



İnflamatuvar Hastalıklarda Santral Ağrı

Prof. Dr. Canan ÇELİK
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Rheumatology

journal homepage: www.elsevierhealth.com/berh

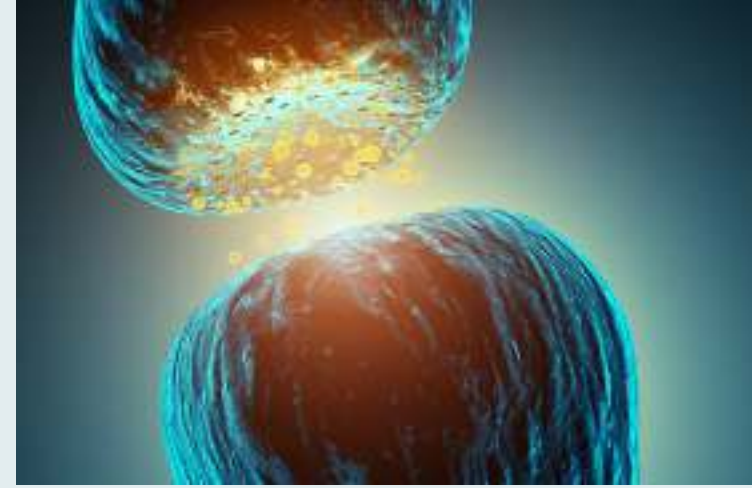
4

Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases


Fabiola Atzeni, MD, PhD ^{a,*}, Ignazio Francesco Masala ^b,

- ▶ RA ve SpA gibi inflamatuvar hastalıklarda ağrı zaman zaman yoğun, tedaviye dirençli olmakta ve disabiliteye yol açmaktadır
- ▶ Ağrı, sıklıkla multifaktöriyeldir, santral ve periferik orjinli olabilir, aktif inflamasyon veya inflamatuvar zeminde gelişen eklem hasarına bağlı olabilir

-
- ▶ RA ve SpA'li hastalarda santral mekanizmalara bağlı kronik yaygın ağrıyı, inflamatuvar ağrıdan ayırmak önemlidir



-
- ▶ RA'da ağrı sıklıkla inflamasyonun bir göstergesidir
 - ▶ Fakat ağrı şiddetinin, periferik inflamasyonla korelasyonunun zayıf olduğu, görülmektedir
 - ▶ Birçok araştırmacı, SpA'da oluşan yaygın ağrı sendromunda, ağrıya karşı genetik bir duyarlılığın varlığına ve SSS'de nöroplastik değişiklikler ile ağrı geçişinin arttığına inanmaktadır

-
- ▶ RA'da santral sensitizasyon gibi ağrı proçesindeki değişiklikler eklem inflamasyonu ile çakışabilir, ve DAS28'in değerlendirilmesini zorlaştırabilir
 - ▶ RA'lı hastalarda, FM görölme sıklığı genel popülasyondan daha fazladır (Atzeni ve ark. 2015, Lee ve ark. 2014)
 - ▶ RA hastalarına %13-17 oranında FM eşlik ettiği bildirilmiştir (Vladimirova ve ark. 2015)
-
- 



NIH Public Access

Author Manuscript

Arthritis Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2015 August 01.

Published in final edited form as:

Arthritis Rheumatol. 2014 August ; 66(8): 2006–2014. doi:10.1002/art.38682.

Subgrouping of rheumatoid arthritis patients based on pain, fatigue, inflammation and psychosocial factors

Yvonne C. Lee, MD, MMSc¹, Michelle L. Frits, BA¹, Christine K. Iannaccone, MPH¹, Michael

- ▶ Lee ve ark.'nın çalışmasında 169 RA'lı hasta değerlendirilmiş, hastalar 3 gruba ayrılmış;
 - 1) İyi kontrol altına alınmış, minimal yorgunluk ve psikososyal stresi olanlar
 - 2) Aktif inflamatuvar eklem ağrısı olanlar
 - 3) Şiddetli ağrı, yorgunluk ve diğer kronik non-inflamatuvar ağrı sendromu olanlar (eklem şişliği olmayanlar)

-
- ▶ Hastaların %47'sinde belirgin ağrı ve yorgunluğun olduğu saptanmış
 - ▶ RA'lı hastaların çoğunda minimal inflamasyon bulguları gözlenirken, kronik yaygın ağrı sendromu, yoğun ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğunun bulunduğu gösterilmiş

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis

Nalinie Joharatnam¹, Daniel F McWilliams¹, Deborah Wilson³, Maggie Wheeler¹, Ira Pande² and David A Walsh^{1,3,4*}

- ▶ 50 RA'lı hasta incelenmiş, elektronik basınç algometre kullanılarak, kantitatif duyu testi ile basınç ağrı eşiği ölçülmüş, sternum, dizin mediali ve anterior tibia üzerinde ölçüm yapılmış
- ▶ Basınç ağrı eşiği (PPT), RA'lı hastalarda kontrollerden daha düşük bulunmuş, (yaygın hiperalezi ve allodini ile karakterize), **düşük PPT, santral ağrının bir göstergesi kabul edilebilir**

- ▶ Bu çalışmada hastaların % 48'inde FM kriterleri saptanmış
- ▶ FM ile RA birlikteliği olan hastalarda PPT önemli derecede düşük bulunmuş
(aynı zamanda yaygın ağrı, somatik semptomlar, yorgunluk, mod düşüklüğünün de eşlik ettiği belirtilmiş)

- ▶ SpA'da inflamatuvar hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI anlamlı olmayabilir
- ▶ Primer FM'li kadın hastalarda, AS'li kadınlardan daha yüksek BASDAI skorları bulunmuş
- ▶ AS ile FM birlikteliği olan kadınlarda BASDAI ve BASFI skorları daha yüksek bulunmuş
- ▶ Aloush ve ark. 36 AS'li hastayı incelemişler, kadınların %50'sinde FM olduğunu (erkeklerde 0), bu hastalarda BASDAI ve BASFI skorlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır

(Aloush V, Ablin JN, Reitlat T, et al. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2007;27:865e8)

- ▶ Bir başka çalışmada, 71 AS'li hasta değerlendirilmiş, FM prevalansı %15 olarak bulunmuştur

(Azevedo VF, Paiva Edos S, Felipe LR, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol 2010;50:646e50)

Atzeni ve ark. 2015



-
- ▶ FM ve kronik yaygın ağrı olgularında olduğu gibi, SpA'lı hastaların çoğunda, santral ağrı mekanizmalarındaki değişiklikler nedeniyle, orta derecede ağrı devam etmektedir
 - ▶ Tedavide anti-TNF veya diğer hastalığı modifiye edici ilaçlardan ziyade, trisiklik antidepresanlar, veya fluoxetine gibi serotonin geri alım inhibitörleri yararlı olabilir

Atzeni F, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A, Cazzola M, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. Reumatismo. 2014 Jun 6;66(1): 28-32.



