrafmatik ağrının sol omuza, kardiyak ağrının sol kola yansması bu ağrıya örnek verilebilir. Birçok dermal ve viseral afferent lifin, ağrı yolu üzerinde aynı ikinci nöron üzerine konverjansı ile açıklanabilir (13).

Tetik noktaları (Trigger alanlar, Miyaljezik noktalar):

Cilt, kas ve bağ dokusunda küçük, yuvarlak, aşırı duyarlı alanlardır. Yansıyan ağrı ile yakından ilişkilidir. Çoğunlukla miyofasyal yapılarda görülür. Akut yaralanmalarda

yaralanma bölgesi dışında da oluşmaktadır. Bu noktalar basınç, iğneleme, hareket, gerilme, aşırı sıcak veya soğuk ile aktif hale gelir (4).

2.1.1.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı

a) Nosisseptif ağrı: Fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin dokulardaki nosisseptörleri yani özel duyuşsal alanları uyarılmasıyla oluşur. Nosisseptörlerin farklı somatik kökenli ağrılarda, visseral ağrılarda olduğu gibi uyarılmasıyla sızlama şeklinde, bıçak batar gibi ve zonklama olarak tarif edilen tarzda ortaya çıkar (12).

b) Nöropatik ağrı: Sinir sisteminin her hangi bir hasarı ya da hasar olmaksızın fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrılı bir sendromdur. Eğer lezyon ya da fonksiyon bozukluğu periferik sinir sisteminde ise ‘periferik nöropatik ağrı’, santral sinir sisteminde ise ‘santral nöropatik ağrı’ olarak ifade edilir. Nöropatik ağrı sadece uzun süreli bir ağrı olmayıp, günlük yaşam kapasitesini düşüren, iş kapasitesini azaltan ve tıbbi bakım ihtiyacının arttığı bir durumdur. Hiperaleji ve allodini ile karakterizedir. Nöropatik ağrı sıklıkla spontan, sabit, sürekli, yanıcı ağrı şeklinde kendini gösterir. Bazen de aralıklı, zonklayıcı, batıcı ağrı olarak görülebilir. Nöropatik ağrıyla beraber hastalardan dokunma, basınç, soğuk, sıcak uyarılara artmış, hipersensitif cevap alınır (5).

c) Deaferentasyon ağrısı: Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların santral sinir sistemindeki iletiminin kesilmesiyle oluşur. Yani sinirin elektriksel deşarjında kesintiler oluşmakta ve bu kesintiler bir odak olarak ağrıya neden olmaktadır. Yanıcı özelliğindedir (11).

d) Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli durumlara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosisseptörlerin uyarılmasıyla oluşur. Sürekli, künt, derin, sızlayıcı özelliğindedir. Miyofasiyal ağrılar bu gruba dahildir (11).

e) Psikosomatik ağrı: Bireyin psişik ya da psikososyal sorunlarını fiziksel ağrısı olmadığı halde ağrı biçiminde ifade etmesidir. Birey bir anlamda ağrıyı kullanmakta kişisel sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye ve toplumun kendisi üzerinde dikkatini toplamaya çalışmaktadır (11).

2.1.2. Ağrı Nöroanatofizyolojisi

Ağrının farklı tanımları vardır. Nörofizyolojide ise ağrı genellikle "nosisepsiyon" ile birlikte kullanılır. Ağrı; bedenin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, nahoş ve bireyi

kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanabilirken, nosisepsiyon ise bedenin bir bölgesinden kaynaklanan, nosiseptörlerle santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge ve nöral yapıda anlamlandırılarak tehdit durumunun (noksizus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, biyolojik, psikolojik önlemlerin alınmasıdır (14).

2.1.2.1. Ağrı Mekanizmaları

Ağrılı bir uyaran beş aşamada üst merkezlere iletilir. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon ve ekspresyon olarak sıralanabilir (15).

Transdüksiyon: Sinirlerin sensoryal uçlarında, uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Ağrı, nosiseptörlerin, ağrılı situmuluslara duyarlı afferent sinir uçları tarafından algılanır (15). Bu sinir uçları ince miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin distal uzantılarıdır. A delta liflerinin nosiseptörleri termal ve mekanik nosiseptörlerdir. C liflerinin nosiseptörleri ise mekanik, termal, kimyasal gibi birçok uyaran ile aktive olurlar. Bu yüzden bu liflere polimodal nosiseptörler adı da verilir (16). Nosiseptörler ve çevresindeki düz kaslar, kapillerler ve aferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluşturur. Nosiseptörlerin, “endojen algojenik maddeler” adı verilen biyokimyasal maddelerle de duyarlılıkları artabilir (Tablo 2.1) (17).

Tablo 2.1. Periferel duyarlılıkta olusan nöroaktif substantlar (Dogal algojenik maddeler).

Madde	Kaynak	Sinir Sonundaki Etkileri
Substant P	Sinir teminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, Mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar	İskemi	Aktivasyon
(Düşük pH) Prostaglandinler	Zedelenmis hücreler, Arasidonik asit	Sensitizasyon
Lökotrienler	Zedelenmis hücreler, Arasidonik asit	Sensitizasyon
İnterlökinler	Zedelenmis hücreler, Mast hücreleri	Aktivasyon, Sensitizasyon
Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)	Mast hücreleri	Aktivasyon, Sensitizasyon
Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP)	Primer aferent lif	Sensitizasyon

Transmisyon: Alınan ağrının üst merkezlere doğru iletilmesidir. Ağrı üst merkezlere A delta ve C lifleriyle taşınır (16). Miyelinli A delta lifleri hızlıdır. İmpulsları 30 m/sn hızda iletirler. Miyelinsiz C tipi lifleri çok incedir ve impulsları 0.5-2 m/sn gibi çok düşük hızda iletirler. Ağrı lifleri arka kökler ile medulla spinalisin (MS) gri maddesinde arka boynuzun hemen gerisinde yer alan Lissauer traktusunda, birkaç segment yukarı veya aşağı inerler. Daha sonra arka boynuzda sonlanırlar (18).

Modülasyon: Nosiseptif iletimin nöral etkenlerle modifiye olmasıdır. MS dorsal boynuzunda ağrı iletimi ve modülasyonunda görev alan nöronlar ve laminalar bulunmaktadır (19).

Dorsal boynuz, hücre tipleri, afferent-efferent bağlantıları ve biyokimyasal özelliklerine göre on adet laminaya ayrılır. Aδ lifleri arka boynuzda iki noktada sonlanır: Lamina 1 ve lamina 5. Bu laminalardan gelen ağrı lifleri ikinci düz nöronları uyarır. Bu nöronlardan başlayan uzun lifler çaprazlaşarak medulla spinalisin karşı tarafına geçer ve anterolateral duysal yolların lateral bölümü içinde beyne doğru yükselir. C tipi lifler ise lamina 2 ve lamina 3 ünde sonlanırlar. Sinyallerin büyük bölümü birkaç kısa sinir lifinden geçerek lamina 5'e ulaşır. Buradan medulla spinalisin karşı tarafına geçerek anterolateral duysal yolun lateral bölümü içinde beyne yükselirler. Fakat bu liflerden çok az bir kısmı çaprazlaşmaz ve aynı tarafta beyne gider (18).

Persepsiyon: Bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve kişisel duysal deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son aşamadır (15). Ağrı sinir sisteminin üst merkezlerine nosiseptif çıkıcı yol ile iletilir. Bunların başlıcaları: spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur (16). Ağrı olayı ile serebral korteks ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Serebral korteksin somatik duysal alanlarının çıkarılması ağrıyı algılama yeteneğini bozmaz. Bununla beraber bu serebral korteksin normal ağrı değerlendirmesinde hiçbir fonksiyonu olmadığı anlamına gelmez. Kortikal somatik duysal alanların elektriksel stimülasyonu yaklaşık yüzde 3 oranında hafif ağrı duyusu yaratır. Ağrının algılanması daha aşağı merkezlerin fonksiyonu olsa bile korteksin ağrının kalitesini yorumlamak konusunda önemli rol oynadığı sanılmaktadır (18).

Ekspresyon: Değerlendirilen bilginin hasar bölgesine iletilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayıdır. Bunun sonucunda ağrı davranışı sergilenmektedir (20).

2.1.2.2. Antinosiseptif İnici Yollar

Nöromediyatörler (serotonin, nöradrenelin) aracılığıyla ya da substantia gelatinosa'daki enkefalinergic ara nöronların aktivasyonu ile dolaylı yoldan antinosisepsiyon yaparlar. üç grupta incelenebilir:

1. **Mezensefalik periakvaduktal gri cevherde bulunan enkefalinergic nöronlar:** Serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır. Mezensefalonda, periakvaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek serotoninergic nöronlarla sinaps yapar. Serotoninergic nöronlar ise MS'de dorsolateral funikulus içinden geçerek dorsal boynuzda projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik olarak inhibisyon oluştururlar (16).
2. **Noradrenergik nitelikteki lifler:** Temel nörotransmitteri noradrenalin'dir. Bu nöronların uzantıları da dorsal funikulus içerisinde inerek projeksiyon nöronlarını inhibe ederler (17).
3. **Antinosiseptif spinal segment:** Spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar önemli rol oynar. Monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif sistemler, projeksiyon nöronlarında hücresel düzeyde potasyumun membran iletkenliğini çoğaltarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak etki ederler (16,21).

2.1.2.3. Ağrı Kontrolü

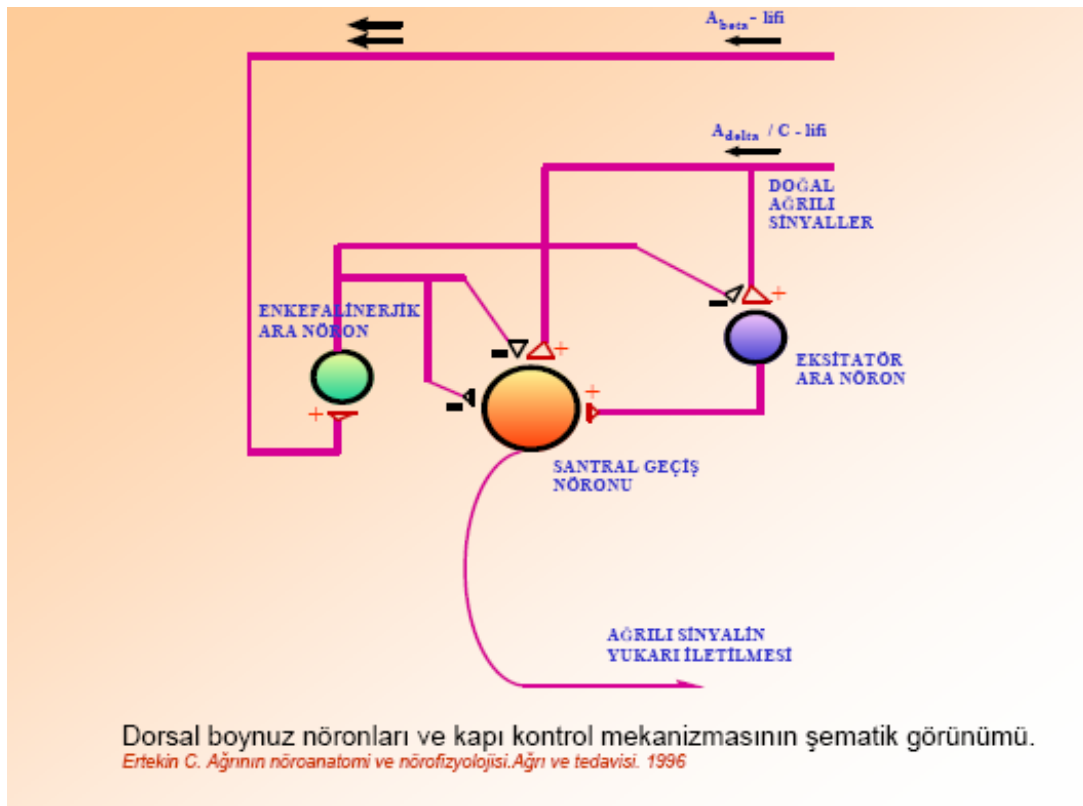
Bilinç ve diğer duyular etkilenmeden ağrının baskılanmasına analjezi denir. Bunun ortaya çıkmasının sebebi inen yolların nosiseptör kaynaklı bilgiyi baskılamasıdır (19).

Ağrı kontrolünde;

- Kapı kontrol mekanizması
- Akupunktur
- Plasebo
- TENS (Trans kutanöz elektriksel sinir uyarımı) kullanılır (18).

