



**T.C.**

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**KRONİK AĞRILI HASTALARDA TRİPTOFAN VE TİROZİN  
DÜZEYLERİNİN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ TAKİP ETMEDE  
ÖNEMİ, DİYET ALIŞKANLIKLARI VE GASTROİNTESTİNAL  
HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SUNA SERDER**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. MURAT ŞAHİN**

**AMASYA  
TEMMUZ 2021**

**T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**KRONİK AĞRILI HASTALARDA TRİPTOFAN VE TİROZİN  
DÜZEYLERİNİN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ TAKİP ETMEDE  
ÖNEMİ, DİYET ALIŞKANLIKLARI VE GASTROİNTESTİNAL  
HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Suna SERDER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Murat ŞAHİN**

**AMASYA  
TEMMUZ 2021**

**Suna SERDER** tarafından hazırlanan “**KRONİK AĞRILI HASTALARDA TRİPTOFAN VE TİROZİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ TAKİP ETMEDE ÖNEMİ, DİYET ALIŞKANLIKLARI VE GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Doç. Dr. Murat ŞAHİN

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Anestezi ve Reanimasyon A.D.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

**Üye :** Prof. Dr. Mustafa SÜREN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Anestezi ve Reanimasyon A.D.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

**Üye :** Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü ,Fizyoloji A.D.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 14/07/2021

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Tuba YILDIRIM  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Ağrı ile m¼cadele eden t¼m insanlara

## ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.....  
Suna SERDER

14.07.2021

## TEŞEKKÜR

Bu tez konusunun belirlenmesinde, yürütülmesinde çalışmalarım boyunca beni destekleyerek tezimin yazımı sırasında bana her türlü yardımda bulunan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat ŞAHİN'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, değerli katkılarını esirgemeyen Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (AUMAULAB) müdürü sayın Doç. Dr. Sevgi MARAKLI'ya ve çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve sevgili eşime, teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu tez çalışması FMB-BAP 20-0478 Proje No' su ile Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından Yurtiçi Yüksek Lisans Programı kapsamında desteklenmiş olup Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (AUMAULAB) olanakları kullanılmıştır. Katkılarından dolayı Amasya Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Ağrı .....	2
2.2. Ağrı Nöroanatomi ve Fizyolojisi .....	2
2.2.1. Nosisseptörler ve çevresi.....	2
2.2.2. Dorsal boynuz nöronal sistemi .....	5
2.2.3. Nosisseptif çıkıcı (afferent) sistemler.....	6
2.2.4. Antinosiseptif inisi (efferent) sistemler .....	9
2.3. Ağrının Sınıflandırılması .....	10
2.3.1. Süreye bağlı sınıflandırma .....	10
2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma .....	14
2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma.....	15
2.4. Ağrıda Tanı, Ağrının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi .....	18
2.5. Ağrıda Tedavi Şekli .....	18
2.6. Obezite .....	18
2.6.1. Obezitenin Sınıflandırılması .....	19
2.6.1.1. Anatomik yapısına göre sınıflandırılması.....	20
2.6.1.2. Yağ dağılımına göre sınıflandırılması .....	20
2.6.2. Obezite antropometrik ölçümler .....	20
2.6.3. Obezitenin patogenezi.....	21
2.6.4. Obezite komplikasyonları .....	22
2.6.4.1. Obezitenin ağrıya neden olduğu durumlar.....	23
2.6.4.2. Ağrının obeziteye neden olduğu durumlar .....	23

2.7. Triptofan ( $\text{Trp-C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ) .....	24
2.7.1. Triptofanın iştah ve ağırlık üzerine etkisi .....	24
2.7.2. Triptofanın ağrı üzerine etkisi.....	25
2.8. Tirozin ( $\text{Tyr-C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ ) .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
4.1. Anket Soruları Frekans ve Yüzdelik Dağılımları .....	31
4.2. Bulguların Karşılaştırılması .....	36
4.3. ROC Eğrisi Değerlendirmesi .....	42
<b>5. TARTIşMA.....</b>	<b>47</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİ .....</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>58</b>
<b>EK-1. Etik Kurul Raporu .....</b>	<b>59</b>
<b>ÖZGEÇMİş .....</b>	<b>60</b>



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Doku Zedelenmesi ile Salgılanan Substantlar .....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Yetişkinlerde BKİ'ne Göre Vücut Ağırlığının Sınıflandırılması .....	19
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışma Anketi Formu.....	29
<b>Tablo 4.1.</b> Katılımcıların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı.....	31
<b>Tablo 4.2.</b> Katılımcıların Kronik Ağrı Şikayetlerine Göre Dağılımı.....	31
<b>Tablo 4.3.</b> Katılımcıların Kronik Ağrı Şikayetlerine Yönelik Almış Oldukları Tedaviye.Göre Dağılımı .....	32
<b>Tablo 4.4.</b> Katılımcıların Uykularının Düzenli Olma Durumlarına Göre Dağılımı .....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Katılımcılara Ait Bazı Değişkenlerin Ortalama Değerleri .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Katılımcıların Spor/Egzersiz Yapma Durumuna Göre Dağılımı .....	33
<b>Tablo 4.7.</b> Katılımcıların Ne Kadar Sıklıkla Spor/Egzersiz Yapma Durumlarına Göre Dağılımı .....	34
<b>Tablo 4.8.</b> Katılımcıların Genellikle Tükettikleri Yiyecek Durumlarına Göre Dağılımı ..	34
<b>Tablo 4.9.</b> Katılımcıların Bağırsak Hastalığı Varlığına Göre Dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.10.</b> Katılımcıların Hangi Bağırsak Hastalığı Olduğuna Göre Dağılımı .....	35
<b>Tablo 4.11.</b> Katılımcıların Laboratuvar Sonuçlarının Ortalama Değerleri.....	35
<b>Tablo 4.12.</b> Katılımcıların Cinsiyetlerinin Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	36
<b>Tablo 4.13.</b> Katılımcıların Uykunun Düzenli Olma Durumu Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 4.14.</b> Katılımcıların Spor/Egzersiz Yapma Durumunun Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 4.15.</b> Katılımcıların Bağırsak Hastalığı Varlığının Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	38
<b>Tablo 4.16.</b> Katılımcıların Kronik Ağrı Şikayetlerinin Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	39
<b>Tablo 4.17.</b> Katılımcıların Kronik Ağrı Şikayetlerine Yönelik Almış Oldukları Tedavinin Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	39
<b>Tablo 4.18.</b> Katılımcıların Ne Kadar Sıklıkta Spor/Egzersiz Yapma Durumlarının Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.19.</b> Katılımcıların Genellikle Tüketilen Yiyecek Durumlarının Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması.....	41

<b>Tablo 4.20.</b> Katılımcıların Bağırsak Hastalığı Olanların Hangi Hastalık Olduğu Durumlarının Laboratuvar Sonuçları ile Karşılaştırması .....	41
<b>Tablo 4.21.</b> Triptofan (Absorbans) Değerinin Tanısal Karar Verici Olarak Kullanılma Durumu .....	42
<b>Tablo 4.22.</b> Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) Değerinin Tanısal Karar Verici Olarak Kullanılma Durumu .....	43
<b>Tablo 4.23.</b> Tirozin (Absorbans) Değerinin Tanısal Karar Verici Olarak Kullanılma Durumu .....	43
<b>Tablo 4.24.</b> Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) Değerinin Tanısal Karar Verici Olarak Kullanılma Durumu .....	44
<b>Tablo 4.25.</b> Katılımcıların Laboratuvar Sonuçlarıyla Bazı Değişkenler ile Olan Korelasyonu .....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Serbest Sinir Uçlarının Yaralanması Sonucu Salgılanan Maddeler.....	3
Şekil 2.2. Primer Afferent Lifler ve Spinal Cord Arasındaki Bağlantılar.....	6
Şekil 2.3. Ağrı Yolunun Anatomisi.....	7
Şekil 2.4. Nosiseptör Çeşitliliği .....	11
Şekil 2.5. İnflamasyonun Periferik Aracıları.....	13
Şekil 2.6. Omurilik (Merkezi) Duyarlılık.....	14
Şekil 2.7. Hiperaleji ve Allodini Tanımlaması.....	16
Şekil 2.8. Ağrının Algılama Aşamaları .....	17
Şekil 2.9. Ağrı ve Obezite Patofizyolojisi.....	22
Şekil 4.1. Triptofan (Absorbans) Oranı Kesim Değeri Eğrisi.....	43