-
- ▶ RA'lı hastalarda, FM görölme sıklığı genel popülasyondan daha fazladır (Atzeni ve ark. 2015, Lee ve ark. 2014)
 - ▶ Yaş ve cinsiyet uyumlu AS'li hastalarda kronik yaygın ağrı sendromlarının, genel popülasyondan 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir

- ▶ SpA'da ağrıya duyarlılığın artışı, hiperaljezi ve allodini ile ilişkili olabilir, lokal ya da yaygın olabilir, başlangıçtaki periferik hasar veya inflamatuvar süreç ile tetiklenebilir
- ▶ Aynı zamanda temporal sumasyon (“wind-up”), “long-term potentiation”, heterosinaptik “potentiation”, inen ağrının inhibisyonu (disfonksiyonel “descending” ağrı inhibisyonu) ve inen fasilatör yolların aktivasyon mekanizmalarını içerir
- ▶ RA'da inflame sinoviumda üretilen PG, bradikinin, proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6, NGF-beta), periferik sinirleri sensitize eder, ve ağrı gelişimine katkıda bulunur
- ▶ Sinir sonlanmaları sadece sinoviyumda değil, aynı zamanda eklem kapsülü, ligamanlar, menisküs, subkondral kemik, tendon kılıfları ve kaslarda da bulunmaktadır

- ▶ RA'da sinovit, nörotransmitterlerdeki (GABA, substans P, “calcitonin gene-related peptide” (CGRP)) değişiklikler ve nörotransmitterlerin spinal korddaki reseptörleri ile ilişkilidir
- ▶ Spinal kordda astrosit ve mikroglia aktivasyonu, ağrı oluşumunu fasilite eden, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 oluşmasına yol açmaktadır
- ▶ Nosiseptif transmisyon, aynı zamanda inen ağrı yollarının aktivasyonunun artması, ve inhibisyonunun azalması sonucunda artmaktadır
- ▶ Sonuç olarak santral sensitizasyon, inflame eklemin innervasyonu ve ilişkili dokuların ağrı eşiklerinin azalmasından daha geniş kapsamlı bir kavram olarak görünmektedir

- ▶ RA'da parasetamol ve opioid (kodein, tramadol, oxycodone, gibi) kombinasyonları tek başına opioid kullanımından daha etkilidir
- ▶ Nöromodölatör kullanımını destekleyen kanıtlar zayıftır, 4 küçük plasebo kontrollü randomize çalışmada (2 nefopam ile Avrupa'da kullanılan santral etkili analjezik, 1 topikal kapsaisin, 1 oro-mukozal kannabis), otörler topikal kapsaisini ağrı tedavisinde adjuvan olarak yorumlamışlar
- ▶ 3e (“evidence, expertise ve exchange”) tarafından önerilen diğer adjuvan tedaviler, gabapentin ve pregabalindir

- ▶ Trisiklik antidepresanlar (TCAs, amitriptilin, dothiepin, ve imipramin) serotonin ve norepinefrin geri alımını ve nöronal sodyum kanallarını inhibe ederler
- ▶ 8 RCT'nin sistematik derlemesinde, RA ile ilişkili ağrının tedavisinde antidepresan tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında yetersiz kanıt bulunmuş
- ▶ Fakat 3e önerileri inflamatuvar artritlerde TCAs'ları adjuvan tedavi olarak yorumlamaktadırlar, buna rağmen TCAs ağrıyı rahatlatmakta antikönvülsanlar gibi plasebodan daha iyi ve ağrıyı modifiye edici ilaçlar olarak yorumlanmaktadırlar
- ▶ RA'lı hastalarda kronik ağrı tablosu nedeniyle kognitif davranışsal tedavi de önemlidir
- ▶ SpA'da, TCAs (amitriptilin gibi), fluoxetine gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri, venlafaxine, milnacipran ve duloxetine gibi serotonin ve norepinefrin inhibitörleri, FM'li hastalarda kronik yaygın ağrı tablolarında yararlı olabilir

Atzeni ve ark. 2015

Ağrı → kompleks ve multifaktöriyel bir fenomen

- ▶ Artritlerdeki kronik yaygın ağrının mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır, genetik ve/veya ailesel predispozisyon, psikolojik faktörler, inflamasyon veya sitokinlere bağlı olarak gelişebilir ya da gelişmeyebilir, biri ya da hepsi nosiseptif sistemi etkileyebilir
- ▶ Santral ve periferik sinir sistemi sinyallerinin, arasındaki etkileşimlerin sonucu ortaya çıkar, akut ağrı çoğunlukla inflamasyon ve/veya periferik doku hasarı gibi nosiseptif inputa bağlıdır, kronik ağrı (genellikle 3 ay ve üzeri) ise SSS inputlarına bağlı olarak gelişir

Enhanced Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus during Antigen-Induced Arthritis in Adult Rat – A Crucial Role of Immunization

Johannes Leuchtweis¹, Michael K. Boettger^{1*}, Fanny Niv², Christoph Redecker², Hans-Georg Schaible^{1*}

- ▶ Artritlerde periferik inflamasyon, nosiseptif yolların sensitizasyonu, ağrıyla ilişkili mediyatör, reseptör ve iyon kanallarının regülasyonu ve glial aktivasyon gibi sinir sistemindeki kısa veya uzun süreli değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır
- ▶ Ağrılı hastalıklar kronikleştiğinde, sadece nosiseptif sistem etkilenmemekte, aynı zamanda beyin fonksiyonları da (kognitif fonksiyonlar, öğrenme, çevresel değişikliklere adaptasyon, mod değişiklikleri gibi) etkilenmektedir

- ▶ Kronik artritler, inflamasyonu etkileyen önemli nöroendokrin değişiklikler ile karakterizedir
- ▶ Beynin periferal inflamasyona verdiği cevap ve oluşan nöroplastik değişiklikler tam olarak anlaşılamamıştır
- ▶ “Hippocampal dentate gyrus”un subgranüler zonunda gelişen nörogenesis, beyin nöroplastistesinin önemli bir mekanizmasıdır
- ▶ Erişkinlerde nörogenesis, tüm yaşam boyunca beynin sınırlı alanlarında oluşmaktadır
- ▶ Yeni oluşan nöronlar, hipokampal dentat girusun tabakaları arasına yerleşir, ve var olan hipokampal devre sistemi ile birleşir

- ▶ Leuchtweis J, Boettger MK, Niv F, Redecker C, Schaible HG. Enhanced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus during antigen-induced arthritis in adult rat--a crucial role of immunization. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e89258.

- ▶ Değişen çevre koşulları karşısında beyin, performansını modüle eder, yeni hücreler sinaptik plastisiteye katkıda bulunur
- ▶ Erişkinlerde, öğrenme, hafıza gibi kognitif beyin fonksiyonları, hipokampustaki nörogenezis ile ilişkilidir
- ▶ Subgranüler zondaki nörogenezis, yaşlanma, psikososyal faktörler, fiziksel stres, radyasyon, zengin çevre ve egzersiz gibi faktörlerle etkilenecek şekilde azalabilir, ya da artabilir

Leuchtweis J, Boettger MK, Niv F, Redecker C, Schaible HG. Enhanced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus during antigen-induced arthritis in adult rat--a crucial role of immunization. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e89258.