Kapı kontrol mekanizması: 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teori ile ağrılı uyarının MS'de önemli bir engelle karşılaştığı ve modülasyona uğradığı anlaşılmıştır (15). Periferden gelen uyarılar arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri), dorsal kordon ve substantia gelatinoza olmak üzere

üç değişik sisteme iletilir. Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri, kalın ve ince sinir lifleri ile taşınan uyarıları presinaptik uçta inhibe ederler. C lifleri ise bu inhibasyon etkisini inhibe ederek kapının açık kalmasını, uyarıların T hücrelerine iletilmesini, dolayısıyla ağrının santral sinir sisteminde değişik yapılara projekte olmasını sağlarlar. Kalın çaplı lifler ise kapıyı kapalı tutarak ağrıların T hücrelerine iletilmesini önlerler. Bu mekanizma TENS (transkutanöz elektriksel sinir uyarımı) ve spinal kord stimülasyonu gibi yöntemlere temel olmuştur (8,16,19).



Şekil 2.1. Kapı kontrol mekanizması

2.1.3. Deney Hayvanlarında Ağrı Modellerinin Oluşturulması

Hayvanlarda ilaçların analjezik etkilerini değerlendirmeye yönelik genellikle termal, mekanik, kimyasal uyarana bağlı olarak gelişen ağrı ve/veya acı duygusunun eşiğinin ölçülmesi esasına dayanan modeller geliştirilmiştir (22).

2.1.3.1. Ağrılı uyarılar (22)

Ağrılı uyarılar dörde ayrılır;

A. Termal uyarılar

B. Kimyasal uyaranlar

C. Elektriksel uyaranlar

D. Mekanik uyaranlar

2.1.3.2. Deney Hayvanlarında Nöropatik Ağrı Modelleri

Nöropati, lezyon veya hastalığın kaynağına bağlı olarak, periferik ve santral nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılabilir. Periferik nöropati periferik sinirleri etkileyen hastalık veya inflamatuvar durumlar (ör. diabetes mellitus, herpes zoster), nöroma oluşumu (amputasyon, sinir transeksiyonu), sinir kompresyonu (ör. tümörler) ve diğer bazı durumlar (ör. sinir zedelenmesi, travma) örnek gösterilebilir. Beyin sapı ve talamus gibi santral yapıları etkileyen tümör veya travma, ya da omur ilik zedelenmesi sonucu ortaya çıkan değişiklikler santral nöropatik ağrının nedenlerindendir. Nöropatik ağrıya spontan ağrı, allodini (normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarının ağrıya neden olması), hiperaljezi (normalde ağrı oluşturan bir uyarana karşı yanıtın anormal derecede artması) ve duyuşsal kayıplar eşlik edebilir (5). Bu semptomlardan allodini ve hiperaljezi, deneysel modellerde de sıklıkla ortaya çıkan ve ölçümleri yapılabilen davranışsal parametrelerdir. Kaynak aldıkları bölgelerin ve semptomlarının belirgin derecede farklılık göstermesi, nöropatik ağrı tedavisini zorlaştırır (22). Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak sıklıkla rat kullanılmakta olup, bu modeller dört ana başlık altında toplanabilir (22):

- 1) Santral uygulamalara bağlı modeller
- 2) Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- 3) Total denervasyon modelleri
- 4) Parsiyel denervasyon modelleri

2.1.3.3. Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vincristine, sisplatin modelleri)

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati, kanser hastalarında ortaya çıkmakta ve duyuşsal, motor ve otonom sinir yaralanmalarıyla sonuçlanmaktadır (23). KİPN (kemoterapi ilişkili periferik nöropati) kemoterapötik ajanların kan sinir bariyerini geçip arka kök ganglionları (dorsal root ganglia) ve periferik aksonları etkilemesiyle oluşur. Kemoterapötik ilaçlar; kan beyin bariyerini çok az aşarken, kan sinir bariyerini çok hızlı

geçebilmektedir. Çünkü kan sinir bariyeri, kan beyin bariyeri kadar etkili değildir. Bu yüzden nörotoksik ajanların kolayca perifere geçmesine izin verir. Kemoterapötik ilaçlar, arka kök ganglionlarını ve periferik sinirleri doğrudan etkileyerek duyu liflerinde dejenerasyona ve epidermal tabakadaki küçük sinir liflerinde kayıplara sebep olur. Bu kayıplar hücresel düzeyde mikrotübüllerin zarar görmesi nedeniyle mikrotübüle dayalı aksonal iletimin engellenmesi şeklinde olabileceği gibi mitokondrinin işlevini durdurma ya da doğrudan DNA'yı etkilemesi sebebiyle de ortaya çıkmaktadır (24). Oluşan bu yan etkiler nedeniyle tedavi dahi durabilir. Bu yüzden kemoterapötik ilaçlar kullanılarak nöropati modellerinin oluşturulması önem kazanmıştır. Sistemik olarak paklitaksel (taksol), vincristin ve sisplatin uygulanarak oluşturulan modeller belirgin allodini ve hiperaleji görülmesine neden olurlar ve en sık kullanılan kemoterapötik ilaca bağlı periferik nöropati modelleridir (22).

VİNCRİSTİNE

Vincristine sülfat, *Vinca rosea* adlı bitkiden izole edilen bir antineoplastik alkaloiddir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen; Vincristine, hücrede mitoz bölünmenin metafaz safhasında mikrotübüllerden ibaret olan mitoz iğciklerinin oluşumunu engelleyerek, mikrotübüllerin yapı taşı olan tübülün moleküllerine bağlanarak mikrotübülleri oluşturmak üzere bir araya gelmelerini bozarak, ayrıca DNA bağımlı RNA ya etkiyle RNA sentezini inhibe ederek hücrede mitoz bölünmeyi metafaz aşamasında durdurarak sitotoksik etki gösterir (25). Vincristine dozu hastaların tolere edebileceğinden fazla olursa periferik nöropati gelişir ve ilk semptom olarak parestezi ortaya çıkar. Bu durum genellikle malign tümörlerin tedavisi için yüksek doz kullanıldığında oluşur (26).



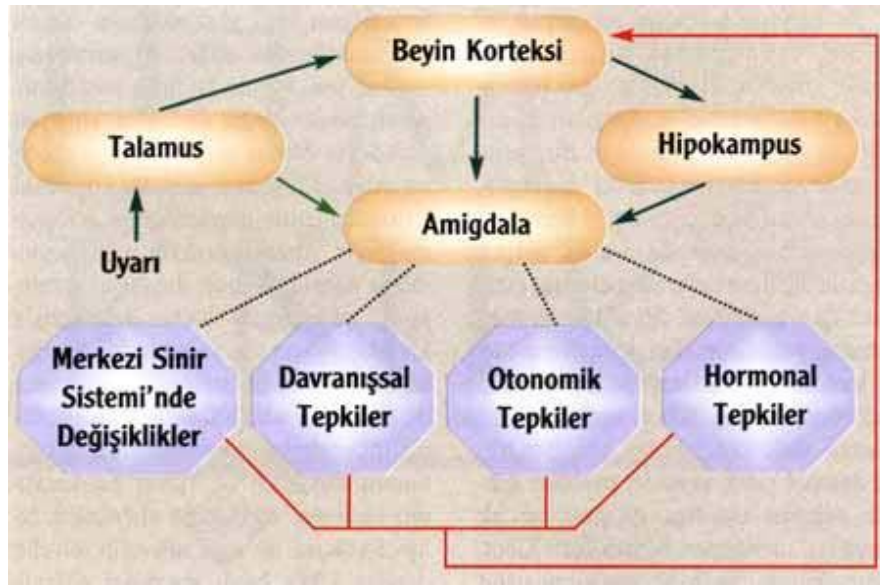
Şekil 2.2. Vincristine

2.2. AÇLIK

Açlık metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkiler (27). Açlık ve yetersiz beslenme, temel besin maddeleri ve vitaminlerin eksikliğine yol açarak vücutta ağır yıkımlara, ölümlere ve özellikle nörolojik sekellere neden olmaktadır (28). Hücre metabolizması için gerekli olan bu faktör veya faktörlerin eksikliğinde santral ve periferik sinir hücreleri etkilenmektedir (29).

2.2.1. Açlık Fizyolojisi

Açlıkla beraber ilk önce glikojen depoları aktif olur ve yaklaşık 24 saatte boşalır. Kan glikoz düzeyi yaklaşık 50 mg/dl dolaylarında tutulmaya çalışılır. Enerji kaynağı olarak salt glikozu kullanan merkezi sinir sistemi ve eritrositlere öncelik verilir (18). Dışardan gıda alımı olmadığında diyet ile alınan glikoz miktarı sıfırlanır. Bu durum kanda glikoz miktarının düşmesine neden olur. Buna paralel olarak pankreasın Langerhans adacıkları B hücrelerinden salınan insülin hormonu seviyesi azalır. A hücrelerinden salınan glukagon hormonu seviyesi artar (18). Glukagon hormonunun yükselmesiyle beraber glikojen depolarından glikoz sağlanır. Glukagon karaciğerde cyclic adenosine monophosphate (cAMP)'yi aktive ederek etkisini gösterir. Glikojen depolarından 12-24 saat glikoz sağlanır (27). Açlık devam ederse glikojen depoları tükenir. Vücut için gerekli enerjinin karşılanması amacı ile glukagonun lipolitik etkisi ile trigliseridler, yağasitlerine ve gliserole çevrilir. Gliserol ise gliserol -3 fosfat sekline dönüştükten sonra trioz fosfata çevrilerek glikoz kaynağı olarak kullanılmaktadır (18). Açlık uzun süreli olursa yağasitlerinin B oksidasyonunun aşırı olmasına bağlı olarak meydana gelen acetyl-CoA karaciğerde asetoasetat ve B-hidroksibütirata çevrilerek kana verilir. Bir sonraki aşamada asetoasetat da asetona çevrilir. Bu maddelere keton cisimleri denilir. Keton cisimleri ekstrahepatik dokularca enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu dokuların en önemlisi beyindir (18). Vücuttaki adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ve periferik tiroksin aktivitesinin düşmesine bağlı olarak bazal metabolizma hızı düşer (27).



Şekil 2.3. Duyulara bağlı olarak ortaya çıkan tepkilerde rol alan beyin yapıları ve birbirleriyle bağlantıları

2.2.2. Açlığın Davranış, Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi

Beynin uyarıyı alımı ve bunların nöral ağlarda işlenmesine öğrenme denir. Bilginin depolanabilmesi ve yeniden kullanılabilme yeteneği ise hafıza olarak tanımlanır. Öğrenme deneyime bağlı davranış modellerinin değiştirilmesini kapsar. Bu nedenle öğrenme ve hafıza kişiliğin temelini oluşturur (30). Öğrenme - hafıza sinir sisteminin yüksek fonksiyonlarından biridir. Öğrenme ve hafıza ile ilgili değişimler sinaps düzeyinde oluşur. Öğrenme üzerindeki birçok araştırma, öğrenmede yer alan nöronal bağlardaki sinaptik farklılıkların mekanizmasını oluşturan biyokimyasal olaylara açıklık getirilmesi konusuna odaklanır (31). Öğrenme merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere sebep olur (32).

Hafıza, geçmişte kalmış olayları bilinçli ya da bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlama yeteneğidir (33). Hafıza kısa süreli ve uzun süreli hafıza olarak ikiye ayrılır. Kısa süreli hafızada bilgiler birkaç dakikadan fazla kalmaz. Bu süreden uzun zaman diliminde hatırlanan her şey, uzun süreli hafızaya dahil edilir. Bu bilgiler günler, haftalar, aylar, yıllar ve hatta ömür boyu kalır (30). Davranış, çevre ve eğitim faktörleriyle etkileşim içinde şekillenen karmaşık düzeyde bir beyin aktivitesinin genel adıdır. Davranış temel ve yüksek serebral fonksiyonların üzerinde şekillenir. Davranış biçimi temel ve yüksek serebral fonksiyonlar açısından elemanlarına ayrıldığında bu katkı görülebileceği gibi, böylelikle o davranış biçiminin ortaya konulmasında rol alan biyolojik mekanizma ya

da lokalizasyonda tahmin edilebilir (34). Beslenme sosyal etkileşimde önemli olduğu gibi davranış içinde uyarı rolü oynar. Uzun süreli açlık büyümenin yavaşlaması, beyin hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde azalma şeklinde kendini gösterir. Beyin gelişimi bireyin davranışına yansır. Beyindeki morfolojik, kimyasal ve fizyolojik bozukluk öğrenme yeteneğini kısıtlar. Yetersiz ve dengesiz beslenme ve açlık sosyal ilişkileri de olumsuzluklara yol açabilir. Aç olan bireylerde yorgunluk, tembellik dikkatsizlik gibi olumsuz davranışlar gözlemlenmiştir. Bazen aşırı hareketlilik ve huzursuzluk da olabilir. Bu durum bireyin öğrenme yeteneğini kısıtlar. Öğrenme belirli aşamalarda gerçekleştiği için aç birey ilk aşama olan eğitsel uyarıları yanıtlayamaz. Daha sonraki aşamaları anlamada da yetersiz kalır (35).