**RESİMLER DİZİNİ**

<b>Resim 2.1.</b> Tirozinin Kimyasal Formülü .....	25
--	----



## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>A<math>\alpha</math></b>	A Alfa
<b>A<math>\beta</math></b>	A Beta
<b>A<math>\delta</math></b>	A Delta
<b>f</b>	Frekans
<b>m/sn</b>	Metre/ Saniye
<b><math>\mu</math></b>	Mikro
<b>~</b>	Yaklaşık
<b>&lt;</b>	Küçük
<b><math>\geq</math></b>	Büyük veya Eşit
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	Kilogram/Metre kare
<b>cm</b>	Santimetre
<b><math>\mu</math>g/ml</b>	Mikrogram /Mililitre
<b>%</b>	Yüzde
<b>ng/L</b>	Nanogram/Litre
<b>°C</b>	Santigrat derece

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>I.A.S.P</b>	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<b>5 HT</b>	5-Dihidroksitriptamin (Serotonin)
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistem
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>WDR</b>	Wide Dynamic Range
<b>NS</b>	Nosiseptif spesifik
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroz Faktörü –Alfa

<b>TENS</b>	Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>Trp-C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Triptofan
<b>Tyr-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub></b>	Trozin
<b>MCP-1</b>	Monosit Kemoatraktant Protein-1
<b>DA</b>	Dopamin
<b>NE</b>	Noradrenalin
<b>TA</b>	Tiramin
<b>Oct</b>	Octopamin
<b>Syn</b>	Sinefrin
<b>TANİTA BC601</b>	Vücut Analiz Tartısı
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>AUC</b>	Eğri Altında Kalan Alan
<b>TAAR's</b>	Eser Amin İle İlişkili Reseptörlerin
<b>POMC</b>	Pro-Piomelanokortin
<b>CART</b>	Amfetamin ile Regüle Transkript
<b>NPY</b>	Nöropeptid Y
<b>AgRP</b>	Agouti ile İlişkili Peptid
<b>VAS</b>	Vizüel Analog sSkala
<b>MPQ</b>	Mcgill Ağrı Soru Formu
<b>NMDA</b>	Glutamatın N-Metil-D-Aspartat
<b>CGRP</b>	Kalsitonin-Gen Related Peptid
<b>VPL</b>	Ventralis Posterolateralis
<b>PAG</b>	Periaküaduktal
<b>RVM</b>	Rostral Ventral Medulla
<b>GABA</b>	Gama-Aminobütirik Asit
<b>GPCRG</b>	Proteinine Bağlı Reseptörler
<b>ASIC</b>	Aside Duyarlı İyon Kanalları
<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörü
<b>TNF A</b>	Tümör Nekroz Faktörü A
<b>MAPK</b>	Protein Kinaz
<b>PKC</b>	Protein Kinaz C
<b>PKA</b>	Protein Kinaz A
<b>Gly</b>	Glisin

<b>Na</b>	Sodyum
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>K</b>	Potasyum
<b>TRPV1</b>	Transient Reseptor Potential Vanilloid
<b>TRPM8</b>	Transient Reseptor Potential Mentol
<b>TRPA1</b>	Transient Reseptor Potential Ankyrin
<b>KNCK</b>	Potasyum Kanal Alt Ailesi
<b>TRAAK</b>	Potasyum Kanal Alt Ailesi (KNCK4)
<b>TREK-1</b>	İki Gözenekli Potasyum İki Kanalının Alt Ailesi (KNCK2)
<b>TRP</b>	Transient Reseptor Potential
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>Trkb</b>	Tropomiyozin Reseptör Kinaz B
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interlökin-1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interlökin 6
<b>NA</b>	Nöropatik Ağrıyı
<b>Vb.</b>	Ve Benzeri
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>SPSS</b>	Statistical Package For The Social Sciences
<b>PYY</b>	Kolondan Üretilen Peptit YY

## ÖZET

### KRONİK AĞRILI HASTALARDA TRİPTOFAN VE TİROZİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ TAKİP ETMEDE ÖNEMİ, DİYET ALIŞKANLIKLARI VE GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Suna SERDER

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Temmuz/2021  
Danışman: Doç. Dr. Murat ŞAHİN

Ağrı kişinin yaşamını olumsuz yönde etkileyen hoş olmayan bir durum olarak tanımlanabilir. Kronik ağrı etkili bir şekilde tedavi edilmediği sürece sedanter bir yaşam, obezite, psikolojik problemler kaçınılmaz olmaktadır. Amaç; Kronik ağrı kontrolünde beslenmenin, yaşam tarzı, bağırsak hastalıklarının varlığı, uyku düzeni, vücut kitle indeksi ve vücut kas/yağ miktarlarının etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. 18-50 yaş arası kronik ağrı nedeniyle tedavi gören ya da görmeyen 50 erkek ve 50 kadın hasta ile çalışmaya başlandı. Hastaların seçiminde ciddi kalp rahatsızlığı, diabet, hipertiroidi, hipotiroidi, hipertansiyon, alzheimer, demans, parkinson, inme hastalığı, psikiyatrik hastalığı olanlar, ağrısı haricinde ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle 2 kadın 8 erkek, toplam 10 hastada yukarıda saydığımız çeşitli ek kronik hastalıklar tespit edildiğinden çalışmadan çıkarılmışlardır. Bu nedenle 48 kadın, 42 erkek hastayla çalışmaya devam edildi. Çalışma Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesine ağrı sebebiyle başvuran veya kronik ağrısı olan kişilerde yapıldı. Çalışmaya katılan hastalar en az 12 saat aç bırakılarak antekubital venden skan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Amasya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında 20 dakika süre ile santrifüj edilerek  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de 1 hafta süre ile tüm örnekler alınmaya kadar saklandı. Çalışmamızda triptofan kan konsantrasyon değerleri  $0,58-1,57 \mu\text{g/ml}$ , tirozin kan konsantrasyon değerleri  $35-102 \mu\text{g/ml}$  normal olarak kabul edildi. Bu değerlerin üstü değerler yüksek olarak kabul edildi. Çalışmamızda elde edilen anket bilgileri (egzersiz, uyku, yeme alışkanlıkları, kronik ağrısı, bağırsak rahatsızlığı varlığı, yaş, cinsiyet, aldığı tedaviler), vücut analiz tartışı sonuçları (vücut kitle indeksi, vücut kas/yağ oranları) ve alınan kan örneklerinin (plazma triptofan ve tirozin düzeyleri) birbirleri ile karşılaştırmaları istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi. Sonuç olarak kronik ağrı kontrolünde diyet ve vücut kitle indeksinin önemli olduğunu fakat triptofan ve tirozin değerlerinin tek başına anlam ifade etmediği saptanmıştır. Sağlıklı yaşam için gerekli olan spor tedavinin seyrinde olumlu etkiler göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, Beslenme Triptofan, Trozin, Vücut Kitle İndeksi



**ABSTRACT****INVESTIGATION OF THE IMPORTANCE OF TRIPROPHANE AND THYROZINE LEVELS IN MONITORING THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT, DIET HABITS AND THE RELATIONSHIP WITH GASTROINTESTINAL DISEASES**

Suna SERDER

Amasya University, Institute of Health Sciences  
Department of Molecular Medicine, MSc, July/2021  
Supervisor: Assist. Prof. Murat ŞAHİN

Pain can be defined as an unpleasant condition that negatively affects a person's life. Unless chronic pain is treated effectively, a sedentary life, obesity and psychological problems are inevitable. Goal; To investigate whether nutrition, lifestyle, presence of intestinal diseases, sleep patterns, body mass index and body muscle/fat amounts affect chronic pain control. The study was initiated with 50 male and 50 female patients aged 18-50 years, either treated or untreated for chronic pain. Patients who have severe heart disease, diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, hypertension, Alzheimer's, dementia, Parkinson's disease, stroke, psychiatric disease, and those who took medication other than pain were not included in the study. For this reason, since various additional chronic diseases mentioned above were detected in a total of 10 patients, 2 women and 8 men, they were excluded from the study. Therefore, the study continued with 48 female and 42 male patients. The study was conducted in people who applied to Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital due to pain or had chronic pain. The patients participating in the study were fasted for at least 12 hours and scan samples were taken from the antecubital vein. The blood samples taken were centrifuged for 20 minutes in Amasya University Central Laboratory and stored at -80 0C for 1 week until all samples were taken. In our study, tryptophan blood concentration values of 0,58-1,57 µg/ml and tyrosine blood concentration values of 35-102 µg/ml were accepted as normal. Values above these values were considered high. Survey information (exercise, sleep, eating habits, chronic pain, presence of bowel disease, age, gender, treatments), body analysis scale results (body mass index, body muscle/fat ratio) and blood samples (plasma tryptophan) obtained in our study and tyrosine levels) were evaluated in terms of statistical significance. As a result, it was determined that diet and body mass index are important in chronic pain control, but tryptophan and tyrosine values alone do not make sense. Sports, which is necessary for a healthy life, have positive effects on the course of treatment.