- ▶ Erişkinlerdeki nörogenezis, proinflamatuvar sitokinlerle değiştirilebilir, bazıları neurogenezisi inhibe ederken, bazıları stimüle edebilir
- ▶ Bazı çalışmalar santral sinir sistemindeki inflamatuvar durumların nörogenezisi inhibe ettiğini göstermiş, fakat farelerde antijen ile ilişkili artritlerin deneysel modelinde nörogenezisin stimüle edildiği gösterilmiştir

Leuchtweis J, Boettger MK, Niv F, Redecker C, Schaible HG. Enhanced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus during antigen-induced arthritis in adult rat--a crucial role of immunization. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e89258.



- ▶ Antijen ile ilişkili artrit (AIA) modeli, insandaki RA ile benzerlik gösterir
- ▶ İmmun sistemle ilişkili artritler, sadece inflamatuvar immün süreçle ilişkili değildir, nöronal aktivasyon ve nöroplastisitenin sonucu olarak, ağrı ve yürüme değişiklikleri gibi nörolojik sonuçlarla da birliktedir
- ▶ Nörogenezis değişiklikleri, ya immün sistem, ya da sinir sistemi ya da her ikisindeki değişikliklerle birliktedir
- ▶ Leuchtweis J, Boettger MK, Niv F, Redecker C, Schaible HG. Enhanced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus during antigen-induced arthritis in adult rat--a crucial role of immunization. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e89258.

- ▶ Leuchtweis ve ark.nın çalışmasında, 3 grup rat alınmış:
 1. Kontrol grubu
 2. Artrit oluşturan antijen ile immunize edilmiş olanlar (artrit bulguları ve nörolojik semptomlar yok)
 3. Dize antijen enjeksiyonu ile lokal inflamasyon, ağrı ve lokomotor davranış değişiklikleri gelişenler

- ▶ Ratlarda diz ekleminde kronik AIA'lerde, **immun sistem aktivasyonunun**, hastalık ile ilgili belirli bir semptom olmasa bile, **nörogenezisi stimüle edebileceği** gösterilmiştir

- ▶ *****Nörogenezisi oluşturan ana faktörün**, dizdeki inflamasyon ya da semptomlara bağlı olmadığı, **immunizasyonun sistemik reaksiyonu** olarak görüldüğü dikkati çekmektedir***

Leuchtweis J, Boettger MK, Niv F, Redecker C, Schaible HG. Enhanced neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus during antigen-induced arthritis in adult rat--a crucial role of immunization. PLoS One. 2014 Feb 21;9(2):e89258.





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroimmunology

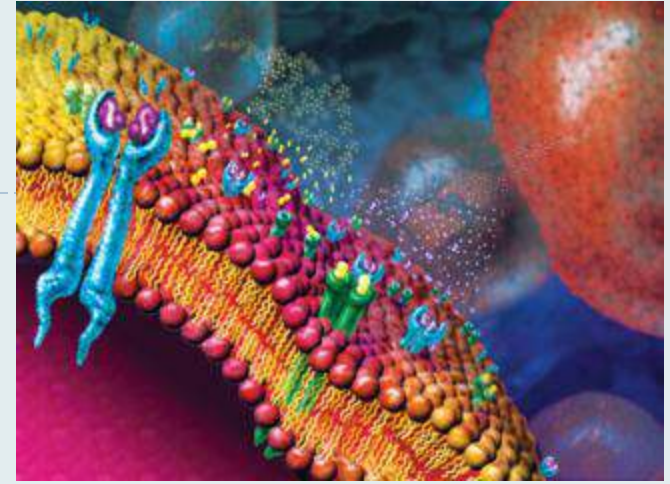
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneuroim

Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis

Eva Kosek^{a,*}, Reem Altawil^b, Diana Kadetoff^a, Anja Finn^c, Marie Westman^b, Erwan Le Maître^b, Magnus Andersson^d, Mats Jensen-Urstad^e, Jon Lampa^b

- ▶ Kronik ağrı durumlarında, santral sensitizasyon, fasilitasyon ve disinhibisyon gibi SSS mekanizmaları, sorumlu görünmektedir

Glia Hücreleri



- ▶ TNF,
- ▶ IL-1 beta,
- ▶ IL-6,
- ▶ IL-8,
- ▶ Kemokin ligand2 (CCL-2)
("monosit chemoattractant protein 1" (MCP-1)),
- ▶ "Brain derived neurotrophic factor" (BDNF),
- ▶ "Nerve growth factor" (NGF),
- ▶ Glutamat ve
- ▶ Substans P (SP) gibi pro-inflamatuvar sitokin/kemokinleri salgırlarlar

- ▶ Hayvan çalışmaları, insanlarda kronik ağrının gelişmesinde **aktif glia hücrelerinin önemli bir aktör** olduğunu göstermektedir

- ▶ Nöropatik ağrılı hastalarda olduğu gibi, nosiseptif kronik ağrılı hastalarda da, serebrospinal sıvıda, pro-inflamatuar sitokin/kemokinlerin konsantrasyonunun yüksek olduğu rapor edilmiştir
- ▶ Bu sonuç, ağrılı hastalarda nöroinflamasyonun rolünü desteklemektedir



- ▶ Kosek ve ark. nın çalışmasında, RA ve FM hastaları karşılaştırıldığında, serebrospinal sıvıda farklı sitokin profilleri bulunmuş
- ▶ RA'da IL-1 beta yüksek, IL-1Ra, IL-4 ve IL-10 düşük, FM'da IL-8 yüksek bulunmuş
- ▶ RA'da, serebrospinal sıvıda IL-1 beta düzeylerindeki artışın vagus aktivitesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiş
- ▶ Kronik ağrıda, periferik dokular ve, immun sistem ve glial hücreleri içeren santral sinir sistemi arasında çift yönlü bir ilişki olduğu dikkati çekmektedir

Kosek ve ark. 2015



Research Article

Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study

Nora Vladimirova,¹ Anders Jespersen,¹ Else Marie Bartels,¹ Anton W. Christensen,¹
Henning Bliddal,^{1,2} and Bente Danneskiold-Sams e^{1,2}

Copyright   2015 Nora Vladimirova et al.

- ▶ Santral ağrı sensitizasyonu, santral sinir sisteminde nosiseptif nöronların, normal ya da eşik altındaki afferent inputa karşı cevabının artışı olarak tanımlanmaktadır
- ▶ Klinik olarak bu durum, hiperaljezi ve allodini, algılanan ağrı alanının genişlemesi ile sonuçlanır

- ▶ RA'da ağrı, ya anket sorgulamalarıyla ya da eklemlerin palpasyonu ile değerlendirilir
- ▶ Komputerize “Cuff Pressure Algometry” (CPA), primer olarak kas ve derin dokuların sensitivitesini değerlendiren, kantitatif ağrı değerlendirme metodudur
- ▶ Vladimirova ve ark.nın çalışmasında, sağlıklı kontroller ile karşılaştırılan aktif RA'lı kadın hastalarda, ağrının temporal sumasyonu ile karakterize, santral ağrı sensitizasyon bulguları saptanmıştır



FIGURE 2: Cuff Pressure Algometry (CPA). The device consisted of a 61 cm tourniquet cuff, a computer-controlled air compressor, and an electronic 10 cm visual analogue scale (VAS). The cuff was placed on the widest part of the lower leg (not in relation to the joints). The measurements were carried out on the subject's dominant side.