Şekil 2.4. Beslenme ve çevre ile beyin gelişimi ve davranış etkileşimleri

2.3. AĞRI ÇALIŞMALARINDA STİMULUS PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Kısa ve uzun süreli uyaran verilerek parametreler ölçülebilir. Kısa süreli uyaranların (saniye) kullanıldığı yöntemler, uzun süreli uyaranların kullanıldığı yöntemlere göre (dakika) daha başarılıdır. İlkinde artan şiddette fiziksel uyaran (termal, mekanik, elektriksel) derinin belirli bölgelerine uygulanır. İkincisinde deri ya da visseral orijinli

ağrı oluşturulur. Kimyasal uyarıcılar (alogenik maddeler) genellikle deri altına ya da intraperitoneal uygulanır (36,37).

2.3.1. Kısa Süreli Uyarıların Kullanılması

2.3.1.1. Termal Uyarıların Esas Alan Testler

Termal uyarı kullanılan testlerde çoğunlukla deri uyarılır. İskelet kas sistemi ve visseral organlar uyarılmaz.

A) Kuyruk çekme testi (Tail flick testi)

İlk olarak 1941 yılında D'Amour ve Smith tarafından tanımlanmıştır (38). Testin amacı fare veya sıçanın bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ışığa, kuyruğunu çekmek şeklinde verdiği cevabın değerlendirilmesidir. Deney hayvanının ışık uyarısını almaya başladığı andan, ışığın ağrılı uyarısını hissettiği ve kuyruğunu çektiği an arasındaki süre deneğin ağrı eşiği olarak kaydedilir. Analjezik etkisi olan ilaçlar kuyruk çekme süresini uzatırlar (39).

B) Sıcak plaka (Hot plate)

Eddy ve Leimback tarafından 1953 yılında tanımlanmış ve kullanıma girmiştir (39). Test düzeneği 50-56°C'ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Deneğin ısıtılan yüzey üzerinde belli bir bölge sınırlarında kalması için cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Deneğin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesi için geçen süre hesap edilir. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, sallama veya sıçrama şeklinde de olabilir. Literatürde en çok kullanılan yöntemlerden biridir.

C) Soğuk uyarı testi

Akut ağrıda nadiren kullanılırken kronik ağrı/nöropatilerde kullanımı yaygındır. Soğuk ağrı eşiğinin değerlendirilmesi için buzdolabında $+5\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutulmuş buz kalıpları kullanılır. Soğuk zemin üzerine yerleştirilen hayvanın ısı uyarısına vermiş olduğu cevap süresi ölçülerek ağrı eşiği tespit edilir. Çalışma yapılan deney hayvanının ağrı eşiği ölçümü yapıldıktan sonra diğer denek için yeni bir buz kalıbı kullanılır. Düzeneğin yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılır. Kalıpların üzerine denekler bırakılarak test uygulanır. Deneklerin ortama bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya

yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden belirlenir. Test uygulanırken ortamın sessizliğine büyük önem verilir. Denek 100 saniye içerisinde cevap vermez ise doku hasarı görmemesi için zemin üzerinden alınır ve çalışmaya dahil edilmez (40).

2.3.1.2. Mekanik Uyanları Esas Alan Testler

Mekanik uyaran yardımıyla ağrı eşiğinin belirlenmesi için kullanılır (41). Mekanik ağrı eşiği değerleri Randall-Selitto metodu ile Dinamik Plantar Esteziyometre ve von Frey filamentleri kullanılarak ölçülür (42).

Von Frey testi: Bu filamentler taktil duyarlılık oluşturmak için kullanılır. Hayvanın arka pençesine filamentler uygulanarak yapılır. Filamentler 6-10 defa 5-30 sn arası uygulanır (42).

2.3.1.3. Elektriksel Uyanların Esas Alındığı Testler

Elektriksel uyaran kısa ve uzun süreli olarak, tek şoklar halinde kuyruğa ve pençeye uygulanabilir.

- a) **Elektriksel uyanların Kuyruğa Uygulanması:** Deneklerin kuyruğuna elektrotlar aracılığı ile uyaran zincirleri şeklinde gittikçe artan şiddette elektriksel uyaran uygulanır (43,44). Elektriksel uyanın uygulanması ile kuyrukta refleks hareket gözlenir (43).
- b) **Elektriksel Uyanların Pençeye Uygulanması:** Denek kafesin içinde serbestçe hareket ederken, kafesin tabanına artan şiddette elektriksel uyaran verilir. (45). Farklı davranışların ilk ortaya çıktığı süre, elektriksel uyanın eşik değeridir. Elektriksel uyaran uygulandıktan sonra gözlenen başlıca davranışlar; seğirme, cıyıklama, sıçrayarak kaçmaya çalışmadır. Çıkarılan ses veya yapılan hareket kaydedilerek analiz edilir (46).

2.3.2. Uzun Süreli Uyanlar

- a) **Formalin Testi (Pençe yalama testi):** Formalin, sıklıkla kullanılan kimyasal uyarandır. %37'lik formalin solüsyonu subkutan (s.c) olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine verilir. Enjeksiyon hacmi 20–25 ml'dir. İnflamasyon oluşturan diğer maddelerde aynı şekilde kullanılabilir. Enjeksiyondan sonra temel davranış hayvanın ayağını yalaması ve/veya ısırmasıdır. Yanıt iki aşamalıdır. Erken/akut faz enjeksiyondan hemen sonra başlar ve 5–10 dk sürer. Geç/tonik faz ise

enjeksiyondan yaklaşık 15 dakika sonra başlar ve 1 saat kadar sürer. Erken faz nosiseptiflerin kimyasalla direkt uyarılmasından kaynaklanır (39).

b) Writhing test (Karın germe/kıvrınma testi): En çok fenilkinon veya asetik asit (%O,6–%O,9) kullanılır. Kıvrınma, injekte edilen maddeye karşı refleks olarak oluşur, karın kaslarının kasılması ve onu izleyen arka ayaklarda ekstansiyon temel hareketlerdir. Kasılmalar enjeksiyondan birkaç dakika sonra başlar. 5–10 dakikada maksimuma ulaşır. Bu yöntemin dezavantajı seçici olmayışıdır (39).

c) İçi boş organların uyarılması: Gastrointestinal sistemde özellikle midenin, bağırsakların ve üreterin, mesanenin genellikle hava, gliserol veya su ile şişirilmesidir. Bu organların gerilmesi ile visseral nosiseptörlerin uyarılması esas teşkil eder (47-49).

2.4. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

İnsan ile hayvan arasında davranışları karşılaştırmak güçtür. Ortaya çıkan davranış hayvanın neyi amaçladığından çok, gözleyen yorumunu taşımaktadır. Deney hayvanlarında davranış parametrelerini değerlendiren çeşitli test apereyleri vardır. Bunlardan bazıları açık alan, yükseltilmiş artı labirent, yükseltilmiş T-Labirent, rotarood (dönen silindir) holebard (delikli tahta) ve morris su tankıdır (50-53).

2.4.1. Açık Alan Düzeneği (Open Field Area)

İlk olarak 1934 yılında hayvanların emosyonel durumlarını test etmek için Hall ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (54,55). Davranış parametrelerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan metodlardan biridir (50,55,56).

Anksiyete benzeri davranışların, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde kullanılabilen bir yöntemdir (55,57). Açık alanda anksiyete davranışı iki faktör tarafından tetiklenir.

1. Hayvanın bildiği bir ortamdan alınıp bilmediği bir ortama tek başına bırakılması.
2. Geniş alan korkusudur. Üstü açık ve geniş ortam hayvanda sıkıntı oluşturur. Bu kemirgenlerin özelliklerinden biridir (55,58).

Deney süresi 2-20 dakika arasında değişir fakat en sık kullanılanı 5 dakikadır. Bu süre içerisinde hayvanın horizontal (bir kareden diğerine geçiş) ve vertikal (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme) hareketleri, kaşınma davranışı ve defekasyon sayısı

belirlenir. Çizgi geçme sayısı ile lokomotor aktivite, arka ekstremiteleri üzerinde yükselmeyeyle çevreyi keşfetme davranışı değerlendirilir.

Kaşınma ve defekasyon sayısı ile otonom fonksiyonları değerlendirilir (55,58). Açık alan düzeneğinde hayvanın merkezde mi yoksa kenarda mı daha fazla gezdiği önemlidir. Emosyonel hayvan daha az hareket edecek, alanın ortasına gitmekten kaçınacak, defekasyon sayısı artacaktır (55,57). Sitümülün etki, lokomotor aktivitedeki artış ile sedasyon, vertikal aktivite ve lokomotor aktivitedeki azalma ile gösterilir (55).

2.5. ÖĞRENME PAREMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.5.1. Moris Yüzme Testi (Morris Water Maze)

Laboratuvar hayvanlarında spasyal öğrenme ve hafızanın araştırılmasında uygulanır. İlk olarak Richard Morris tarafından 1980'li yıllarda tanımlanmıştır (59). Kemirgenlerde nörokognitif bozuklukların test edilmesi için kullanılır (60). Bu test ile hem referans hafıza hem de çalışan hafıza test edilir. Referans hafıza tekrar edilen denemeler sonunda hafızada kalan sabit bilgilerden oluşur. Çalışan hafızada tekrara gerek yoktur. Mesela test edilmesi amaçlanan, hayvanın belli bir kadranda sabit duran platformu bulması referans hafızayı test eder. Platformun yeri her gün değiştirilerek aynı deneyin tekrarıyla da çalışan hafıza test edilir (61).

Moris yüzme testinde içi opaklaştırılmış su dolu yuvarlak bir havuzun içerisine deney hayvanı bırakılır. Hayvanın platformu, etrafındaki göstergeleri kullanarak bulması ve su içerisinden platforma çıkması esasına dayanır (59,62,63). Suyun sıcaklığı önemlidir. Hayvanın vücut ısısına yakın olmalıdır. Çünkü çok sıcak su hayvanın hareketlerinin azalmasına, çok soğuk su ise hipotermiye neden olur. Su opaklaştırılarak, hayvanın platformu görmesi engellenir. Deneyin amacına yönelik olarak platform görünür ya da gizli kalır. Gizli platform suyun 1-2 cm altına konulur. Çevresel ipuçlarından faydalanarak hayvanın yer-yön bulması, konulan platformun nerede olduğunu öğrenmesi beklenir. Görünür platform ya platformun üzerine bir bayrak konularak belirlenir ya da platform 1-2 cm suyun üzerine çıkarılır. Böylece motor ve görsel aktivite değerlendirilir (63-66).

Hayvanın vücut ağırlığı, fiziksel gelişimi, yaşı, türü, cinsi, tankın boyutu, deney protokolü, strese ya da enfeksiyona maruz kalışı gibi çeşitli faktörler deneysel çalışmalar planlanırken ya da sonuçlar analiz edilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle havuz ve kaçış platformunun büyüklüğü belirlenirken, hayvanın platformu bulmasının çok kolay ya da çok zor olmayacak şekilde düzenlenmelidir (60,67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, ağırlığı 290 ± 50 gram olan Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'da üretilen 40 adet 5 aylık Wistar Albino türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar plastik kafeslerde muhafaza edildi. Standart sıçan yemi ile beslendi ve içme suyu olarak da çeşme suyu verildi. Ortam ısı $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde ayarlandı. Sıçanlar kontrol, açlık, ağrı, ağrı+açlık olmak üzere dört gruba ayrıldı ve her grup 10 adet sıçandan oluşturuldu. Nöropatik ağrının ortaya çıkması için ağrı ve ağrı+açlık grubuna $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ vincristine 10 gün boyunca intraperitoneal uygulandı. Açlık ve ağrı+açlık grupları 3 gün aç bırakıldı. Nöropatik ağrının ve açlığın davranışları üzerindeki etkisini araştırmak için dört farklı gruptaki sıçana da açık alan, sıcak plaka, kuyruk çekme ve von Frey testleri uygulandı. Uzamsal öğrenme ve hafızalarının nasıl etkilendiği ise moris su tankı kullanılarak test edildi. Tüm denemeler saat 9.00-12.00 arasında yapıldı. Her denemeden sonra düzenekler %20'lik alkolle silindi. Deneylere başlamadan her grubun iki hayvanından 2 ml kan alındı. Deneyin sonunda ise tüm hayvanlardan 2 ml kan alındı. Açlık glikozu ve kortizol seviyeleri karşılaştırıldı. Davranış parametrelerinin değerlendirilmesi Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nda, kanda açlık glikozu ve kortizol tayini Erciyes Üniversitesi Gülseren ve Mustafa Erdoğan Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.1. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELERİN DOZU VE VERİLİŞ YOLU

Kontrol grubuna intraperitoneal (i.p) olarak serum fizyolojik verildi. Kemoteropatik ajan (vincristine) için 50 µg/kg doz uygulaması esas alınarak ağrı ve ağrı+açlık gruplarına 10 gün boyunca sıçanların ağırlığı oranında i.p yolla enjekte edildi. Açlık+ağrı ve açlık grupları son 3 gün aç bırakıldı.