**Key Words:** Pain, Nutrition Tryptophan, Trosine, Body Mass Index

## 1. GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne (International Association for the Study of Pain =I.A.S.P.) göre ağrı; “vücudun belirli bir alanında ortaya çıkan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmiş tecrübeleriyle alakalı, hoş gitmeyen emosyonel bir durum” olarak tanımlanır [1]. Zararlı uyaranları tespit etme yeteneği, bir organizmanın hayatta kalması ve refahı açısından çok önemlidir. Ağrı, vücut içerisinde bazı şeylerin doğru olmadığını belirtilerini gösteren savunma mekanizmasıdır [2].

Ağrı kişisel bir deneyim olması nedeniyle ağrının tanımlanması ve değerlendirilmesi tedavi sürecini etkilemesi açısından çok önemlidir. Ağrının kontrolünde ağrı fizyopatolojisinin ve ağrının kişi tarafından nasıl algılandığı bilinmesi gerekmektedir.

Sinir sistemi, çeşitli termal ve mekanik uyaranların yanı sıra çevresel ve endojen kimyasal maddeleri algılar ve yorumlar. Bu kimyasal maddeler artış gösterip yoğunlaştığında akut ağrı oluşmaktadır. Ayrıca ağrı iletim yollarındaki periferik ve merkezi sinir sistemi bileşenlerinin artışı aşırı hassasiyet oluşturmaktadır [2].

Ağrı, kronik ve akut ağrı olmak üzere bölümlere ayrılmaktadır. Akut ağrı bir rahatsızlık veyahut doku hasarıyla başlayıp iyileşme sürecinde giderek azalan ağrıdır. Postravmatik, postoperatif miyokard enfarktüsü ve böbrek taşı akut ağrıya örnek olarak gösterilebilir [3]. Kronik ağrı; akut ağrı sürecinden daha uzun olup, tedavi süreci üzerinden belirli süre geçmesine rağmen devam eden ağrıdır. İyileşme süreci 3-6 ay arasında değişmektedir [4].

Akut ve kronik ağrı durumlarında ağrının kontrol altına alınmasında ilaç tedavisi uygulanırken aynı zamanda kronik ağrı durumlarında kişilerin psikolojik yönden de ele alınarak tedavisi edilmesi gereklidir. Kronikleşmiş ağrılar kişilerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen psikolojik, sosyal ve maddi sorunları da beraberinde getiren sağlık sorunudur.

Kronik ağrı kontrolünde beslenme, yaşam tarzı, bağırsak hastalıklarının varlığı, uyku düzeni, vücut kitle indeksi ve vücut kas/yağ miktarlarının etkisinin olup olmadığı amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

Ağrı (pain) latince bir kelime olan “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüklerinden gelmekte olup tanımlamak epey zordur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği’ne (International Association for the Study of Pain =I.A.S.P.) göre ağrı; “vücudun belirli bir alanında ortaya çıkan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmiş tecrübeleriyle alakalı, hoş gitmeyen emosyonel bir durum” olarak tanımlanır [1].

### 2.2. Ağrı Nöroanatomi ve Fizyolojisi

Ağrı kelimesi nörofizyolojide “nosisepsiyon” kelimesiyle birarada kullanılır. Nosisepsiyon vücudun herhangi bir bölgesinde başlayan, özelleşmiş sinir uçları olan nosiseptörler aracılığıyla santral sinir sistemine taşınarak ilgili bölgede veya nöral yapılarda noksiyus olarak algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, psikolojik duysal, objektif ve subjektif cevapların oluşturulmasıdır. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır [5]. Ağrıya yanıt kişiler arasında farklılıklar gösterebildiği gibi aynı kişide bile farklı zamanlarda değişkenlik göstermekte olup ağrı kişiye özeldir.

Ağrı nöroanatomisini ve iletim yollarını 4 başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar;

1. Nosiseptörler ve çevresi
2. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistem
3. Afferent sistemler
4. Antinosiseptif sistemler (Efferent sistemler)

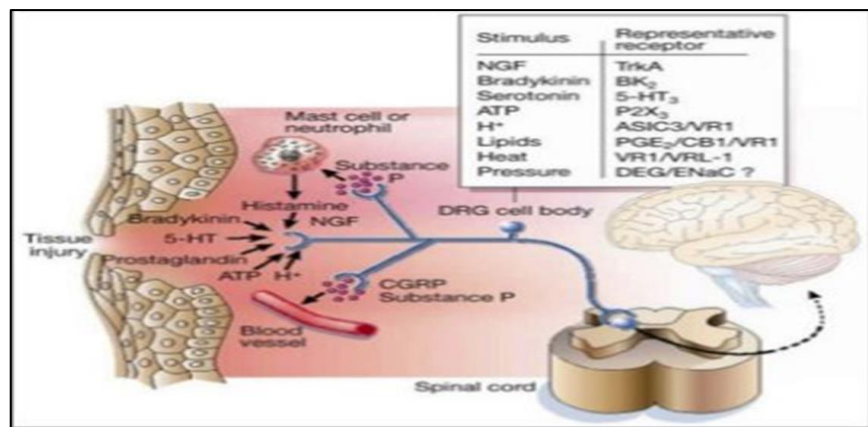
#### 2.2.1. Nosiseptörler ve çevresi

Nosiseptörler deri ile deri altı yapılarında varolan serbest sinir uçları olup hücre gövdeleri vücut için dorsal kök gangliyonunda ve yüz içinde trigeminal ganglionlarda bulunmakta olup sırasıyla hedef organları ve omuriliği innerve eden hem periferik hemde merkezi bir aksonal dalı vardır. Bunlar A $\alpha$ / $\beta$ , miyelinli A-delta liflerinin distal uzantısı ve miyelinsiz C liflerinden oluşmaktadırlar. İletim hızlarına göre ağrı sinyalleri farklı tip liflerle taşınmaktadırlar. A-delta lifinin uç kısımları çoğunlukla uyarının tipine bağlı olarak mekanik veya termal nosiseptörlerdir. Termal ve mekanik nosiseptörler tarafından algılanan afferent uyarılar miyelinli A-delta lifleriyle 5-30 m/sn iletim hızı ile taşınmaktadırlar. Sonuç olarak işbu nosiseptörlerin aktivasyonu iğneleyici, keskin ve iyi lokalize edilen ilk ve hızlı ağrıyı

oluşturmaktadır. C lifinin uç kısımları ise polimodal nosiseptörlerdir. Bu nosiseptörler (kronik ağrılar) şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar zayıf lokalizedir ve iletileri 0,5-2 m/sn hızla, ikinci veya yavaş şekilde medulla spinalise ulaştırırlar [6-8]. Nosiseptörleri ve çevresini düz kaslar, kapiller, efferent sempatik sinir uçları oluşturmaktadır.

Nosiseptörler mekanik uyarıların yanı sıra biyokimyasal maddeler (serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandinler ve substans-P vb.) ile de uyarılabilirler; ya da bu maddeler ile duyarlılıkları artabilir.