Vladimirova ve ark.nın çalışmasında aktif RA'lı kadın hastalarda baldır kaslarında (tonik ağrılı "cuff" basınç stimülasyonu uygulanarak) basınç ağrı eşiğinin ve toleransın azalmış olduğu gösterilmiş (bu yüksek periferel ağrı sensitivitesini gösterir), ve santral ağrı sensitizasyonunu belirten, basınç ağrısının temporal sumasyonunun arttığı bulunmuştur

-
- ▶ Basınç ağrı eşiği: VAS 0 iken ilk artış, ilk ağrılı basınç hissi
 - ▶ Basınç ağrı toleransı: Ağrıya dayanamayıp sonlandırması
 - ▶ 5 dak aralarla 3 ölçüm
 - ▶ Algısal sumasyon: Cruriste tek ve çift band kullanılarak ağrı eşiği ölçülür, algısal sumasyon oranı=ağrı eşiği (çift cuff)/ağrı eşiği (tek cuff)
 - ▶ Temporal sumasyon (TS): Çift band ile ortalama basınç ağrı eşiği ve ağrı toleransı baz alınarak, tolerabl düzeyde 10 dak tutulur (VAS_{end} bulunur), hasta erken sonlandırmak isterse durdurulur
 - ▶ TS indeks: $\log(VAS_{end}/VAS_{max} * (10/TIME_{stimulation}) * VAS_{end})$
 - ▶ Jespersen, 2013
-



REVIEW

Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis

Hans-Georg Schaible

- ▶ Mekanik stimulusla (ROM hareketleri sırasında ve eklem palpasyonu) ağrı uyarıldığında, hasta **mekanik hiperaljezi** tanımlar
- ▶ Eğer normal ağrısız sıcak ya da soğuk bir stimulus ile uyarı sağlanırsa, hasta **termal hiperaljezi** hisseder
- ▶ Hiperaljezinin temelinde, nosiseptif nöronların uyarılma eşiğinde azalma ve zararlı stimulusa karşı oluşan cevabın artışı ile birlikte, stimulusa karşı nosiseptif sistemin sensitizasyonu söz konusudur



Sitokinler aynı zamanda önemli nöropatik ağrı mediatörleridir

- ▶ Sitokinler, inflamasyon üzerinden indirek olarak ağrı oluşumuna katkıda bulunurken, nosiseptif nöronlar üzerinde ayrıca direk bir etki de oluşturur

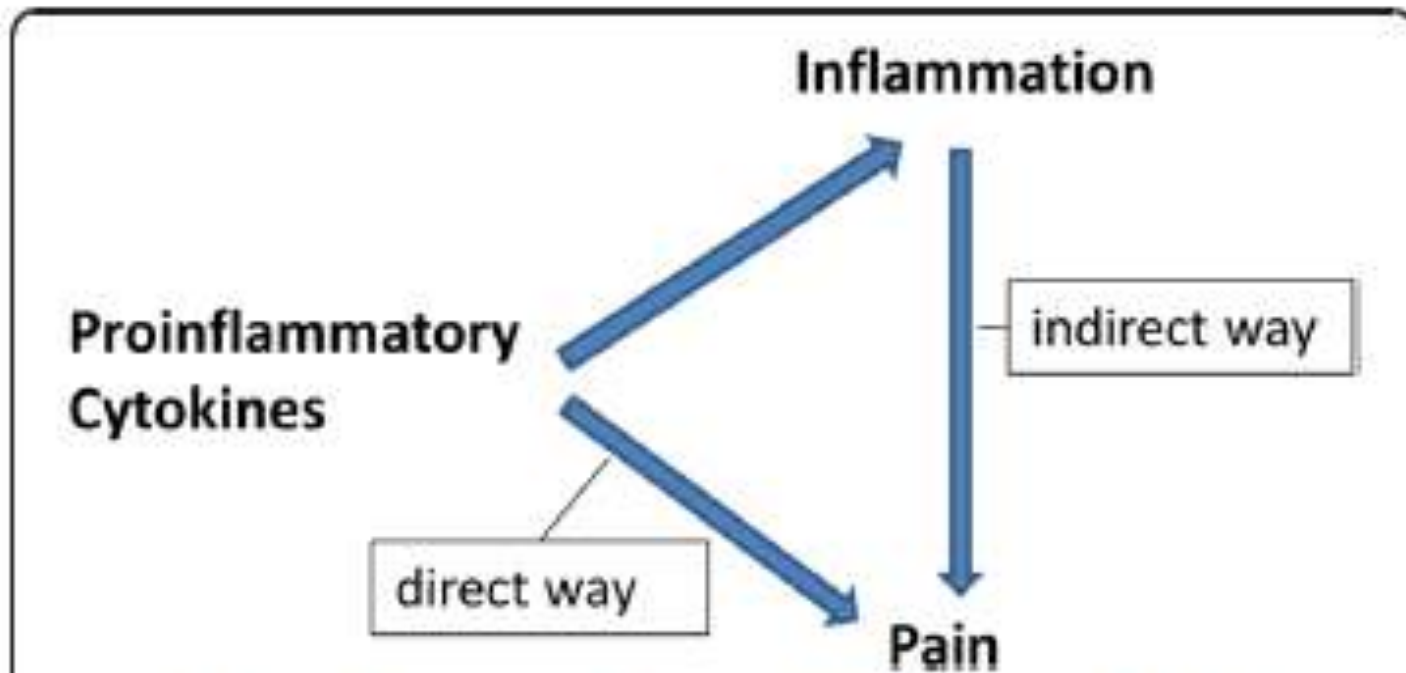


Figure 1 General diagram of how proinflammatory cytokines contribute to the generation of pain. The indirect way is induced by mediators such as prostaglandins that are produced during inflammation. The direct way indicates direct effects of cytokines on sensory neurons.

- ▶ Nosisseptif nöronlar inflame eklemde sitokinleri algırlarlar
- ▶ İlk olarak artrit süresince makrofaj ve diğer inflamatuvar hücreler, duyu nöronlarının bulunduğu yerde dorsal kök ganglionunu invaze edebilir
- ▶ İkinci olarak sitokinler, eklem hastalıklarında aktive olan spinal kord glial hücrelerinden salınabilir
- ▶ Böylece eklem patolojisi, santral sinir sisteminde sitokinlerin ağrı ve diğer semptomların oluşumuna yol açan bir ortam yaratabilir
- ▶ Sonuç olarak spinal sitokinler, efferent nöronal sistemin modifiye olması ile periferal patolojiyi etkilemektedir