3.2. DAVRANIŞ DENEYLERİ

Çalışmamızda deney grubu hayvanlarının davranış değişimini ölçmek için açık alan testi, ağrı eşiğini ölçmek için ise sıcak plaka, kuyruk çekme ve von Frey testleri uygulandı. Uzamsal öğrenmeyi ölçmek için ise moris su tankı testi yapıldı. Kontrol grubu ise ağrı ve açlık oluşturulmadan bu testlere tabi tutuldu.

3.2.1. Açık Alan Düzeneği

Zemini 16 eşit kareye ayrılmış, 100x100x30 cm ebatlarında pleksiglastan yapılmış, kare şeklinde bir düzendir. Merkez açık alanın ortasında kalan dört kareyi, kenar ise diğer kareleri temsil etmektedir (Şekil 3.1). Deney hayvanı bu düzeneğe hep ortadan olacak şekilde yavaşça bırakıldı. Beş dakikalık test süresince, çizgi geçme sayısı (merkez ve kenarda), arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı, kaşınma süresi ve sayısı, hareketsiz kalma (oturma) süre ve sayısı, defekasyon sayısı değerlendirildi. Deney hayvanlarının lokomotor aktivitesi; çizgi geçme sayısı, etrafı keşif davranışı; arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı, otonom fonksiyonlarının göstergesi; donma, kaşınma ve defekasyon sayısı şeklinde değerlendirildi. Her bir hayvandan sonra düzeneğin içerisi %20'lik alkol ile silindi.

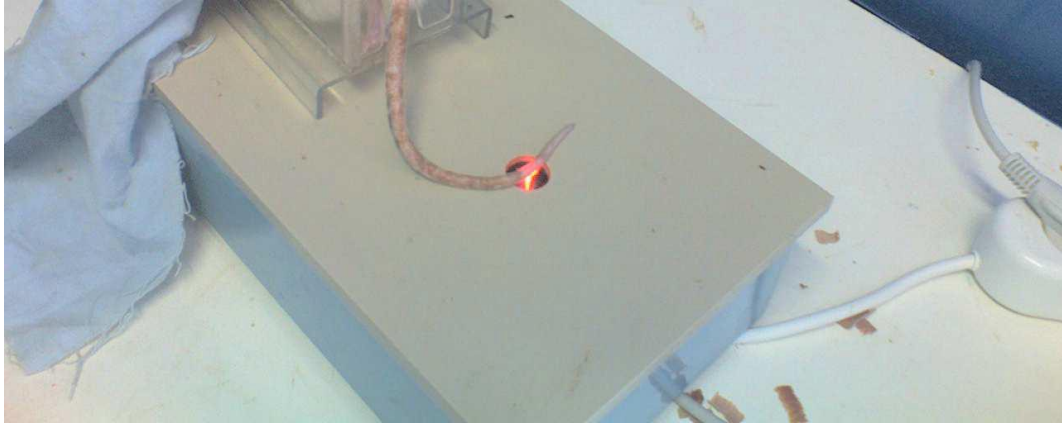


Şekil 3.1. Açık alan düzeneği

3.3. AĞRI EŞİĞİ VE ALLODİNİ DEĞERLENDİRMESİ

3.3.1. Kuyruk Çekme Testi

Bir lamba aracılığı ile ışığın kuyruğa düşürülmesi ile radyan ısının dokularda oluşturduğu ağrıya refleks cevap olarak kuyruğun çekilmesi esasına dayanan test yöntemi, kuyruk çekme cihazı ile ortam ısısı 20-21°C olan sessiz bir odada gerçekleştirildi. Stimülasyonun başlaması ve kuyruk çekilmesi arasındaki zaman kuyruk çekme (tail-flick) süresi olarak ölçüldü. Bu deney dört gruba da aynı gün yani deneyin 3.gününde yapıldı. Denek hayvanları kuyrukları dışarda kalacak şekilde sıkıştırıldı ve kuyruk çekme cihazından kuyruklarını çekme sürelerine bakıldı.



Şekil 3.2. Kuyruk çekme cihazı

3.3.2. Sıcak Plaka (Hot Plate) Testi

Sıcak bir tabaka üzerine yerleştirilen hayvanın ısı uyarana verdiği cevap süresi belirlenerek ağrı eşiğinin ölçümüne yönelik bir termal akut ağrı modelidir.

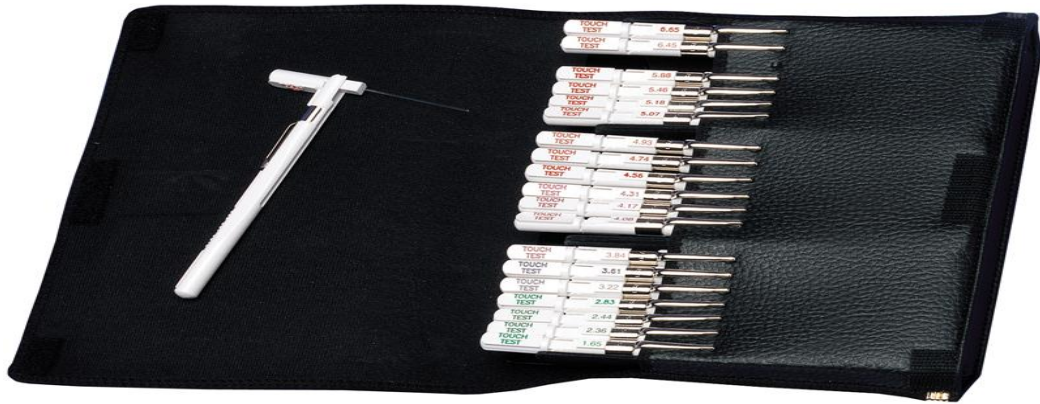
Çalışmada deney hayvanları için uygun büyüklükteki sıcak plaka cihazı kullanıldı. Tabla 52°C'ye kadar ısıtıldı ve hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde yanları plastik saydam bir bariyerle kapatıldı. Tabla bölümüne sıçanlar bırakılarak test uygulandı (Şekil 3.2.3). Sıçanların tablaya bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden bulundu. Bütün deney grubunun testleri deneyin 3. gününde yapıldı.



Şekil 3.3. Sıcak plaka cihazı

3.2.4. Von Frey Testi

Bütün gruplar deneyin 9. gününde von Frey filamentleriyle değerlendirildi. 12. ve 30. günde de sadece ağrı ve ağrı+açlık grupları değerlendirildi. Kontrol ve açlık grupları 12 ve 30. günde değerlendirilmedi. Von Frey filamentleriyle allodini gelişip gelişmediğine bakıldı. Hayvanlar altı delikli bir düzeneğe yerleştirilerek alışmaları için bir süre beklendi. Sonra düzeneğin alt kısmından değişik boyutlardaki von Frey filamentleri ile gittikçe artan şiddette (2 g'dan 15 g'a kadar) hayvanların sol arka pençe plantar yüzeylerine kuvvet uygulandı.



Şekil 3.4. Von Frey filamentleri

3.4. UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA DENEYLERİ

3.3.1. Morris Su Tankı

Sıçanların uzamsal öğrenmelerini test etmek için 180 cm çapında, 60 cm derinliğinde Morris Su Tankı kullanıldı. Tankın içerisindeki su universal konsantre renk pastası (DİNÇKİM) ile renklendirildi. Su sıcaklığı $26 \pm 2^\circ\text{C}$ derece olarak ayarlandı. 10 cm çapında ve silindir şeklindeki platform, tank içerisine öğrenmenin test edilmesi periyodunda suyun bir cm altında kalacak şekilde ve havuz kenarından 10 cm uzaklıkta yerleştirildi. Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplandı. Böylece sıçan platform üzerine çıktığında düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlandı. Tank hayali dört kadrana bölündü ve sıçanlar platformun olmadığı kadrarlardan suya bırakıldı. İlk denemelerde sıçanın platformu bulması için 1 dakika yüzdürüldü ve eğer sıçan bu süre içinde platformu bulmayı başaramazsa bir sopa yardımıyla platforma alındı. Platformda 20 saniye kalması sağlandı. Duvarlara hayvanın su içinden de

görebileceği şekilde renkli geometrik şekiller ya da resimler asıldı. Deneyin başından sonuna kadar odada hiçbir şeyin yeri (dolap, perde, ışık vs.) değiştirilmedi. Deney hep aynı kişi tarafından yapıldı. Kıyafet, parfüm vs. değişikliği yapılmadı. Deneyler; sıçanlara sabah 9:00-12:00 saatleri arasında, 20'şer dakika aralıklarla, günde dört yüzdürme şeklinde gerçekleştirildi. Ardışık dört gün öğrenme periyodu olarak kabul edildi. Beşinci gün platform kaldırılarak sıçanlar daha önce platformun bulunduğu kadranın tam karşısından tankın duvarına bakacak şekilde bırakıldı. Değerlendirme için sıçanların platformu bulma süreleri, hedef kadranda geçirilen süreler, geçilen toplam kadrın sayıları, ortalama yüzme hızları ve kat edilen yol görüntülü kayıt sistemi ve “ethovision” programı (NOLDUS) ile kayıt edildi ve %'si cinsinden değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Sıçanın tankın içinde yüzme hızına ve yönünü tespit etme ve platformu bulma süresine bakıldı. Tankın suyu her gün deney öncesi yeniden dolduruldu. Su, universal konsantre renk pastası ile renklendirildi.



Şekil 3.5. Moris su tankı ve çevresine yerleştirilen geometrik şekiller

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Deneylerin öncesinde her grubun iki hayvanından anestezi uygulandıktan sonra 2 ml kardiyak kan alındı. Deneylerin bitiminde de bütün gruplardaki hayvanlardan kan alındı. Alınan bu kanlar DEKAM'da -80°C 'de saklandı. Deneyler tamamlandıktan sonra kan örnekleri çözülerek Erciyes Üniversitesi Gülseren ve Mustafa Erdoğan Merkez Laboratuvarı'nda çalıştırıldı. Kortizol tayini immulite 2000xpi makinası ile immunosay yolu ile çalışıldı. Glikoz, Arcitect 1600c Abbott makinası ile glikoz oksidaz

yöntemi ile biyokimya tüplerinde çalıştırıldı. Başta alınan kan örnekleri ile deney sonrası alınan kan örneklerinin açlık glikozu ve kortizol düzeyi karşılaştırıldı.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistik metodları SPSS for Windows (ver. 15.0) paket programı kullanılarak yapıldı.

Açık Alan Parametrelerinin Değerlendirilmesi;

- Grupların birbiriyle karşılaştırılması non-parametrik testlerden Tukey testi ve Kruskal Wallis testleri ile yapıldı.

Moris Yüzme Testi Parametrelerinin Değerlendirilmesi;

- Grupların birbiriyle karşılaştırılması non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ile,
- Grup içi karşılaştırma Friedman testi ile,
- Gruplar kendi içlerinde karşılaştırılırken fark istatistiksel olarak anlamlı ise anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için Wilcoxon testinden faydalanıldı. Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Sıcak plaka testi parametrelerinin değerlendirilmesi;

- Gruplar birbiriyle karşılaştırılırken non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Kuyruk çekme testi parametrelerinin değerlendirilmesi;

- Grupların birbiriyle karşılaştırılması non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ile yapıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada nöropatik ağrının ve açlığın açık alan, sıcak plaka, kuyruk çekme, von Frey testleri uygulanarak denek hayvanlarının davranışını nasıl etkilediği irdelenmiştir. Moris su tankı testi uygulanarak da uzamsal öğrenmeleri ve hafızalarında oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. $p<0.05$ güvenilirlik düzeyi baz alınmıştır.