Doku zedelenmesi sonucu salgılanan bradikinin, nosiseptör aktivasyonunun artışı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra serotonin, trombositlerden salınır ve nosiseptörleri direk aktive etmektedir. Serotonin ve bradikinin hücre membranında bulunan fosfolipidler etkileyerek prostoglandinlerin ve lökotrienlerin serbest bırakılmasını sağlar. Vazodilatasyonu ve nosiseptörlerin duyarlılığını artıran prostoglandinler, alanda çok fazla endojen-algojenik madde birikmesine sebep olur. Ani refleks mekanizmasıyla hassaslaşan nosiseptör uçlardan nöropeptid maddeler etraftaki dokulara salgılanır. Özellikle bölgede ödem ve inflamasyonun oluşması nörokinin A ve P maddesi gibi taşıkininler sebep olmaktadır. Mast hücrelerden histamin salınmasına P maddesi neden olur [9 ve 10]. Doğrudan nosiseptör aktivasyonunu sağlayan intrasellüler potasyum iyonları doku hasarıyla birlikte hücreden dışarı çıkar [11]. Böylece alanda vazodilatasyon ve ödemin yanı sıra inflamasyon oluşur, nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan bu duruma nörojenik inflamasyon adı verilir [12]. Doku zedelenmesi sonucu salgılanan maddelerin Şekil 2.1'de gösterimi bulunmaktadır. Aynı zamanda doku zedelenmesi ile oluşan nöroaktif substantlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir [5].



Şekil 2.1. Serbest sinir uçlarının yaralanması sonucu salgılanan maddeler [13]

Substans-P: 11 amino asit taşıyan polipeptit bir yapıya sahip gri maddede ve endorfin içeren nöronların sonlandığı alanlarda yoğun olarak bulunmaktadır. Medulla spinalisteki bu yerleşim şekli P maddesinin ağrı impulsları taşıyan liflerle ilgili olduğu düşünülmektedir [5].

Serotonin (5-dihidroksitriptamin;5 HT): Serotonin periferde algojenik etkiye sahip iken, Santral Sinir Sisteminde ise ağırlı impulsları engelleyen bir mediatör görevi üstlenir [14].

Histamin: Serbest sinir uçlarında duyu algılanması sağlamanın yanısıra ödemde oluşturmaktadır [15]. Önemli bir nörotransmitter olarak vücuttan gelen mesajları beyne iletir. Bağışıklık sisemi ve Merkezi Sinir Sistem (MSS) çalışmasında etkilidir.

Bradikinin: Histamin gibi serbest sinir uçlarında duyunun algılanmasının yanı sıra ödem ve enflamasyon oluşturmaktadır [15]. Ağrı oluşmasında etkili uyandır.

**Tablo 2.1.** Doku zedelenmesi ile salgılanan substantlar [16]

Salgılanan Substant	Kaynak	Sinir Sonundaki Etkileri
Substans P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma ininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombosit, Mast Hücre	Aktivasyon
Protonlar	İskemi, Zedeli doku	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon
TNF- $\alpha$	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon

Nosiseptörlerin ağrı oluşmasında önemli yeri bulunmaktadır; fakat nörolojik kökenli deafferentasyon ağrısı, fantom ağrısı gibi olaylarda ağrının nedeni omurilik dorsal boynuz hücrelerinin hiperaktivitesiyle ilgilidir. Periferik nosiseptörler kozalji, nevraljilerde ve refleks sempatik distrofinde tek başına etkili değildir. Bazı sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kozaljideki yanıcı ağrı ve periferik sempatik hiperaktivitede de görülür. Bunun nedeni efferent sempatik sinir lifi ile afferent nosiseptif sinir lifi arasında suni periferik bir sinaps meydana gelmekte olup bu duruma "Ekaptik Geçiş" veya "Cross Talk" denir. Bazı nevraljilerin gelişmesinde "ekaptik geçiş" sorumlu tutulmaktadır [5].

### 2.2.2. Dorsal boynuz nöronal sistemi

A beta ( $A\beta$ ) lifleriyle iletilen ağrısız (Vibrasyon, dokunma ve propriyosepsiyon) uyarılar, periferik reseptörlerden C-lifleri ile A-delta ( $A\delta$ ) gelen ağrı biraz aşağı veya yukarı giderek, lissauer traktusunun bir kısmını oluştururlar, yani anatomik ve elektrofizyolojik olarak farklı tabakalara ayrılan medulla spinalisin arka boynuzundaki Rexed (1952) tarafından tanımlanan 8 farklı laminalara doğru uzanırlar. C lifleri ve A-delta liflerinin sinaptik hedefi lamina marginalis (lamina I) ve substansiya gelatinosada (lamina II, lamina III) yer alan nosiseptif-spesifik hücreler ( $A\delta$  ve C lifleriyle sadece sinaps yaparlar) ve A delta nöronlarının uzantıları daha derinde bulunan V. laminadaki Wide Dynamic Range (WDR) nöronlarına ulaşır. WDR nöronları ağrısız uyarıları ileten  $A\beta$  lifleriyle de sinaps yapar [5, 17-19].

*Dorsal boynuzda üç tip nöron bulunur:*

a. *Santral geçiş hücreleri (projeksiyon nöronları):* Bu hücreler uyarıldıklarında meydana gelen impuls ve sinyaller anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezlere iletilir. Projeksiyon nöronlarını iki bölümde incelenebilir. Lamina I' de çok fazla olan sadece C ve A-delta lifleriyle uyarılan projeksiyon nöronları "nosiseptif spesifik" (NS)dir. İkinci grup projeksiyon nöronu ise Lamina I ve V'de bulunur. Bunlar düşük eşikli mekanoreseptörler hem de nosiseptörler tarafından uyarılan "Wide Dynamic Range" (WDR) nöronlarıdır [5, 20].

b. *Lokal eksitator ara nöronlar:* Duysal bilgiyi veya ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına ulaştırarak ve eksitesini (uyarılmasını) sağlar. A-delta ile C liflerinden gelen sinyallerle aktivasyonu gerçekleşen bu lokal nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmektedirler [5, 20].

c. *Inhibitör ara nöronlar:* Ağırlı inflamasyonun akışını düzenlemede görev alırlar ve üst merkeze iletirler. Geniş çaplı miyelinli A-Beta grubu afferent lifler ile uyarılırlar ve projeksiyon nöronlarını inhibe ederler. A-delta ve C liflerinden gelen sinyaller ile aktive olan bu ara nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmektedirler [5, 20-22].

Ağrı sinyallerini geçirmede iki tip nörotransmitter dorsal boynuzda görev yapmakta olup bu nörotransmitterler glutamat ve nöropeptitlerdir.

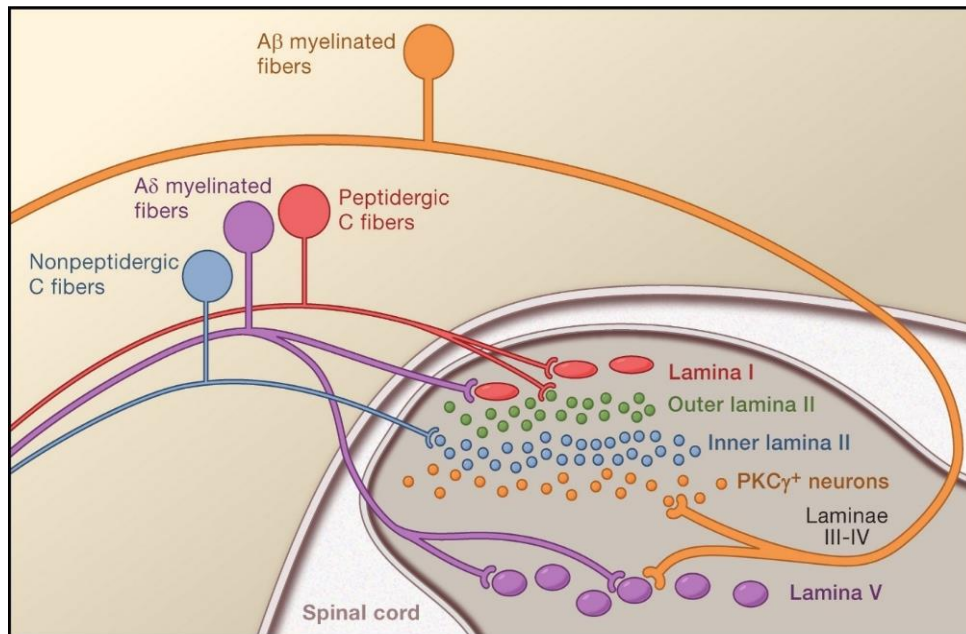
*Glutamat:* A-delta liflerinin terminal uçlarından salgılanan glutamat motor nöronlara sinaps yaparak afferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasit çeşididir. Glutamat, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerde kısa süreli ya da çok uzun süreli depolarizasyon

yaratmaktadır. Daha kısa süreli uyarıcı etkisi glutamatın "ligand-gated" Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> / K<sup>+</sup> iyon kanallarını açmasıyla olur. Daha uzun süreli depolarizasyon etkisi ise glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aracılığı ile gerçekleştirilmektedir [5, 20, 23].