Schaible, 2014



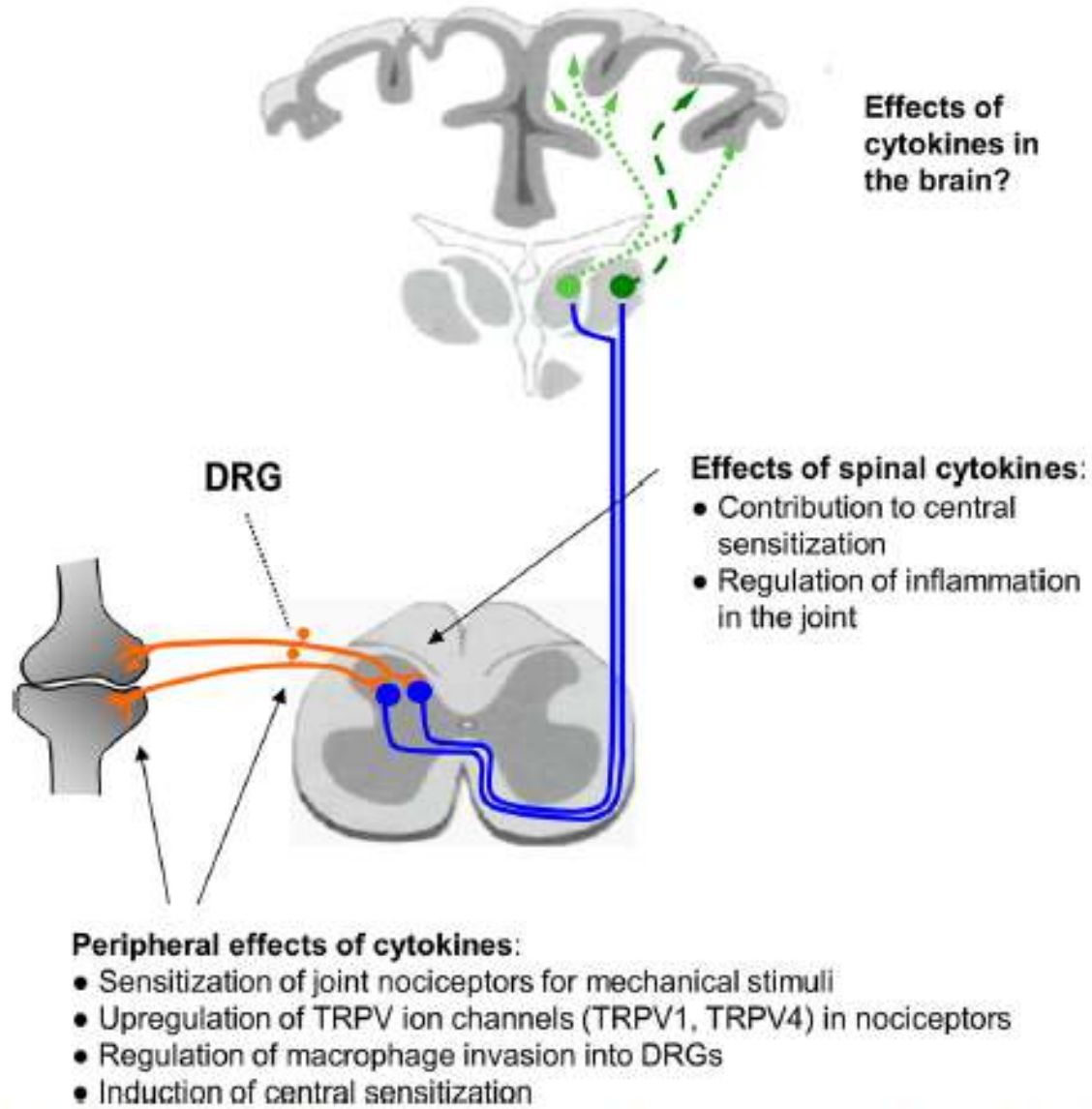



Figure 2 General overview of effects of peripheral and spinal cytokines on joint nociceptors, the spinal cord, and the brain. Note that each cytokine has its own profile of actions (see text for details). DRG, dorsal root ganglia; TRP, transient receptor potential.

Şekil, nöronlardaki sitokin etki alanlarını ve sitokinlerin nöronal etkilerini özetlemektedir

- ▶ TNF-alfa'nın, sağlıklı dokuya enjeksiyonu mekanik ve termal hiperaljeziyi oluşturmaktadır

- ▶ TNF-alfa, inflamasyona benzer olarak, eklem nosiseptörlerinin mekanik stimülasyonu ile, dirençli sensitizasyona neden olmaktadır
- ▶ Akut eklem inflamasyonu fazında, inflamasyon ile ilgili DRG segmentlerinde makrofaj invazyonu görülmektedir
- ▶ İnflamasyon sadece unilateral olsa bile, invazyon bilateraldir (→ sağlıklı dizde mekanik hiperaljezi)

- ▶ Nosiseptif duyu nöronlarının sensitizasyonu, sensitivitenin artırılması ve/veya mekanik ve termal uyarının iletimi ile ilişkili iyon kanallarının ekspresyonu ve/veya aksiyon potansiyelinin oluşumu ve duyu nöronlarının eksitabilitesi ile ilişkili iyon kanal giriş akımlarının sensitivitesinin artması ile oluşturulur
- ▶ TRPV1 iyon kanalı sıcak uyarı ile açılır, TRPV4 ise mekanik uyarı ile ilgilidir, Na giriş kanalının sensitizasyonu, nöronun eksitabilitesini artırır, aksiyon potansiyelinin oluşması için, daha az depolarizasyon ihtiyacı doğur
- ▶ Eklem inflamasyonunun gelişimi sırasında nosiseptif spinal kord nöronları, hipereksitabl hale gelir
( santral sensitizasyon)