4.1. DAVRANIŞ PARAMETRELERİ

Açık alan düzeneği parametreleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Açık alan düzeneğinin ağrı+açlık grubunun merkezde geçirdiği toplam süre (sn), merkezden periferik geçme sayısı (sayı/dakika), periferden merkeze geçme sayısı (sayı/dakika) parametrelerinde, kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır. Ağrı ve ağrı+açlık grubunun kontrol ve açlık gruplarına göre periferik ilk geçiş zamanının (sn) daha geç olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Grupların açık alan parametreleri

Değişken	Kontrol (n=10)	Açlık (n=10)	Ağrı (n=10)	Ağrı+Açlık (n=10)	P
Toplamda aldığı yol(cm)	1637.37±375.15	1089.69±440.31*	1154.12±381.54	1458.02±464.48	0.018
Merkezdeki toplam süre(sn)	3.58±2.05	2.43±1.93	2.90±0.97	1.66±0.69*	0.042
Periferdeki toplam süre(sn)	288.66±15.84	249.28±84.52	291.79±15.36	292.49±8.24	0.246
Periferden merkeze geçme sayısı(sayı/dk)	2.60±1.57	2.50±1.50	1.50±0.70	1.20±0.42*	0.028
Ayağa kalkma (sayı/dk)	5.60±3.37	7.00±2.05	5.70±3.43	3.90±2.55	0.077
Donma (sayı/dk)	2.90±1.28	1.80±1.54	2.00±1.82	1.20±1.39	0.088
Temizlenme(sayı/dk)	5.40±1.71	4.60±1.77	4.60±1.34	4.30±1.88	0.585
Defekasyon(sayı/dk)	3.50±2.877	2.90±1.524	2.50±2.369	2.90±2.283	0.826
Perifere ilk geçiş zamanı(sn)	0.20±0.12	0.10±0.88	0.38±0.20*,**	0.54±0.88*,**	< 0,001 < 0,001 < 0,001 0,021
Ortalama hız(cm/sn)	5,85±1.53	4.18±2.30	5.55±2.34	5.85±2,10	0.245

* :p<0,05 güvenirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı

** :p<0,05 güvenirlik düzeyine göre açık grubundan farklı

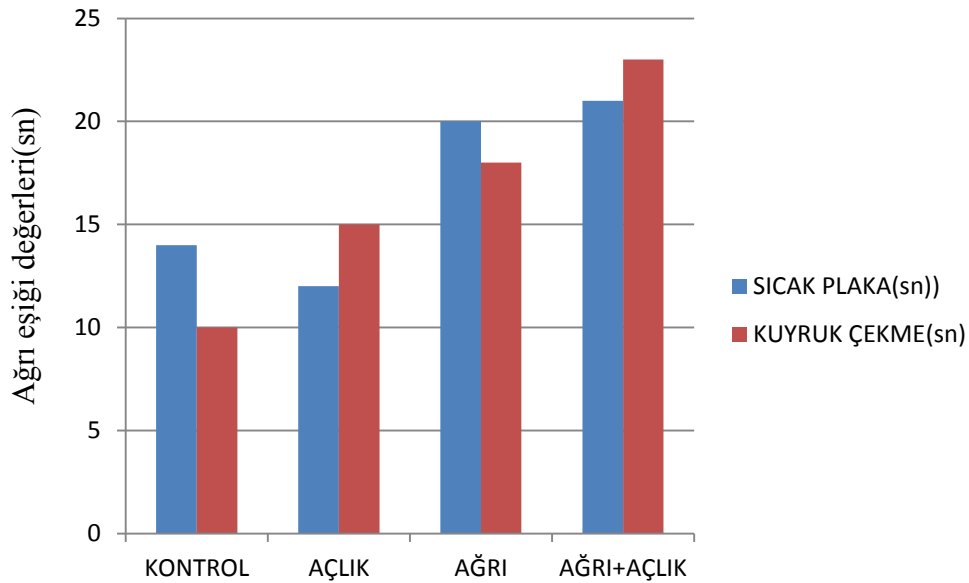
4.2. AĞRI EŞİĞİ DEĞERLENDİRMESİ

Sıcak plaka cihazının 52°C'deki plakasına yerleştirilen grupların ayak çekme ya da yalama süreleri, kuyruk çekme testi yapılan grupların kuyruk çekme süreleri Tablo 4.2. da sunulmuştur. Gruplar arasında sıcak plaka testinde fark bulunmamıştır. Kuyruk çekme testinde ise kontrol grubuna göre hepsinde uzama gözlenmiş, ağrı+açlık grubunda ise bu süre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur.

Tablo 4.2. Sıcak plaka ve kuyruk çekme testi parametreleri

Grup	Ağrı eşiği değerlendirme	
	Sıcak plaka (sn)	Kuyruk çekme (sn)
Kontrol(n=10)	14.26±5.67	10.42±3.51
Açlık(n=10)	12.64±5.61	15.17±8.58
Ağrı(n=10)	20.90±8.81	18.11±9.10
Ağrı+açlık(n=10)	21.71±14.19	23.49±6.62*
P	0.072	0.004

*:P<0.05 güvenirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı



Şekil 4.1. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının sıcak plaka ve kuyruk çekme testleriyle ağrı eşiği değerlerinin grafiksel görünümü (sn)

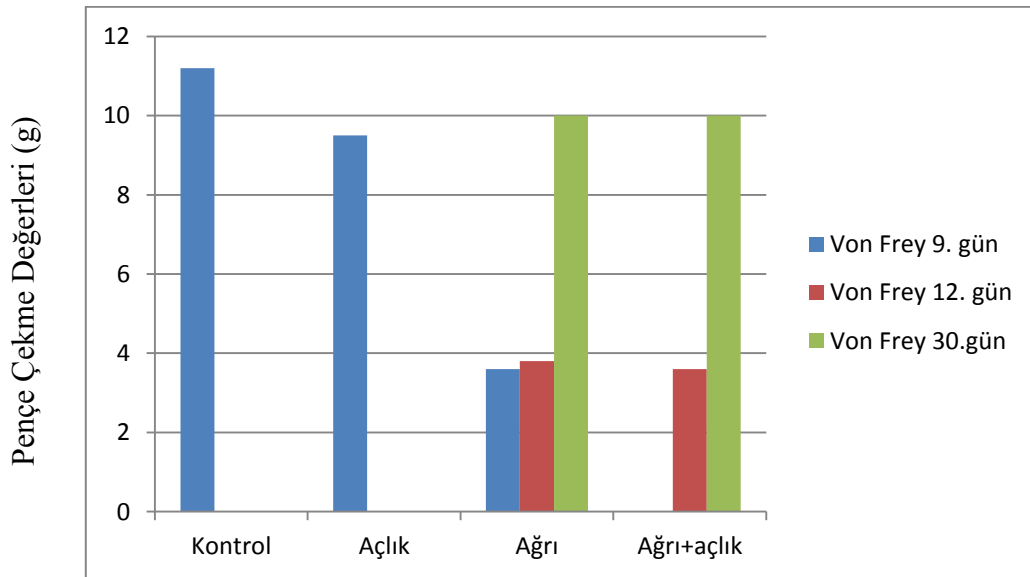
4.3. ALLODİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Dört gruba da enjeksiyon yapılan 9. Günde von Frey testi uygulandı. Ağrı ve ağrı+açlık grubuna ise 12. ve 30. günlerde de nöropatik ağrının devam edip etmediğini öğrenmek için bu test tekrarlandı. Von Frey testinin parametreleri Tablo 4.3’de sunulmuştur. Kontrol grubunun pençe çekme eşik değeri 11.2 ± 1.1 gram, açlık grubunun 9.5 ± 0.7 iken ağrı grubunda 3.6 ± 0.4 gr, ağrı+açlık grubunda ise 3.0 ± 0.4 gr’dır. Ağrı gruplarında 9. ve 12. günlerde değerler allodini göstergesi olan 4 gramın altındadır. 30. Günde ise hem ağrı grubunun, hemde açlık+ağrı grubunun pençe çekme eşik değeri 10 ± 0.9 g’dı. Ağrı gruplarında 9. gün nöropatinin oluştuğu, 12. günde devam ettiği, 30. günde ise normale döndüğü saptanmıştır.

Tablo 4.3. Allodini değerleri

Gün	Kontrol (n=10)	Açlık (n=10)	Ağrı (n=10)	Ağrı+açlık (n=10)	P
Von frey 9. Gün (g)	11.2 ± 1.1	9.5 ± 0.7	$3.6 \pm 0.4^*$	$3.0 \pm 0.4^*$	<0.003 <0.001
Von frey 12. Gün (g)			3.8 ± 0.55	3.6 ± 0.4	$p > 0.206$
Von frey 30. Gün (g)			10.0 ± 0.9	10.0 ± 0.9	0.806

*:P<0.05 güvenirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı



Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarının günlere göre von Frey testindeki pençe çekme değerleri (g)

4.4. UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA PERFORMANSLARI

4.4.1. Açlık ve Ağrının Kaçış Süresine Etkisi

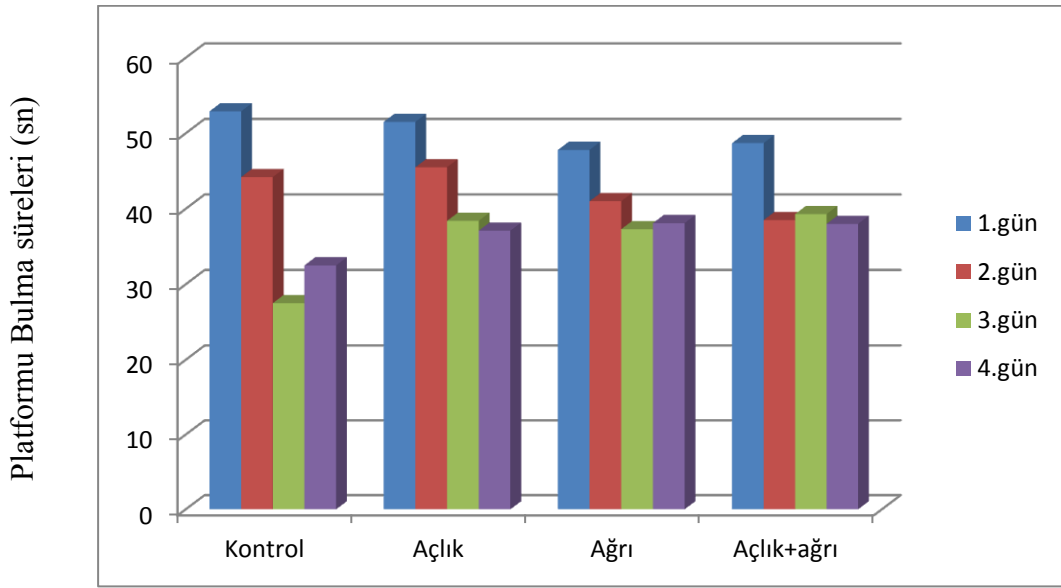
Öğrenme denemeleri sırasında 4 gün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerde açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grubun ve kontrol grubunun kaçış süresi değerleri Tablo 4.4’de sunulmuştur. Platformu bulma süresi her grupta azalmış fakat istatistiksel düzeyde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Günler arası bulunan veriler anlamlıdır. Gruplar platformu 4. gün, 1. güne ($p=0.000$) kıyasla daha hızlı bulmuşlardır. Bu da bize platformun yerini öğrendiklerini gösterir.

Tablo 4.4. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan sıçanların ve kontrol grubunun kaçış süresi değerleri (sn)

Grup	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	P (gün)
Kontrol (n=10)	52.9±1.6	44.2±1.4*	37.5±1.9*, δ ,	32.5±1.8*, δ	p=0.000
Açlık (n=10)	51.5±1.7	45.5±2.7	38.4±2.0*, δ ,	37.1±1.8*, δ ,	p=0.000
Ağrı (n=10)	47.8±1.9	41.0±1.8	37.3±1.6*	38.1±1.5*	p=0.000
Ağrı+açlık (n=10)	48.7±1.4	38.5±1.8*	39.3±1.5*	38.0±1.5*	p=0.000
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

*: $p<0.05$ güvenilirlik düzeyine göre 1.günden farklı

δ : $p<0.05$ güvenilirlik düzeyine göre 2.günden farklı



Şekil 4.3. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları süresi (sn)

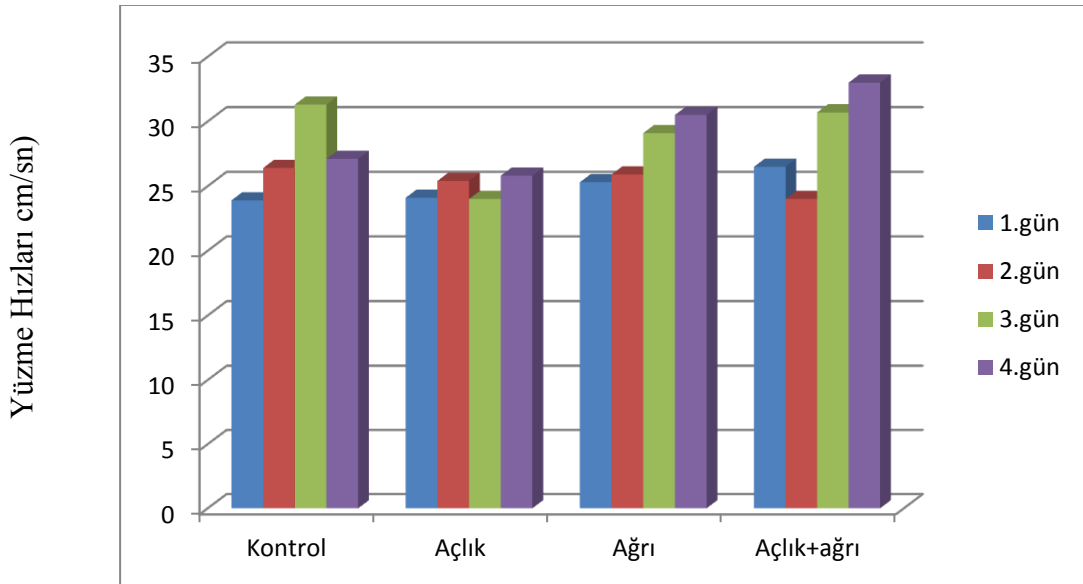
4.4.2. Açlık ve Ağrının Yüzme Hızına Etkisi

Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun 4 gün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerinde yüzme hızları (cm/sn) Tablo 4.5’de sunulmuştur. Yüzme hızları gün geçtikçe kontrol, ağrı, ağrı+açlık gruplarında artarken açlık grubunda ortalama bir hızda seyretmiştir. 4. gün de ise ağrı ($p=0.026$) ve ağrı+açlık ($p=0.004$) grubunun yüzme hızlarının açlık grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Tablo 4.5. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme hızları (cm/sn) değerleri

Grup	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
Kontrol (n=10)	23.9±1.3	26.4±0.9	31.3±1.8	27.1±1.3
Açlık (n=10)	24.1±1.3	25.4±1.1	24.0±1.2	25.8±1.7
Ağrı (n=10)	25.3±1.0	25.9±1.2	29.1±1.3	30.5±1.4**
Ağrı+açlık (n=10)	26.5±0.9	24.0±0.7	30.7±1.6	33.0±1.3**

** P<0.05 güvenirlilik düzeyine göre açlık grubundan farklı



Şekil 4.4. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1,2,3., ve 4.,günlerde yüzme hızları açısından öğrenme performansları süresi (cm/sn)

4.4.3. Açlık ve Ağrının Toplamda Alınan Yola Etkisi

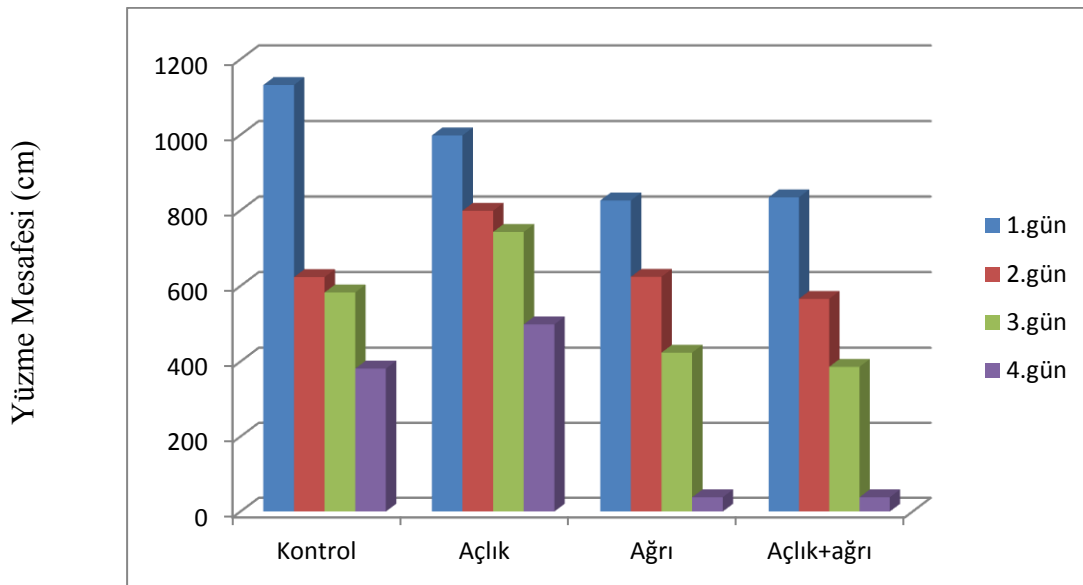
Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun toplamda aldığı yol (cm) Tablo 4.6'da sunulmuştur. 4gün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerde bütün gruplarda yüzme mesafesi azalmıştır. Fakat ağrı ve ağrı+açlık gruplarında bu azalış daha fazladır ve 4.gün çok daha fazla azalmıştır. 4. gün ağrı grubunun kontrol grubuna göre ($p=0.007$), ağrı grubunun açlık grubuna göre ($p=0.001$), ağrı+açlık grubunun da kontrol ($p=0.003$) ve açlık ($p=0.001$) grubunun değerlerine göre aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.6. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme mesafesi (cm)

Grup	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
Kontrol (n=10)	1131.9±118.2	623.4±93.3	583.0±133.6	381.2±74.4
Açlık (n=10)	998.4±113.5	799.1±100.2	542.9±87.5	458.3±82.2
Ağrı (n=10)	826.3±96.1	624.2±76.6	423.6±70.0	38.1±1.5*,**
Ağrı+açlık (n=10)	834.7±96.0	566.0±81.8	386.0±62.6	38.0±1.5*,**

** P<0.05 güvenirlilik düzeyine göre açlık grubundan farklı

* P<0.05 güvenirlilik düzeyine göre kontrol grubundan farklı



Şekil 4.5. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.günlerde kat ettikleri toplamda aldığı yol açısından öğrenme performansları (cm)

4.4.4.Açlık ve Ağrının Platforma Olan Ortalama Mesafeye Etkisi

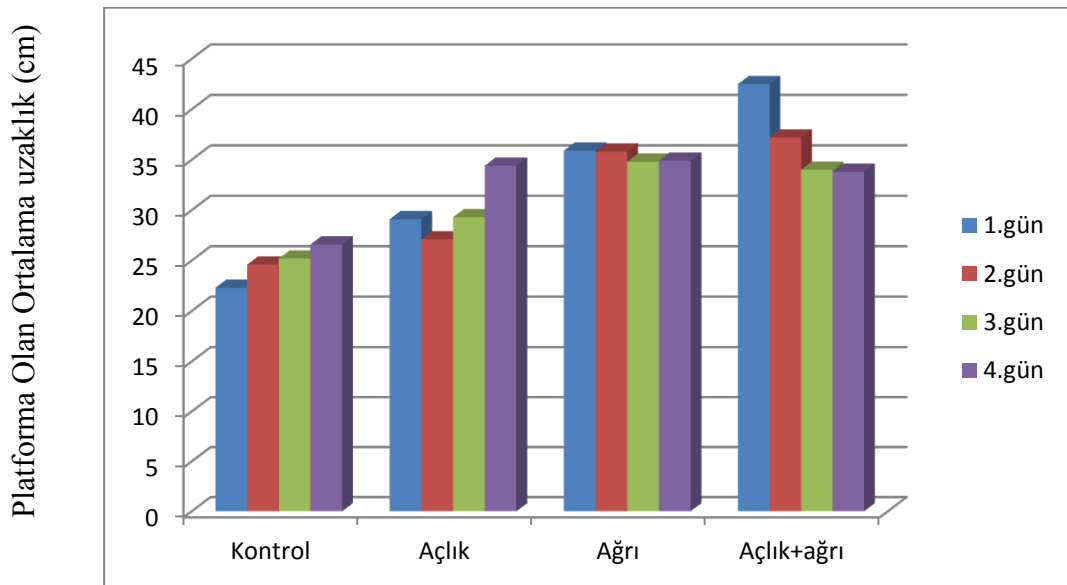
Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi Tablo 4.7’de sunulmuştur.4 gün boyunca 4 defa yapılan tekrarlı deneylerde platforma olan ortalama mesafede 1.gün kontrol grubu ile açlık (p=0.038), ağrı (p=0.000) ve ağrı+açlık (p=0.000) grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. 2. ve 3.gün ise anlamlı fark kontrol grubu ile ağrı (p=0.005, p=0.010) ve ağrı+açlık (p=0.000, 0.029) grupları arasındadır. 4.gün ise kontrol ve açlık (p=0.022), kontrol ve ağrı (p=0.008) ve kontrol ve açlık+ağrı (p=0.011)

grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. 4 gün boyunca kontrol grubu platforma diğer deney gruplarından daha yakın yüzmüştür.

Tablo 4.7. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi

Grup	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
Kontrol (n=10)	22.3±1.6	24.6±1.7	25.2±1.9	26.6±1.4
Açlık (n=10)	29.1±1.6*	27.1±2.5	29.3±2.2	34.4±2.3*
Ağrı (n=10)	35.9±2.4*	35.8±2.5*	34.8±2.0*	34.9±1.9*
Ağrı+açlık (n=10)	42.5±2.6*	37.2±2.7*	34.0±2.0*	33.8±1.8*
P	0.038			0.022
	0.000	0.005	0.010	0.008
	0.000	0.000	0.029	0.011

*:p<0.05 güvenilirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı



Şekil 4.6. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4., günlerde platforma olan ortalama uzaklık açısından öğrenme performansları (cm)

4.4.5. Açlık ve Ağrının 5.Gün (Platformsuz) Hedef Kadranda Geçirilen Süreye Ve Hıza Olan Etkisi

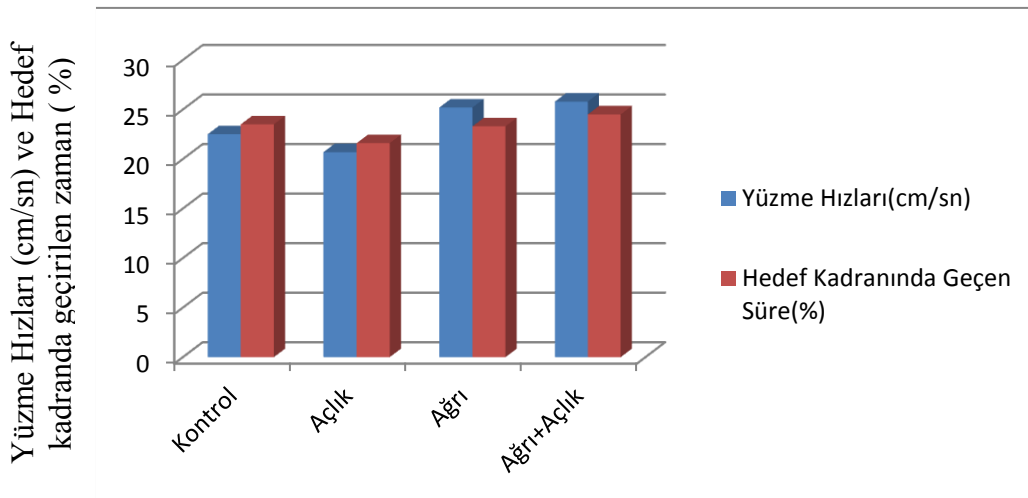
4.günden 24 saat sonra platform kaldırılmıştır. Bu işlemle sıçanların platformun olduğu kadranda geçirdikleri zaman yüzdesine ve yüzme hızlarına bakılmıştır. Bu son işlem hafıza ve bellek yeteneklerini test etmek için yapılmıştır. Tablo 4.8’de platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi sunulmuştur. Kontrol, ağrı, ağrı+açlık gruplarında yüzme hızı açlık grubuna göre fazladır. Fakat istatistiki anlamlılık kontrol ve ağrı grupları arasında ($p=0.031$), kontrol ve açlık+ağrı grupları arasında ($p=0.001$) açlık ve ağrı grupları arasında ($p=0.011$), açlık ve açlık+ağrı grupları arasında ($p=0.000$) bulunmuştur. Hedef kadranda geçirilen zaman yüzdesi açlık grubunda daha az bulunmuştur fakat istatiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4.8. Platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)

Grup	Yüzme hızı (cm/sn)	Hedef kadranda geçirilen zaman yüzdesi (%)
Kontrol (n=10)	22.5±0.8	23.5±2.1
Açlık (n=10)	20.7±1.0	21.6±1.9
Ağrı (n=10)	25.2±0.7*,**	23.3±2.0
Ağrı+açlık (n=10)	25.8±2.4*,**	24.5±1.9
P	0.031 0.001 0.011 0.000	$p>0.05$

*: $p<0.05$ güvenilirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı

** P<0.05 güvenilirlik düzeyine göre açlık grubundan farklı



Şekil 4.7. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının öğrenme fazında yüzme hızı(cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)