*Nöropeptidler:* Bunlar özellikle C-lifleri eksitasyonuyla oluşmakta ve projeksiyon hücrelerinde çok uzun veya çok yavaş süreli depolarizasyona neden olurlar. Nörokinin A, P maddesi, galanin ve kolesistokinin ve kalsitonin-gene related peptid (CGRP) maddeleri önemli nöropeptidlerdir. C lifinin santral ucundan bir veya daha fazla nöropeptid beraber salgılanır. C lifindeki nöropeptidler özellikle ağrı olayını ve devamını omuriliğe bildirirken, periferde bulunan C-lifinden salgılanarak periferik dokuyu savunmaya ve dokunun bütünlüğünü korumaya yönelik cevapların oluşmasını sağlarlar [5, 23, 24].

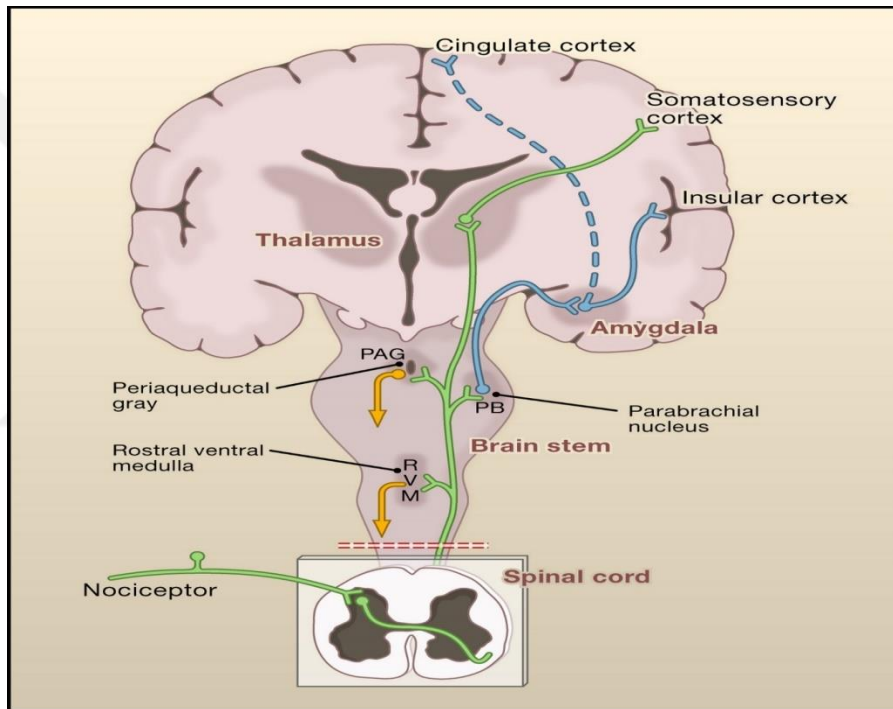
### 2.2.3. Nosiseptif çıkıcı (afferent) sistemler

Nosiseptif çıkıcı sistemde başlıca üç yol bulunmaktadır; bu yolların projeksiyon nöronları anterior komissurda çapraz yaparak omurilik beyaz cevherinin anterolateral kolonunda bulunurlar. Talamus ve Beyin Sapına ağrı mesajını taşıyan Spinotalamik ve Spinoretiküler çıkan yollar Şekil 2.2'de (primer afferent liflerin spinal cord arasındaki bağlantı) gibidir. Ayrıca ağrı mesajını omurilik seviyesinde göstermektedir [3, 5, 8, 25].



Şekil 2.2. Primer afferent lifler ve spinal cord arasındaki bağlantılar [8]

Aşağıda Şekil 2.3.' de primer afferent nosiseptörler , omuriliğin dorsal boynuzundaki projeksiyon nöronlarına zararlı bilgiler iletir ve böylece projeksiyon nöronlarının bir alt kümesi, bilgiyi talamus yoluyla somatosensoryel kortekse aktarır ve ağrılı uyarının yeri, yoğunluğu hakkında bilgi verir. Diğer projeksiyon nöronları , beyin sapındaki (parabrakiyal çekirdek) ve amigdaladaki bağlantılar yoluyla singulat ve insular kortekslere bağlanır ve ağrı deneyiminin duygusal bileşenine katkıda bulunur. Bu yükselen bilgi aynı zamanda rostral ventral medulla ve orta beyin periaquaduktal gri nöronlarına erişerek omurilikten çıkışı düzenleyen inen geri besleme sistemlerini devreye sokar [2].



Şekil 2.3. Ağrı yolunun anatomisi [2]

#### a. Spinotalamik yol:

Nosiseptif uyarı lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, bir üst hatta geçerek anterolateral çıkıcı sistem içerisinde ilerleyerek spinal kordun karşısına, talamusun ventralis posterolateralis (VPL) çekirdeğinde (3.nöronunda) sonlanmaktadır. Ağrılı impulsları çok hızlı iletir ve somatotopik lokalizan değeri en yüksek olan lifdir. Nükleus vücudun özel bölgelerine has bölümlere ayrılmış olup her biri kendi primer duyuşal korteksinin bölümünde projekte olmaktadır. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşmakta. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsalar daha çok sensoryal uyanmayı



sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirirler. Bu yol ağrının yeri, zamanı ve şiddeti gibi özellikleri hep birlikte algılanmasını sağlamaktadır [3, 5, 25].

#### b. Spinoretiküler yol:

Spinoretiküler yol anterolateral çıkıcı sistem içerisinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşmaktadır. Bulbus ve poststaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır ya da kollateraller vermektedir. Liflerin bazıları sağ ve sol talamusun intralaminer çekirdeklerine çıkar. Diğer kısım kollateraller de karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlanır. Böylelikle nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdal (hafıza ve emosyon) ve hipotalamus (emosyon, emosyonel yanıt) gibi birçok beyin bölgelerine ulaşmış olur. Acı yolağı diye adlandırılır. Spinoretiküler sistem ağırlı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir [3, 5, 25].

#### c. Spinomezensefalik yol:

Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içerisinde bulunur ve spinoretiküler yola yakın bir şekilde yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri cevhere yükselir. Ortamdaki başka mezensefalik bağlantılarla sinaps yaparlar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon açısından önemli olmasının nedeni analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar burada yer almaktadır. Buradaki bölgenin hipotalamus, korteks ve limbik sistemle bağlantısı bulunmaktadır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerdendir [3, 5, 25].

#### Serebral korteks ve ağrı:

Serebrumda ağrıyla alakalı bölümler I. ile II. duyuşsal alanlar, frontal lob ile en önemlisi IX. ve XII. alanlar, posterolateral bölgeyle, beyinde çeşitli bölümleri birbirine bağlayan assosiyasyon liflerdir. Postsantral girus olarak adlandırılan duyuşsal alan özellikle hızlı ağrının temsil edildiği yerdir. Bu alanın lezyon veya bozulmalarında hipoaljezi ortaya çıkar. Frontal lobun IX. ve XII. alanlarıyla talamus arasındaki ilişkinin bitmesiyle ağırlı uyarılar yinede algılanır fakat birey ağrıdan şikayet etmez. Ayrıca şiddetli kişilik değişimleri

görülmektedir. Anksiyete, dikkat, kültürel değerler ve geçmiş tecrübeler gerek ağrı eşiğini gerekse ağrıya karşı reaksiyonları belirleyen etmenlerdir [3, 5, 25].