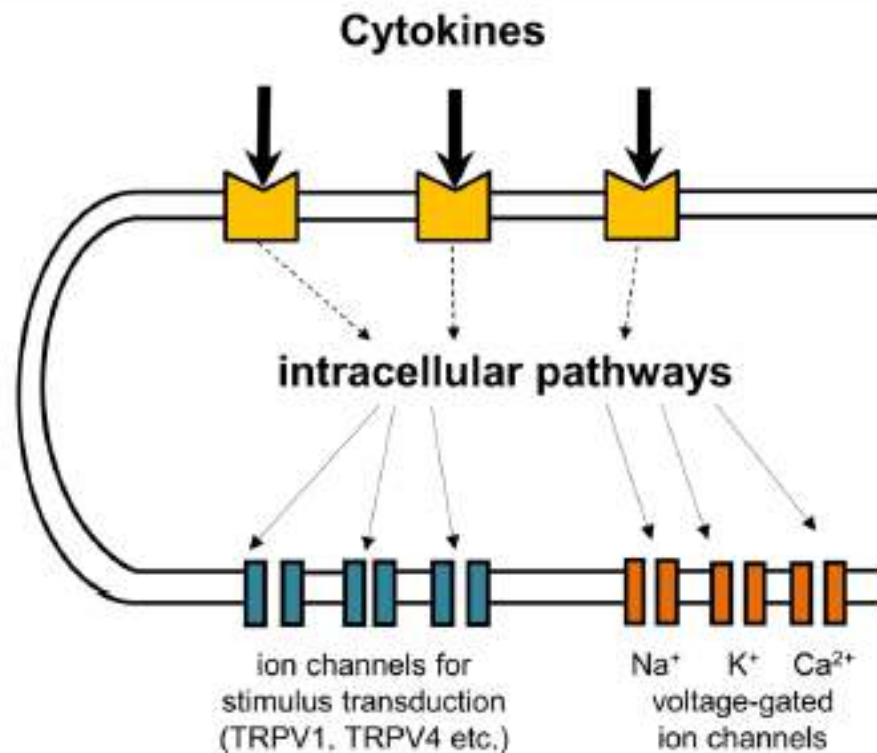


Figure 4 Model showing how cytokines sensitize nociceptive sensory neurons to stimulation. The diagram displays the model of a sensory ending of a nociceptive sensory neuron in the joint. The membrane of the neuron expresses ion channels for the transduction of stimuli (their opening by stimuli causes depolarizing sensor potentials in the ending) and voltage-gated ion channels for the regulation of the membrane potential, the excitability and the generation of the action potentials. In addition, the ending expresses receptors for cytokines which activate intracellular pathways. The latter can change the response properties of the ion channels and/or their expression in the membrane. Membrane receptors for other mediators (for example, prostaglandins) are not displayed. TRP, transient receptor potential.

- ▶ TNF-alfa sadece inflame dokuda değil, aynı zamanda spinal kordda glial hücrelerde de üretilir, hem eklemdaki hem de spinal korddaki TNF-alfa, spinal korddaki nosiseptif proçesi etkiler
- ▶ Spinal kordda TNF-alfa üretimi ve salınımı, inflamasyon ile uyarılmış spinal hipersensitiviteyi destekler, spinal TNF-alfa, eklemda inflamasyonun nöronal kontrolünde rol oynamaktadır
- ▶ ***İntratekal TNF inhibitörlerinin uygulanması, eklem inflamasyonunu önemli ölçüde düzeltmektedir***

- ▶ RA'lı hastaların sinovial sıvı ve sinovial dokusunda, hem IL-6 hem de çözünür IL-6 reseptör konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (IL-6, özellikle inflamasyon ile uyarılan osteoklast formasyonu ve kemik erozyonundan sorumludur)
- ▶ Hayvan çalışmalarında, IL-6 veya IL-6 ile birlikte sIL-6R'nin normal dize enjeksiyonu, eklemden mekanik stimülasyon sonucu, nosiseptif C liflerinin uzun süreli sensitizasyonuna neden olmaktadır (A-delta liflerinin cevabı etkilenmemekte)
- ▶ IL-6 ile oluşan dirençli hipereksitabilitenin geri dönüşü zordur
- ▶ Ratlarda IL-6'nın santral sensitizasyonu uyardığı gösterilmiştir



Cytokine	Responsiveness of A δ -fibers to mechanical stim.	Responsiveness of C-fibers to mechanical stim.	Effect of neutralization on mechanical hyperalgesia in AIA
TNF- α	↑	↑	↓
IL-6	≈ (on average)	↑ (difficult to reverse)	↓ upon pre-treatment ↓ upon post-treatment
IL-1 β	↓	↑	≈
IL-17	≈	↑	↓

 enhancement
  reduction
  no effect

Figure 3 Effects of proinflammatory cytokines on the responsiveness of nociceptive sensory neurons (A δ - and C-fibers) of the joint to mechanical stimulation of the joint upon intra-articular injection of different cytokines into the normal knee joint, and long-term effects of the neutralization of these cytokines on pain behavior in the model of antigen-induced arthritis (AIA).

- ▶ IL-1 beta, eklemdede mekanik stimölusa karşı nosiseptif C liflerini sensitize etmektedir, ilginç olarak A-delta liflerinin sensitivitesi IL-1 beta ile azalmaktadır (nedeni bilinmiyor)
- ▶ Anakinra RA'da ağrıyı rahatlatmamaktadır, önemli ölçüde termal hiperaljeziyi azaltmaktadır, akut gutta IL-1 beta nötralizasyonu analjezik etkilidir
- ▶ Çalışmalar IL-17'nin mekanik hiperaljezideki rolünü göstermektedir (RA'lı insanlarda IL-17 antikoru, inflamasyonu azaltmakta ve ağrılı eklem sayısını azaltmaktadır (1 haftada başlayıp 16 haftaya kadar süren bir etki ile))

Cytokine	Responsiveness of A δ -fibers to mechanical stim.	Responsiveness of C-fibers to mechanical stim.	Effect of neutralization on mechanical hyperalgesia in AIA
TNF- α	↑	↑	↓
IL-6	≈ (on average)	↑ (difficult to reverse)	↓ upon pre-treatment ↓ upon post-treatment
IL-1 β	↓	↑	≈
IL-17	≈	↑	↓

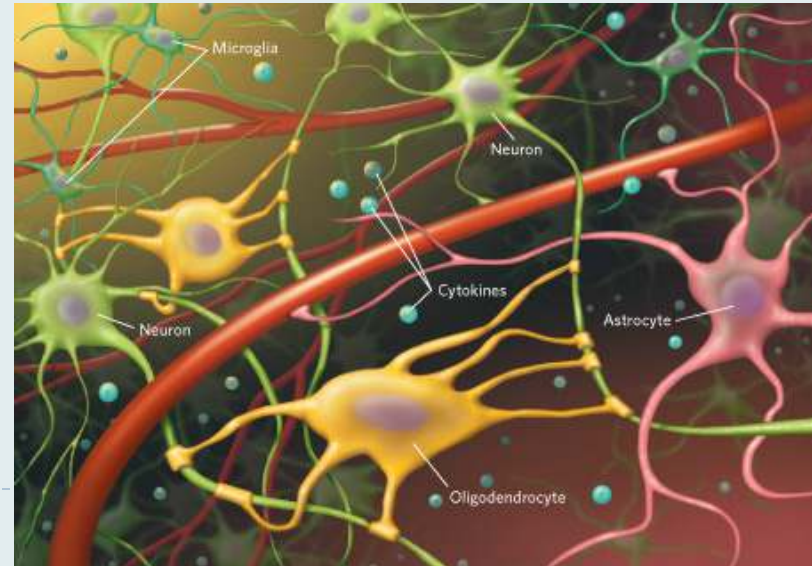
 enhancement
  reduction
  no effect

Figure 3 Effects of proinflammatory cytokines on the responsiveness of nociceptive sensory neurons (A δ - and C-fibers) of the joint to mechanical stimulation of the joint upon intra-articular injection of different cytokines into the normal knee joint, and long-term effects of the neutralization of these cytokines on pain behavior in the model of antigen-induced arthritis (AIA).

Sitokinlerin duyu nöronlarında farklı hedef molekülleri etkilemeleri nedeniyle;

- ▶ TNF-alfa'nın nötralizasyonu eklemde hem mekanik hem de termal hiperaljeziyi azaltmakta,
- ▶ IL-1 beta'nın nötralizasyonu termal hiperaljeziyi düzeltmekte,
- ▶ IL-6 ve IL-17'nin nötralizasyonu ise mekanik hiperaljeziyi azaltmaktadır

Schaible, 2014



Interleukin-17



Interleukin-6



TNF-alpha



Interleukin-1 β



**Mechanical
hyperalgesia**

**Thermal
hyperalgesia**

Figure 5 Profile of different cytokines in the generation of hyperalgesia. IL-17, IL-6, and TNF- α cause mechanical hyperalgesia, whereas thermal hyperalgesia is mainly induced by TNF- α and IL-1 β .