4.5. AÇLIK GLİKOZU VE KORTİZOL ÖLÇÜMLERİ

Her gruptan seçilen iki sıçanın deneye başlamadan önce ve deney sonrası açlık glikozu ve kortizol seviyeleri ölçülmüştür. Hiçbir işlem yapılmadan alınan bu kanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra deney sonrasında 40 hayvanın tümünden kan alınıp açlık glikozu ve kortizol tayini yapılmıştır. Bu sıçanların da başlangıçta hiçbir işlem yapılmayan 8 hayvanla karşılaştırılması Tablo:4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Hiçbir işleme tabi tutulmayan 8 hayvanla işlem yapıldıktan sonraki grupların açlık glikozu ve kortizol seviyelerinin karşılaştırılması

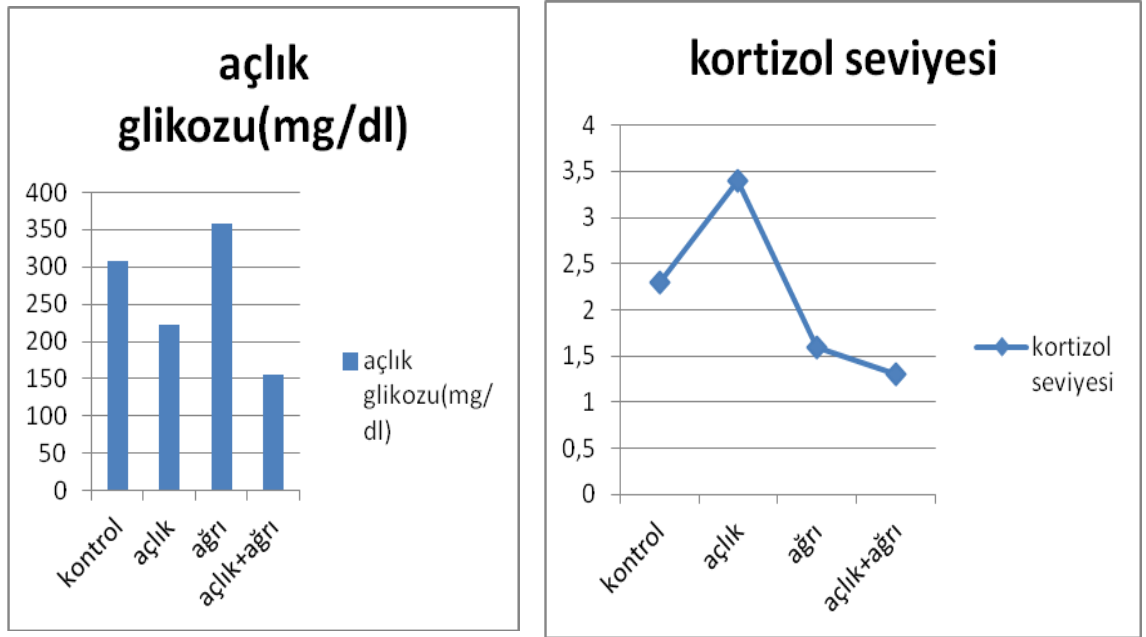
Grup	Açlık glikozu (mg/dl)	Kortizol(mcg/dl)
Kontrol (n=8)	308.1±31.8	2.3±0.2
Açlık (n=10)	223.3±14.0*	3.4±0.3
Ağrı (n=10)	357.2±19.4	1.6±0.2
Açlık+ağrı (n=10)	154.8±6.1*,**,***	1.3±0.3*,**
p	0.004 0.000 0.011 0.012	0.038 0.003

*p<0.05 güvenilirlik düzeyine göre kontrolden farklı

** p<0.05 güvenilirlik düzeyine göre açlıktan farklı

***:p<0.05 güvenilirlik düzeyine göre ağrıdan farklı

Açlık glikozunun açlık ve ağrı+açlık gruplarında, ağrı ve kontrol gruplarına göre daha fazla düştüğü saptanmıştır. Kortizol seviyesi ise kontrol grubuna göre ağrı ve açlık+ağrı gruplarında azalırken açlık grubunda artış göstermiştir.



Şekil 4.8. Kontrol grupları ve deney gruplarının açlık glikozu (mg/dl) ve kortizol (mcg/dl) seviyeleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut açlığa maruz bırakılan erkek sıçanlarda, kemoterapotik ajanla oluşturulan nöropatik ağrı davranışsal performansta farklılık gösterirken öğrenme ve hafızaları üzerinde her hangi bir etki oluşturmamaktadır.

Açlık, metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkiler ve fonksiyonel bozukluklara sebep olur (35). Açlığın şiddetine göre kan basıncında, glikoz seviyesinde vücut ağırlığında ve serum gastrin düzeyinde azalmalar olur (2). Yaptığımız bu çalışma bu verileri destekledi. Açlık glikozu seviyesi açlık oluşturulmayan gruplarda açlık oluşturulan gruplara göre daha yüksektir. Kontrol grubunun vücut ağırlıkları aynı kalırken, açlık oluşturulan grupların vücut ağırlığında azalma (10gr-15gr) olmuştur.

Açlığın 3. ve 5. günlerinde limbik ve sensomotor bölgelerin 3. ve 5. katlarında gözlenen morfolojik değişiklikler sensomotor ve limbik bölge nöronlarının açlığa orbital bölgeden daha önce cevap verdiğini ortaya koymaktadır. Bu görüş Popava ve ark. ile Rustamov tarafından yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Açlığın ilk dönemlerinde (1-3 gün) beyin korteksinin nöronları vücudun tümüyle gelen uyarılara cevap vermesini sağlar. Daha ileriki dönemlerde ise hücre içi kompanzasyon süreçler, hücre organellerinin yapısal değişimini sabit tutar. Aynı zamanda açlığın ilk safhalarında nöronlar arası ilişkiler güçlenerek sinaptik esneklik artar ve adaptasyon hafıza sistem programı oluşur. Daha ileriki dönemlerde ise (4 gün açlıktan sonra) hafıza sistemi bozulmaya başlar. Açlık süresi arttıkça hayvanlar açlık ve enerji merkezi (lateral hipotalamusta) az iş yapar. Refleks olarak organizmayı enerji koruma durumuna

getirmektedir. Yani hayvan refleks göstermekten kaçınarak kendi varlığını korumak istemektedir (2).

Yaptığımız çalışma bu literatür bilgisini desteklemektedir. Açlık durumunda davranışlarda yavaşlama kaydedildi. Açık alan düzeneğinde açlık grubunun toplamda kat ettiği mesafe, diğer gruplara göre daha az bulunmuştur. Moris yüzme testinde ise açlık grubundaki sıçanların dört gün boyunca yapılan testlerde hızı çok artmamıştır. Beşinci gün ise diğer gruplardaki sıçanlardan daha yavaştır. Hafızanın değerlendirildiği yarı alanda geçirilen süre yüzdesi açlık grubunda daha az olmasına rağmen anlamlı değildir. Bunun nedeni bizim dört günden daha az süre açlık oluşturmamız olabilir.

Kemoterapotik ajanlar kanser tedavilerinde kullanılır. Bu ilaçların yan etkileri arasında kemik iliği depresyonu ile birlikte periferik nöropati de vardır. İstenmeyen bu etkiler tedavinin durdurulmasına dahi neden olabilir. Bu yüzden hayvanlarda kemoterapotik ajan kullanılarak nöropati oluşturulması önem kazanmıştır. Sistemik olarak paklitaksel, vincristine ve sisplatin uygulamaları ile oluşturulan modeller belirgin allodini görülmesine neden olurlar ve sık kullanılan periferik nöropati modelleridir (5,22).

Xiao ve ark. paclitaxel ile nöropati oluşturarak, von Frey filamentleri ile davranış testi uygulamışlardır. Paclitaxel uyguladıkları grupta 4g'lık filamentlere cevap almışlardır. Diğer gruplarında ise 15 g'lık filamentlere cevap almışlardır. Bunu mekanik allodini olarak kabul etmişlerdir (68).

Vinca alkaloidleri içeren vincristine, malign tümörlerin tedavisi için kemoterapotik ajan olarak kullanılır. Vincristinin nöropati oluşturma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu mekanizmayı anlamak için ilk olarak Aley ve ark. (1996) ratlarda vincristine uygulayarak nöropati oluşturmuşlardır (26).

Siau ve Benett (2006)'de kemoteropatlere bağlı nöropatilerde gabapentinin etkisini araştırırken nöropati oluşturmuşlardır. Siau ve Benett çalışmalarında 50µg/kg dozunda vincristini 10 gün boyunca Sprague-Dawley ratlara (220-300g) i.p. olarak vermişler, davranış testi olarak von Frey filamentlerini (4g,8g,15g) uygulamışlardır. 4g'lık filamentlere cevap alarak allodini kabul etmişlerdir (69).

Siau ve Benett'in yaptığı modeli baz alarak yaptığımız çalışma onların çalışmasını destekler nitelikteydi. Von Frey testinde ağrı gruplarındaki sıçanlarda 4g'ın altındaki

filamentlere diğer gruplarda ise 10g'lık filamentlere cevap alınmıştır. Bu da bizim çalışmamızda da mekanik allodini geliştiğini göstermiştir.

Hiperaljezi nöropatik ağrının klinik semptomlarından biridir. Farelerde tibial sinir ligasyonu yapılarak nöropati oluşturulmuş ve termal uyaranla ağrı eşiği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada termal hiperaljezi ve allodini üçüncü günde oluşmuştur (70).

Aley ve ark.'nın (1996) vinkristinle uyguladıkları nöropatik ağrı modelinde termal uyaran kullanılmış ve termal hiperaljezi cevabına bakılmıştır (26).

Vincristine verilerek 3 gün açlık oluşturulan bu modelde ağrı eşiğini değerlendirmek için yapılan sıcak plaka testinde ağrı grubundaki sıçanların ayak çekme ve yalama süreleri diğer gruptaki sıçanlara göre uzamıştır. Fakat anlamlı değildir. Kuyruk çekme testinde de ağrı +açlık oluşturulan grupta kuyruk çekme süresi uzamıştır. Termal uyaran ile ağrı eşiği değerlendirme bulgularımız literatürden farklıdır. Yapılan sıcak plaka ve kuyruk çekme testinde ağrı gruplarındaki sıçanların cevabının diğer gruptaki sıçanlara göre beklediğimizin aksine daha geç olduğu saptanmıştır.

On gün vincristine uygulanan sıçanlarda termal stimülasyonla ağrı eşiği değişmeye de santral reaksiyon süresinin uzaması ve mekanik allodini gelişmesi ilaca bağlı geçici nöropati oluştuğunu ve supraspinal ağrı modülasyonunun varlığını gösterir.

Nöropatik ağrıda davranış değişiklikleri gözlenir (23,24). Bizim yaptığımız bu çalışmada davranış değişiklikleri gözlemlenmiştir. Davranışlardaki değişimi ölçmek için yaptığımız açık alan testinde merkezde geçirilen süre ve periferden merkeze geçme sayısı azalmıştır. Bu bize sıçanlarda kemoterapötik ajan verilerek oluşturulan nöropatik ağrının stres oluşturduğunu ve daha çok periferde gezdiğini, merkeze çok geçmediğini gösterir. Ancak periferde ilk geçiş zamanının ağrı gruplarında diğer gruplara göre uzun olması beklediğimizin aksine bir bulgudur. Morris yüzme testinde ise ağrı gruplarının yüzme hızı artmış, yüzme mesafesi azalmıştır.

Stres sırasında kortizol seviyesinde artış olmaktadır (71). Bizim yaptığımız çalışmada da açlık grubunun kortizol seviyesi yükselmiştir, ancak ağrı gruplarında beklenenin aksine kortizol seviyesi düşmüştür. Bunun nedeni vincristinin başka bir yan etkisi olan adrenal bezleri baskılaması olabilir.