#### 2.2.4. Antinosiseptif inisi (efferent) sistemler

Kapı kontrol kuramı, 1965'te Wall ve Melzack tarafından yeni bir fikir ortaya atılmıştır. Ağrı ve ağrının algılanması, nosiseptif ve nosiseptif olmayan sinyallerin etkinliğine duyarlı olaylardır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir [3, 5, 18, 25].

Bunlar 3 gruba ayrılır.

a. Mezensefalik periaüksil gri cevherde bulunan enkefalinergic nöronlardır. Bu nöronların hipotalamus ve serebral korteksle bağlantısı olup hipotalamik kökenli nöronların endorfin taşıdığı düşünülmekte. Enkefalinergic mezensefalik nöronlar bulbusa nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantosellülerisinde bulunan serotonergic nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbusadaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan giden nöronlar da medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler ve supraspinal inhibisyondan sorumludur [5, 22, 26, 27].

b. Retiküler formasyonun bir kısım çekirdeklerinde başlayan, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenergik yapıda nöronlardır. Noradrenalin en önemli nörotransmitteridir. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronlarıyla ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenergik reseptörler yoluyla etkiliği artar [5, 26].

c. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar rol oynar. Bu bölgede dinorfin taşımakta olan nöronlar yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Lokal enkefalinergic nöronlar C lifleri ve A delta liflerinden gelen kollateraller ile eksite olurlar, böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon oluştururlar. Spinal enkefalinergic nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisi inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler [5].

Tüm bu monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K iyonu membran

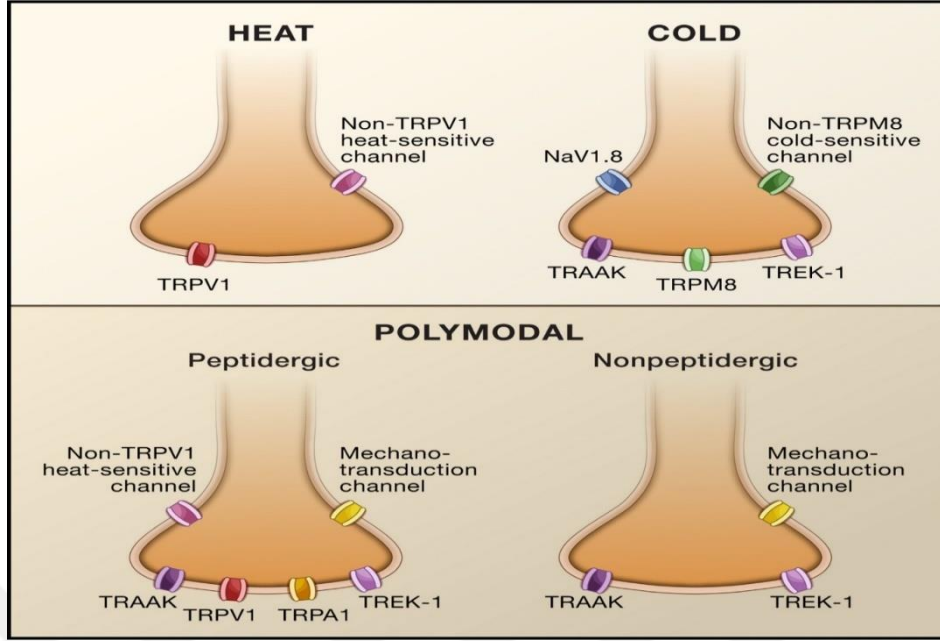
iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Aynı zamanda genel bir inhibitör madde olan gama-aminobütirik asit (GABA)'in de antinoseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, monoaminerjik transmitterler, GABA, kısmen de enkefalinle olmaktadır. Daha uzun süren inhibisyon somatostatin, kısmen enkefalin ve endorfinle oluşmaktadır [17 ve 18].

## 2.3. Ağrının Sınıflandırılması

### 2.3.1. Süreye bağlı sınıflandırma

Akut ağrı: Nosiseptif nitelikte ve genellikle hasarlanma, bir hastalık ve hücre hasarı başlayıp, iyileşme sürecinde giderek azalan veya kaybolan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Sebep olan lezyonla, ağrı arasında yeri, şiddeti ve zaman bakımından birbirleriyle bağlantısı vardır. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon bulunmaktadır. En sık olarak postravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı görülmekte olup pankreatit, miyokard enfarktüsü ve böbrek taşı gibi ağrılar bu grupta bulunmaktadır. Otonom sinir sisteminin aktivasyonu ile beraberinde hipertansiyon, taşikardi ve solukluk vb. nişaneler görülmektedir. İyileşme sürecinin uzun sürmesi veya 3-6 ayı aşması durumunda ağrı kronik ağrı özelliği kazanabilir [3].

Şekil 2.4.'de transdüksiyon moleküllerinin bir veya daha fazla uyaran modalitesini tespit eden çeşitli nosiseptör eşitleri gösterilmiştir. Isıya duyarlı afferentler TRPV1'i, soğuğa duyarlı afferentlerin çoğu TRPM8'i ifade etmekte olup tanımlanmayan alt kanallar bulunmaktadır. Poliodal nosiseptör kemoreseptörleri (TRPA1) ve bir veya daha fazlası gibi henüz tanımlanmamış mekanik transdüksiyon kanalları. Bu lifler ayrıca bir dizi sodyum kanalını (NaV 1.8 ve 1.9 gibi) ve potasyum kanallarını ve nosiseptör uyarılabilirliğini modüle eden veya aksiyon potansiyeli yayılımına katkıda bulunan (TRAAK ve TREK-1 gibi). Burada üç ana C fiber nosiseptör alt grubu gösterilmektedir, ancak fonksiyonel ve moleküler çeşitliliğin kapsamı şüphesiz daha karmaşıktır. Ayrıca, her bir alt türün davranışa katkısı devam eden bir çalışma konusudur.



Şekil 2.4. Nosiseptör çeşitliliği [2]

*Nosiseptörün ısı ile etkinleştirilmesi:* Doku hasarına neden olacak zararsız sıcaklık ve zararlı sıcaklık arasındaki farkı tanımamız ve bunlardan sakınmamız gerekmektedir. ~43°C'lik termal ağrı eşiği C lifleri ve A delta nosiseptörlerin ısı duyarlılığı ile aynıdır. Isı ile moleküler bilgiler "sıcak" biberlerdeki keskin kapsaisin reseptörün klonlaması ve işlevinin aynı olmasıyla alakalıdır. Kapsaisin ve vanilloid büyük geçici reseptör potansiyeli (TRP) iyon kanalı ailesinin yaklaşık 30 üyesinden biri olan TRPV1 aktivasyonu ile C ve A delta nosiseptörlerinin alt kısımlarını depolarize eder ve yanma ağrı oluşur [2, 28].

*Nosiseptörün soğuk ile etkinleştirilmesi:* Kapsaisin TRPV1'e aktivasyonu sırasında, mentol ve okaliptol gibi doğal soğutma ajanları soğuğa duyarlı hücreleri ve altında yatan molekülleri tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Soğuğa duyarlı nöronların geneli mentole tepki verir ve ~25°C'lik bir termal aktivasyon eşiği göstermektedir. TRPM8 fizyolojik özellikleri doğal soğuk akımı ve mentole duyarlı kanaldır. Voltaj kapılı potasyum kanalları ve KNCK potasyum kanalları soğuk eşiklerine ince ayar yapmak veya soğuk ile uyarılmış aksiyon potansiyellerini yaymak için TRPM8 ile koordine olur. KCNK kanal ailesinin iki üyesi, KCNK2 (TREK-1) ve KCNK4 (TRAAK), C lif nosiseptörlerinin bir alt kümesi olarak geçmektedir [2, 29-32].