Sitokinlerin sadece hastalığı ortaya çıkaran mediatörler değil, aynı zamanda nosiseptif sistem üzerinde direk etkili ağrı mediatörleri olduğu gösterilmiştir

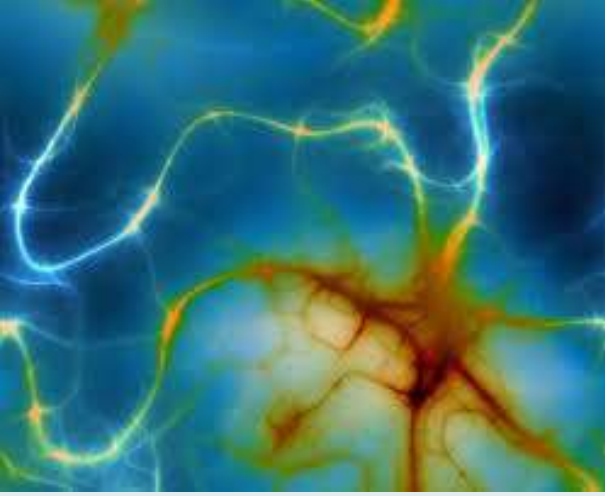
- ▶ TNF-alfa'nın etkileri reversibl olduğu için TNF-alfa nötralizasyonu ile ağrının azalma şansı yüksek, IL-6 predominant ise ağrının azalma şansı daha düşük olacaktır
- ▶ Sitokin nötralizasyonunun beyin aktivitesini azaltıp azaltmadığı, veya beyindeki sitokinlerin ağrı oluşumunda etkili olup olmadığı araştırılmaktadır (ör; TNF-alfa'nın, hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde, sinaptik fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiş)

- ▶ Kronik ağrıyla ilgili preklinik modellerde, hem periferdeki hasar bölgesinde, hem de spinal kord arka boynuzda, **glia hücreleri** kritik bir rol oynamaktadır
- ▶ Mikroglia ve astrositler, periferden gelen uyarıya karşı, artmış bir cevap verir ve morfolojisi değişir
- ▶ Pro-nosiseptif ATP, sitokinler ve kemokinler gibi mediatörlerin salınımını ve miktarını artırır
- ▶ Gliotransmitterler, reseptörlerin aktivasyonu ile nöronları sensitize ederler, santral sensitizasyona katkıda bulunurlar (allodini, hiperaleji, spontan ağrı ile birlikte)

Old EA, Clark AK, Malcangio M. The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain. Handb Exp Pharmacol. 2015;227:145-70.

Long-Lasting Activation of the Transcription Factor CREB in Sensory Neurons by Interleukin-1 β During Antigen-Induced Arthritis in Rats

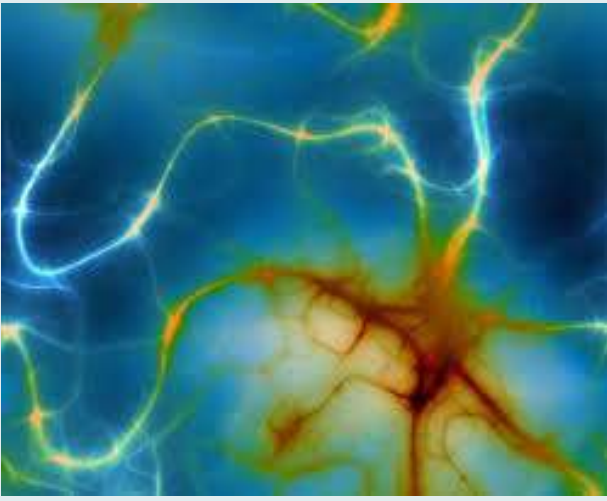
- ▶ İnflamatuvar ağrı, periferel ve santral nosiseptif yolların sensitizasyonu ve aktivasyonu ile oluşmaktadır
- ▶ Ratlarda antijen ile ilişkili artritlerde, inflamatuvar faza bağlı olmadan duyu nöronlarında nöroplastik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir
- ▶ Bu değişiklikler, ağrının kalıcı olmasına neden olmaktadır
- ▶ CREB, nöronal plastisitede genlerin regülasyonunda rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür, inflamasyon sırasında spinal kord nöronlarında, CREB'in fosforilasyonu (dolayısıyla aktivasyonu) gösterilmiştir



- C liflerinin elektrik stimülasyonu sonrasında, dorsal kök ganglion nöronlarında fosforilize CREB'in devamlı indüksiyonunun bulunduğu saptanmıştır
- CREB, kortikal ve hipokampal nöronlarda IL-1 beta tarafından aktive olmaktadır (tetikleyici)

•TNF-alfa, IL-6, IL-17A ve IL-1 beta gibi sitokinler, eklemdeki nosiseptif C duyu liflerinin kalıcı sensitizasyonuna neden olmakta ve sitokinler uzun süreli nöropatik ağrı oluşumunda yer almaktadırlar

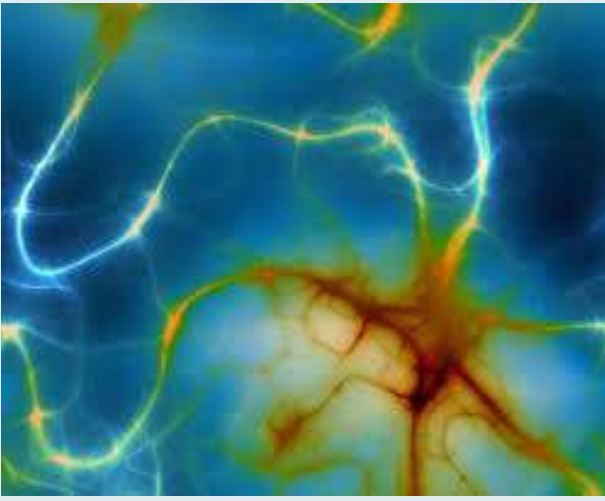
Segond von Banchet G, et al. Long-Lasting Activation of the Transcription Factor CREB in Sensory Neurons by Interleukin-1 β During Antigen-Induced Arthritis in Rats:A Mechanism of Persistent Arthritis Pain? Arthritis Rheumatol. 2016 Feb;68(2):532-41.



- ▶ Unilateral AIA, mekanik ve termal hiperaljezi gibi değişikliklere neden olmakta, hem aynı taraf, hem de karşı tarafta, DRG'larında makrofaj invazyonuna ve moleküler değişikliklere neden olmaktadır

Segond von Banchet G, et al. Long-Lasting Activation of the Transcription Factor CREB in Sensory Neurons by Interleukin-1 β During Antigen-Induced Arthritis in Rats: A Mechanism of Persistent Arthritis Pain? Arthritis Rheumatol. 2016 Feb;68(2):532-41.