Bireylerin bilinçli ya da bilinçsiz olarak etkileşimde bulundukları yaşantılar sonucunda 'öğrenme'nin meydana geldiği ve bunun sonucunda bireyde bilişsel, duyuşsal

değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Ağrı öğrenmeyi etkileyen etmenler arasındadır. Ağrıyla beraber dikkati toplama ve bir konuya odaklanma bozulur, öğrenme ve hafıza performansı etkilenir (7). Moris su tankı yer bulma öğrenmesini (spasyal öğrenmeyi) değerlendirmek için özellikle sıçan fare gibi kemirgenlerde tercih edilen bir düzendir (60). Bu çalışmada öğrenmenin değerlendirildiği ilk dört günde gruplar arası anlamlı farklılıklar oluşmamış bütün gruplarda öğrenme gerçekleşmiştir. Hafızanın değerlendirildiği beşinci gün ise hedef kadranda geçirilen süre yüzdesi çok farklı değildir. Bizim yaptığımız bu çalışmada açlık ve ağrı öğrenme ve hafızayı etkilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışmanın verilerine göre açlık ve ağrı stres oluşturarak lokomotor aktivitelerde değişikliğe yol açarken öğrenme ve hafızayı etkileyen yapılarda herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. Moris su tankı testinin deneklerde hız sabit kalmadığı için bizim tezimizde uygun uzamsal öğrenme ve hafıza testi olmadığı düşünülmektedir. Bu stres faktörlerinin kullanıldığı diğer araştırmalarda uzamsal öğrenme ve hafıza testi olarak farklı testler kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Sönmez F., Ozan E. Açlık sonrası doyurulmanın sıçan mide dokusu üzerine etkileri: Işık mikroskopik çalışma. Fırat Tıp Dergisi 2005;10:96-102.
2. A. Temur, F. Askerov, H.B. Temur, H. Karadağ. Açlığın beyin korteksinin farklı bölgelerindeki nötral peptid hidrolazların aktifliği üzerine etkisi. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi, 2008;1:43-48.
3. Dizdar Y. Ağrının Fizyolojisi ve İlerleticileri. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmokoloji A.B.D., Meslek İçi Sürekli Eğitim Programı, 1990:7-11.
4. Aydın O. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3:37-48.
5. Zarifoğlu M. Nöropatik ağrı. Birinci Basamak İçin Psikiyatri Dergisi. 2003;2:1-8.
6. Atasoy A. Deney hayvanlarında ağrılı uyaranların davranış parametrelerine etkisi ve cinsiyetin önemi. Yüksek Lisans Tezi (Danışman A. Gölge), Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2005:1-2 .
7. Keleş E., Çepni S. Beyin ve öğrenme. Türk Fen Eğitim Dergisi 2006;3:66-80.
8. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Pres; 1994: sf:211-218.
9. Ertekin C., Ağrı nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18
10. Raj PP;(2000) Ağrının taksonomisi. Erdine S.(Editör). Ağrı. 1. Baskı, İstanbul: Alemdar Ofset; 2000:12-20.
11. Erdine S; Ağrının Tanımı. Ed; Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi 2. Baskı 2003: 1-6.

12. Babacan A., Akçalı T. Ağrı ve tedavisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 20.yıl yayınları, 1999: 7-8.
13. Kaya M. Lumbar epidural anestezi ile yapılan Tur P ameliyatlarında intravenöz uygulanan parasetamolün levobupivakain tüketimi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Ok Meydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Anestiziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul 2009: 43-44.
14. Bonica JJ: Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990: 28-94.
15. Erdine S. Ağrı mekanizmaları: Erdine S (editör). Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:20-29.
16. Kahramanoğlu M. Deneysel nöropatik ağrı modelinde lokal uygulanan Ngf ve Anti Ngf'nin etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestiziyoloji ve Reanimasyon ABD, 2006:7-11.
17. Dökmeci I: Eikozonoidler ve steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar; Farmakoloji-Temel kavramlar. Nobel Tıp Kitabevi, 2000:380-420.
18. Guyton C., Tıbbi Fizyoloji.(7.baskı). Nobel Tıp Kitap Evi, Ankara, 1989:845-865:1161-1175.
19. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (editörler). 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004:310-358.
20. Beaulieu P, Rice ASC. Applied Physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE (editors). Acute pain. Second Edition, London: Arnold Press 2003:3-6.
21. Fürst S. Transmitter involved in antinociception in the spinal cord. Brain Res Bulletin 1999; 48:129-214.
22. Ulugöl A. Nöropatik ağrı hayvan modelleri. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-7 Kasım Manavgat, Antalya, Türkiye. Kongre Özet Kitabı. 2009:100-102.

23. Lavoie Smith EM, Beck SL, Cohen J. The total neuropathy score: A tool for measuring Chemotherapy- induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 2008;1:35.
24. Perry MC, Hausheer FH. Chemotherapy induced peripheral neuropathy. *The chemotherapy source book* (4. baskı). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 234–244.
25. Legha SS. Vinkristin nörotoksisite. *Tıbbi Toksikoloji*. 1986; 1: 421-427.
26. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: A model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience* 1996;73:259-265.
27. Ganong.W.F. Tıbbi Fizyoloji. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviren)*. 20. baskı, İstanbul: Nobel, 2002.
28. Gökmen E. Wernicke Korsakoff Hastalığı ve Uzun süreli açlığın diğer nörolojik, sistemik komplikasyonları. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul*, 1998:25-30.
29. Dreyfus PM. Neurologic diseases. Schneider HA, Anderson CE, Coursin DB, ed. *Nutritional Support of Medical Practice*, 2nd ed. Harper and Row Pub. Inc. 1983.
30. Yiğit R. Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. Ziya Ziylan, *Öğrenme ve Bellek*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:293–298.
31. Barry SF, Randolph BS, Stephen MR. Synapsis of neuropsychiatry. New York, Maple Pres, 2000:112–287.
32. Agras WS, Wilson GT. Learning theory. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry*, 7 th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:413-425.
33. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Gökbel H. Sinir sisteminin yüksek fonksiyonları: Şartlı refleksler, öğrenme ve ilişkili Olaylar. *Barış Kitabevi*, Cilt 1, 17. Baskı, 329–333.
34. Tanrıdağ O. Teoride ve pratikte davranış nörolojisi. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 1994: 47–48.

35. Baysal A. Beslenmenin beyin gelişimi ve davranış üzerine etkisi. *Gıda Teknolojisi Dergisi*,2013;1:41–44.
36. Dubner R. Methods of assessing pain in animals.In: Wall PD. and Melzack R(eds), *Textbook of Pain* Churchill Livingstone, Edinburg 1994:293-302.
37. Tjølsen A, Hole K. Animal models of analgesia. In: Dickenson AH and Besson JM (eds), *Pharmacology of pain* springer verlag, Berlin 1997:1-20.
38. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain Sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941;72:74-9.
39. Eddy NB, Leimback D. Synthetic analgesics. II. Dithinylbutenyl and Dithinyl buteny 58 lamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 107:385-93.
40. Kartal F, Özyalçın NS. Hayvanlarda akut ve kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. Önal SA (editör). *Algoloji*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004: 299–324.
41. Hammond DL. Inference of pain and its modulation from simple behaviors. In: Champman CR and Loeser JD (eds), *Issues in pain measurement: Advances in pain research and therapy* raven press, New York 1989:69–91.
42. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 1994, 53:55–63.
43. Levine JD, Feldmesser M, Tecott L,Gordon NC and Izdebski K. Pain induced vocalization inthe rat and its modification by pharmacological agents. *Brain Res* 1984; 296:121-127.
44. Borszcz GS,Johnson CP, Fahey KA. Comparison of Motor reflex and vocalization threshold following systemically administered morphine, fentanyl and diazepam in the rat: Assesment of sensory and performance variables. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:827-834.
45. Crocker AD, Russell RW. The up-and-down method for the determination of nociceptive threshold in rats. *Pharmacol Physiol Behav* 1984;21:133-136.
46. Eschalier, Marty H, Trolese JF, Montcharmont L and Fialip J. An automated method to analyse vocalization of unrestrained rats submitted to noxious electrical stimuli. *J Pharmacol Methods* 1988;19:175-184.

47. Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:157-163.
48. Colburn RW, Coombs DW, Degnan CC, Rogers LL. Mechanical visceral pain model: Chronic intermittent intestinal distention in the rat. *Physiol Behav* 1989;45:191-197.
49. Feng Y, Cui ML, Al-Chaer ED, Willis WD. Epigastric antinociception by cervical dorsal column lesions in rats. *Anesthesiology* 1998;89:411-420.
50. Candland KC, Nagy ZM. The open field: Some comparative data. *Ann NY Acad Sci* 1969;59:831-859.
51. Adreani R, Baccalar LFS. Animal models: Trait or state measure? The Test – retest reliability of the elevated plus maze and behavioral despair. *Prog. Neuro-Psychopharma. Biol Psychiat* 2000;24:549-560.
52. Jardim MC, Nogueira RL, Graeff FG, et al. Evaluation of the elevated t-maze as animal model of anxiety in the mouse. *Brain Res Bull*, 1999;48;4:407-411.
53. Zangrossi H, Graeff FG. Behavioral validation of the elevated t- maze, a new animal model of anxiety. *Brain Res. Bull* 1997;44;1:1-5.
54. Ohl F. Testing for anxiety. *Clinical neuroscience research* 2003;3:233-238.
55. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003; 463:3-33.
56. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiology & Behavior* 1982; 29: 785-787.
57. Lieben CKJ, Oorsouw K, Deutz NEP, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behavioural Brain Research* 2004; 151:53-64.
58. Franke H, Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2001; 70:291-303.

59. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 1984;11:47-60.
60. Rudi DH, Peter PD. Applications of the morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews* 2001; 36:60-90.
61. Groen T, Kadish I, Wyss JM. Old rats remember old tricks; memories of the water maze persist for 12 months. *Behavioural Brain Research* 2002; 136:247-255.
62. Ferguson SA, Cada AM. Spatial learning/memory and social and nonsocial behaviors in the spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague Dawley rat strains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2004; 77:583-594.
63. Schimanski LA, Nguyen PV. Multidisciplinary approaches for investigating the mechanisms of hippocampus-dependent memory: a focus on inbred mouse strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004; 28: 463-483.
64. Lalonde R, Qian S, Strazielle C. Transgenic mice expressing the PS1-A246E mutation effects on spatial learning exploration, anxiety and motor coordination. *Behavioural Brain Research* 2003; 138:71-79.
65. Kanıt L, Yılmaz Ö, Taşkiran D, Balkan B, Furedy JJ, et al. Nicotine interacts with sex in affecting rat choice “Look Out” and “Navigational” cognitive styles in the morris water maze place learning task. *Brain Research Bulletin* 1998; 46: 441-445.
66. Vera K, Jana J, Ondrej K, Pavel S, Ivan K, et al. Combined restraint and cold stress in rats: Effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and Corticosterone. *Behavioural Brain Research* 2003; 142:143-149.
67. Hidekazu M, Masaya H, Taneo F, Manabu A, Kiyofumi Y, et al. Dissociation of impairment between spatial memory and motor function and emotional behavior in aged rats. *Behavioural Brain Research* 1998; 91:73-81.

68. Xiao W.H., Benett G. J., Zheng F.Y., Bordet T., Pruss M.R., Olesoxime (cholest-4-en-3-one, oxime): Analgesic and neuroprotective effects in a rat model of painful peripheral neuropathy produced by the chemotherapeutic agent, Paclitaxel. *Pain*. 2009 December 15;147:202-209.
69. Siau C, Xiao W., Bennett G.J. Paclitaxel- and Vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: Loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp neurol*, 2006; 201:507-514.
70. Özyiğit F, Tamer M, Dökmeci D, Ulugöl A. Farelerde periferik nöropati için yeni bir deneysel model: Tibial sinir ligasyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;23:140-144.
71. Kocatürk P. Strese cevap. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2000;53:49-56.

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 14.09.2011

Toplantı Sayısı: 08

Karar No: 11/112

Etik kurul toplantısı

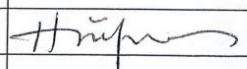
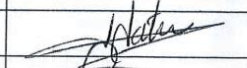
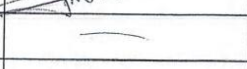
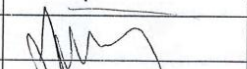
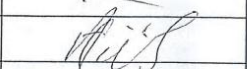
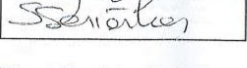
14.09.2011

tarihinde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurul

Prof.Dr.Harun ÜLGER

Başkanlığı'nda gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Abdullah İnci	Prof.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda Erdoğan	Doç.Dr	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Yrd.Doç.Dr		
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Asiye Gökdelen			
Serpil SARIOZKAN	Doç.Dr.	Dekam	

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ tarafından yapılan "Akut Açlığa Maruz Bırakılan Yetişkin Erkek Sıçanlarda Kemoterapötik Ajanla Oluşturulan Nöropatik Ağrının Davranış, Öğrenme ve Hafızaya Etkisinin Araştırılması" adlı araştırması incelenerek çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 14.09.2011

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Harun ÜLGER

ASLINA AYKIRI

Birgül Kacaman

Dekam Sekreteri



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ünzüle ŞAHİN (ALPASLAN)

Uyruğu : T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri : 07.04.1986, Ankara

Medeni Durumu : Evli

Tel : 0505 491 01 29

Email : şeker_kiz8600@hotmail.com

Yazışma Adresi: Yenidoğan Mah. Fakülte Toki Kümevleri C3-8 No:7/9
Talas/KAYSERİ

7.EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Ankara Üniversitesi	2008
Lise	Kurtuluş Lisesi (Y.D.A.)	2004

8.İş Deneyimleri

Yıl	Kurum	Görev
2009-2013	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire

Yabancı Dil
İngilizce