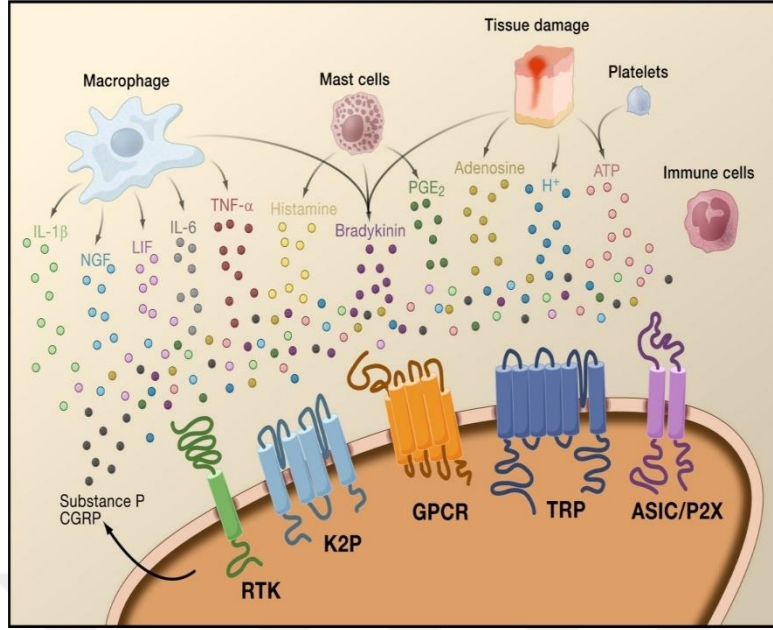
*Nosiseptörün mekanik uyarılarla etkinleştirilmesi:* Serbest sinir uçları olan C ve A delta lifleri tüylerde oluşan hafif dokunuşu algılamak ve A beta lifleri titreşim ve hafif basıncı hissetmektedir [2].

*Nosiseptörün kimyasal uyarılarla etkinleştirilmesi:* Birincil afferent nöronların çevresel toksik maddeleri ve fizyolojik stres tarafından üretilen endojen faktörleri tespit edildiği yerdir. Çevresel tahriş edici maddelerle ilgili olarak TRPA1 meydana gelmektedir. Bu durum TRPA1 yapısal olarak farklı olan tiyol gruplarıyla kovalent bağ oluşturan birleşiklere cevap verir [2, 28, 33].

*Ağrı sinyalinin iletilmesi;* Termal ve mekanik sinyaller, birincil aferent terminal tarafından dönüştürüldüğünde, alıcı çeşitli voltaj kapılı iyon kanallarını aktive eder. Voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanalları, nosiseptör sinyallerini dorsal boynuzdaki sinapslara ileten aksiyon potansiyellerinin üretilmesinde yardımcıdır. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, sırasıyla ağrı veya nörojenik inflamasyon oluşturmak için merkezi veya periferik nosiseptör terminallerinden nörotransmitter salınımında anahtar rol oynar [2, 34].

*Kronik ağrı:* Akut ağrılı hastalık seyrinden çok uzun süren ve tedavi süreci üzerinden belirli zaman geçmesine rağmen devam eden ağrıdır. Bu iyileşme süreci 3-6 ay arasında değişmektedir [4, 35]. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisinin karışımı olarak görülebilmektedir. Aynı zamanda bireyin hayat kalitesini olumsuz etkileyen bireyleri normal olmayan davranışlara yönlendiren hem klinik tablo üzerinde hem de tedavi sürecinde psikolojik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı kompleks bir durumdur. Akut ağrıda olduğu gibi otonomik yanıtlar olmaz ama nöroendokrin fonksiyolarda belirgin artışempatik tonus artışı bulunmaktadır [25]. Ayrıca akut ağrı semptom olarak kabul edilirken, kronik ağrı sendrom olarak değerlendirilmektedir.

Yaralanma veya hastalıklarla (diyabet, artrit veya tümör büyümesi gibi) ilişkili kronik ağrı, periferik sinir liflerindeki hasar sonucunda veya iletim sırasında değişikliklerden kaynaklanmaktadır [2]. İnflamasyonun periferik aracılığı Şekil 2.5.'de doku hasarı mast hücreleri, bazofiller, trombositler, makrofajlar, nötrofiller endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar olmak üzere hasarlı bölgede bulunan sızan nosiseptörler nöral olmayan hücreler tarafından inflamasyon maddelerinin salınımını sağlar. Bu inflamasyonlu sinyal molekülleri serotonin, histamin, glutamat vb. maddelerden oluşmaktadır. Bu maddeler G proteinine bağlı reseptörler (GPCR), TRP kanalları ve aside duyarlı iyon kanalları (ASIC) gibi hücre yüzeyi reseptörüne bağlanarak nosiseptöre etki etmektedirler. [2]



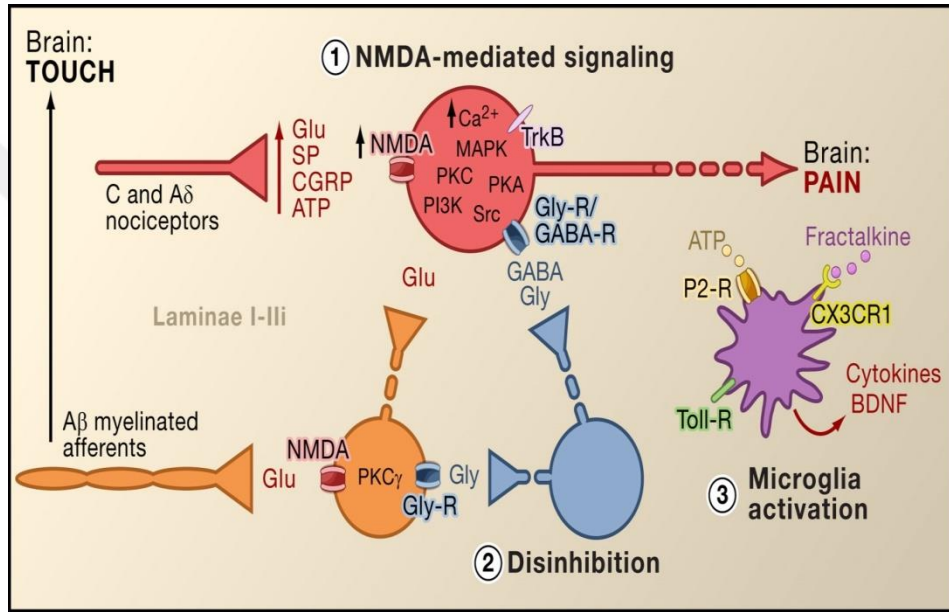
Şekil 2.5. İnflamasyonun periferik araçları [2]

Şekil 2.6.'da bahsedildiği gibi kronik ağrı merkezi duyarlılığında çok mekanizma rol oynamakta olup glutamaterjik nörotransmisyonunda/NMDA reseptör aracılı aşırı duyarlılıkta değişiklik, tonik inhibitör kontrollerin kaybı (disinhibisyon) ve glial-nöronal etkileşimler bunlardan bir kaçıdır.

*Glutamat/NMDA reseptör aracılı duyarlılık:* Yoğun uyarılar, kalıcı yaralanmanın sonrasında aktive olmuş C ve A delta lifleri yüzeysel dorsal boynuzun (kırmızı) lamina I'indeki çıkış nöronlarına glutamat, P maddesi, CGRP ve ATP gibi çeşitli nörotransmitterleri serbest bırakır. Sonuçta postsinaptik nöronda bulunan normalde sessiz NMDA glutamat reseptörleri artık sinyal verebilir, hücre içi kalsiyumu artırabilir ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), protein kinaz C (PKC) gibi bir dizi kalsiyum bağımlı sinyal yolunu ve ikinci haberciyi aktive edebilir. Protein kinaz A (PKA) ve Src. çıkış nöronunun uyarılabilirliğini artırarak ve ağrı mesajlarının beyne iletilmesini kolaylaştıracaktır [2].