- ▶ İnflamasyon ve ağrı, 21 günde gerilerken, CREB'in aktivasyonu ile , 42. günde hala devam etmektedir

Segond von Banchet G, et al. Long-Lasting Activation of the Transcription Factor CREB in Sensory Neurons by Interleukin-1 β During Antigen-Induced Arthritis in Rats:A Mechanism of Persistent Arthritis Pain? Arthritis Rheumatol. 2016 Feb;68(2):532-41.



ÖZET

- ▶ İnflamatuvar hastalıklarda, inflamasyonun baskılanmasına rağmen ağrının devam etmesi, sensitizasyon gibi diğer santral veya periferel mekanizmaları düşündürmektedir
- ▶ İnflamatuvar artritlerde, eklem dışı bölgelerde hassasiyetin artışı, santral mekanizmaları akla getirmektedir
- ▶ RA ve SpA'lı hastalarda, kronik yaygın ağrı sendromları ve FM görülme sıklığı genel populyasyondan daha fazladır
- ▶ İnflamasyonda salınan mediatörler, inflamasyon üzerinden indirek olarak ağrı oluşumuna yol açarken, nosiseptif nöronlar üzerinde direk bir etki oluşturmaktadırlar
- ▶ Sitokinler aynı zamanda önemli nöropatik ağrı mediatörleridir
- ▶ Sitokin nötralizasyonunun ağrıyı hızlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir

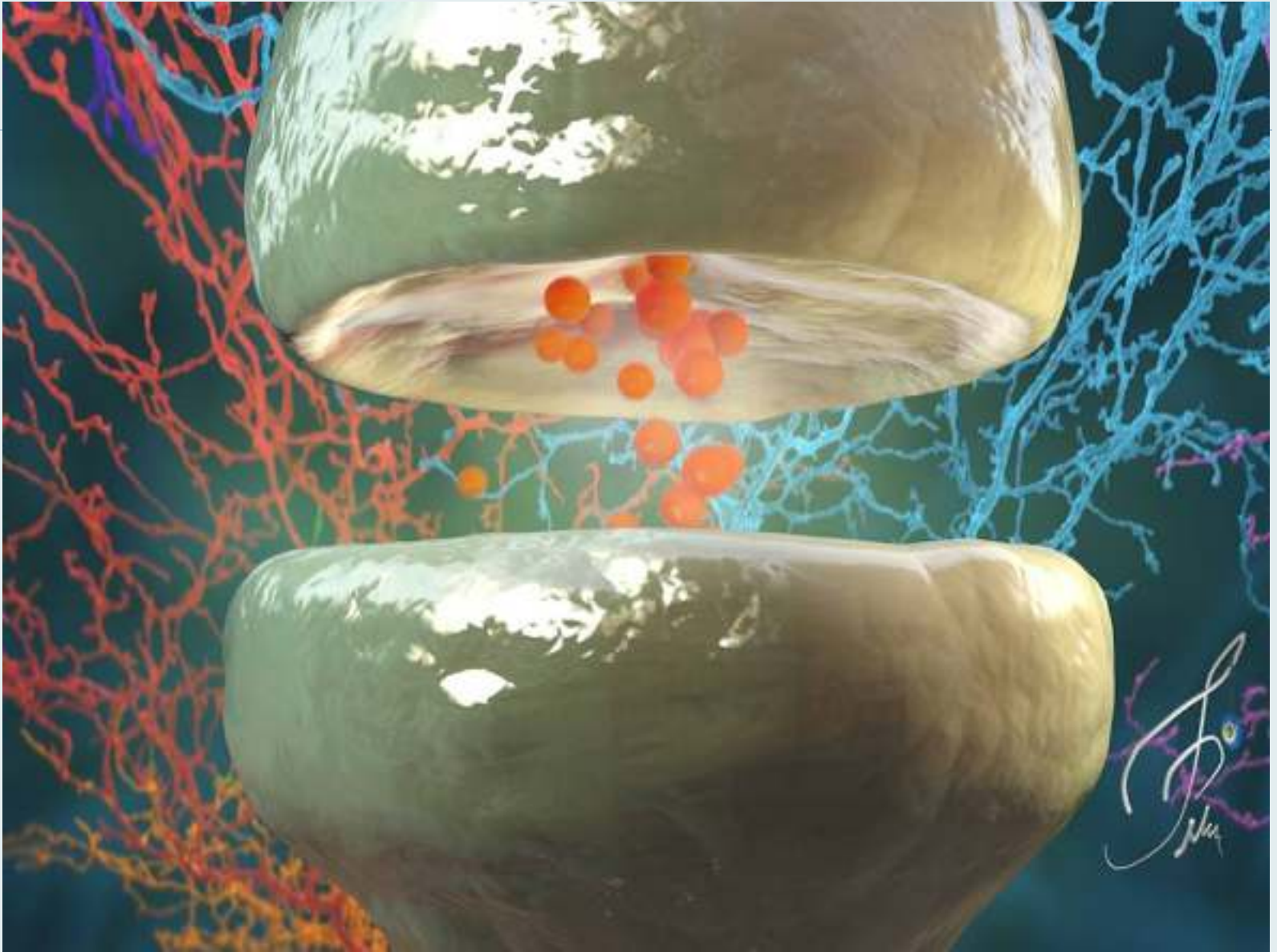


ÖZET

- ▶ Atrit süresince makrofaj ve diğer inflamatuvar hücreler, duyu nöronlarının bulunduğu yerde, dorsal kök ganglionunu invaze etmektedir, inflamasyon unilateral olsa bile, invazyon bilateraldir
- ▶ Sitokinler, eklem hastalıklarında spinal kordda glial hücrelerden salınabilir
- ▶ Kronik ağrının gelişmesinde aktif glia hücreleri önemli bir aktördür
- ▶ Eklem inflamasyonunun gelişimi sırasında nosiseptif spinal kord nöronları, hipereksitabl hale gelir (=santral sensitizasyon)
- ▶ TNF-alfa hem mekanik hem de termal hiperaljeziye neden olurken, IL-1 beta termal, IL-6 ve IL-17 mekanik hiperaljeziye neden olmaktadır
- ▶ ***Sitokinlerin sadece hastalığı ortaya çıkaran mediatörler değil, aynı zamanda nosiseptif sistem üzerinde direk etkili, ağrı mediatörleri olduğu gösterilmiştir***

ÖZET

- ▶ Beyindeki sitokinlerin ağrı oluşumunda etkili olup olmadığı veya sitokin nötralizasyonunun beyin aktivitesini azaltıp azaltmadığı araştırılmaktadır
- ▶ Hayvan çalışmalarında immun sistem aktivasyonunun, nöroenezisi stimüle edebileceği gösterilmiştir
- ▶ Erişkinlerdeki nöroenezis, proinflamatuvar sitokinlerle değiştirilebilir (inhibisyon ya da stimülasyon)
- ▶ İnflamatuvar artritler, duyu nöronlarında nöroplastik değişikliklere neden olmaktadır ve bu değişiklikler ağrının kalıcı olmasına yol açmaktadır (IL-1 beta nöronal plastisitede tetikleyici rol oynar)



Teşekkür Ederim