*Disinhibisyon:* Normalde inhibitör internöronlar (mavi), lamina I çıkış nöronlarının uyarılabilirliğini azaltmak ve ağrı iletimini (inhibitör tonu) ayarlamak için GABA ve glisin (Gly) salgılar. Yaralanma durumunda bu inhibisyon kaybolabilir veya hiperaleji meydana gelebilir. Aynı zamanda nosiseptif olmayan miyelinli A delta birincil aferentlerinin ağrı iletim devresine bağlanarak normalde zararsız uyarıların artık ağrılı olarak algılanmasını sağlar. Bu durum iç lamina II'de uyarıcı PKC $\gamma$  eksprese eden internöronların disinhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir [2].

*Mikroglial aktivasyon:* Periferik sinir hasarı, mikroglial hücreleri uyaran ATP ve kemokin fraktalkin salınımını sağlar. Mikroglia (mor) üzerindeki purinerjik, CX3CR1 ve Toll benzeri reseptörlerin aktivasyonu, lamina I çıkış nöronları tarafından eksprese edilen TrkB reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) salınımını sağlar. Aktive edilmiş mikroglia tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  ve 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6) ve merkezi duyarlılaşmaya katkıda bulunan bir dizi sitokin salgılamaktadır [2].



Şekil 2.6. Omurilik (merkezi) duyarlılık [2]

### 2.3.2. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma

*Nosiseptif ağrı:* Latince *nosi* zarar veya zedelenme olarak tanımlanmaktadır. Travma veya noksiyus uyarıya nöral yanıttır. Tüm nosiseptör uyarılar ağrıya neden olur fakat her ağrı nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Fizyopatolojik olarak kas, deri, bağ dokusu ve iç organlarda bulunan ağrı algılayıcıların nosiseptör uyarıcıları uyarmasıyla oluşmaktadır [25].

*Psikojenik ağrı (Psikosomatik ağrı):* Anksiyete ve depresyon gibi psikosyal sorunların arttığı durumlarda doku hasarı varmı gibi algılanması durumudur [25].

*Deafferantasyon ağrısı:* Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine (MSS) gidişinin engellenmesi sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Fantom ağrısı örnek verilir.

Reaktif ağrısı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan miyofasial örnek verilebilir.

Nöropatik ağrısı: Nosiseptif ağrı ile arasındaki fark sürekli bir nosiseptif uyarının olmamasıdır [36]. Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) nöropatik ağrıyı (NA) santral sinir sistemindeki (SSS) fonksiyon bozukluğu veya primer bir lezyon başlattığı ya da neden olduğu ağrı olarak tanımlamaktadır [27]. Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır [37]. Nöropatik ağrılara spinal kord yaralanması, multipl skleroz, epilepsi ve inme gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar örnek gösterilebilir. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı mononöropati, şimşek çakar gibi nevraljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı çeşitleridir [26, 37].

### 2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma

Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan ani başlayan, keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Ayrıca nosiseptif ağrı sızlama zonklama, basınç hissi şeklinde de tarif edilmektedir.

Visseral ağrı: İç organlardan kaynaklanan ağrılı uyarılar otonom sisteme ait afferent yollarla taşınırlar. Kolon, rektum ve mesaneden kaynaklanan uyarılar sakral parasempatik sinirlerle m. spinalise taşınır. Farenks, trakea ve ösefagusun üst kısmından kalkan uyarılar, glossofaringeus ve vagus sinirleri ile, geri kalan bütün organlardan kalkan uyarılar sempatik sinirlerle m. spinalise taşınırlar. Kimyasal maddeler, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması nedenler arasında bulunmaktadır. Sızlama ve zonklama şeklinde görülmekte olup sessiz nosiseptörlerdir [25].

Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan damarsal kaynaklı ağrılar, kozaljiler örnek olarak verilebilir.

Periferal ağrı: Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendinden kaynaklanmaktadır.

Bir başka sınıflandırma da normal fonksiyon gösteren sinirler ile patoloji sonrası fonksiyonları değişen sinirler arasındaki farka göre yapılmaktadır [26, 38]. Bunlar;

Derin ağrı: Eklem, tendon, kas ve fasiyalden kaynaklanan uyarılar ince liflerle taşınmakta ve aynı yollar ile iletilmektedirler. Derin ağrı, liflerin sonlarının kimyasal



maddelerle uyarılması, kas liflerinin gerilmesi gibi mekanik etkiler sonrası görülür. Künt ve zonklayıcı özellikte olup yayılma eğilimindedir.

Yüzeysel ağrı: Deri ve mukozadan köken alan ağrılardır.

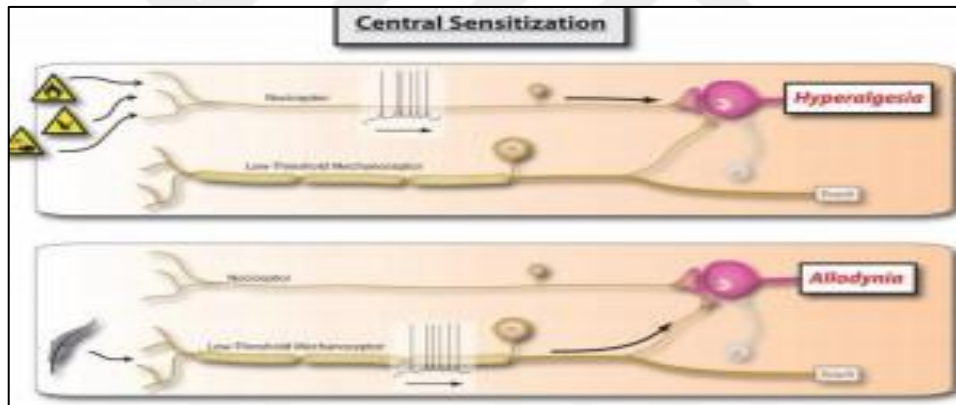
Yansıyan ağrı: Organ ve derin dokulardan kaynaklanan ağrılar, uyarı yerinden farklı yerlerde hissedilmesidir. Örnek olarak kardiyak ağrının sol kola diyagrafmatik ağrının sol omuza yansması gösterilebilir.

Tetik noktaları (Trigger alanlar, Miyaljezik noktalar): Cilt ve kas küçük yuvarlak ve hipersensitif doku alanlarıdır. Akut ağrıda yaralanma bölgesi dışında da basınç, iğneleme, hareket, gerilme aşırı sıcak ve soğuk ile aktive olmaktadır.

Ağrının tanımlanmasında kullanılan terimler aşağıdaki gibi olup Şekil 2.7.'de hiperaljezi ve allodini gösterimi bulunmaktadır [26, 38-40].

Hiperaleji: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı gibi algılanması



Şekil 2.7. Hiperaleji ve allodini tanımlaması [41]

Hiperestezi: Ağrılı uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyarlı haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır. (hafif dokunma,ısı )

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan iğnelenme, karıncalanma ve uyuşmadır.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşğin düşmesi, cevabın artmasıdır.

Analjezi: Ağrı duyusunun olmaması

Radikülopati: Bir veya birden fazla sinir kökünün anormal fonksiyonu

Anestezi: Ağrıda dahil bütün hislerin kaybolması

Anestezi dolorasa: Duyu kaybı olan bölgede ağrı

Kozalji: Periferik sinirlerdeki tahribat sonucu gelişen, yanıcı karakterdeki ağrıdır. İlgili bölgeye çok hafif dokunma bile ağrı oluşturabilir.

Nöralji: Bir spinal veya kranial sinirin dağılım alanında görülen, tekrarlayıcı, şiddetli ve genellikle ilgili cildin uyarılması ile başlayan bir ağrıdır.

Fizyolojik Ağrı: Doku hasarı yapabilecek şiddete yakın, ancak belirgin bir enflamasyon ya da sinir hasarı uyarılarının neden olduğu duyu şeklidir. Mekanik, kimyasal veya termal uyarıların etkileri, bası, yanma, sıcak ve soğuk şeklinde algılandıkları derecenin biraz üstüne çıktıklarında artık ağrı olarak algılanmaktadır.

Patolojik Ağrı: Doku enflamasyonu ve sinir hasarı sonunda ortaya çıkmaktadır.

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ağrı iletimi veya ağrının algılanması 4 (dört) aşamada gerçekleşir; [21, 22, 42].

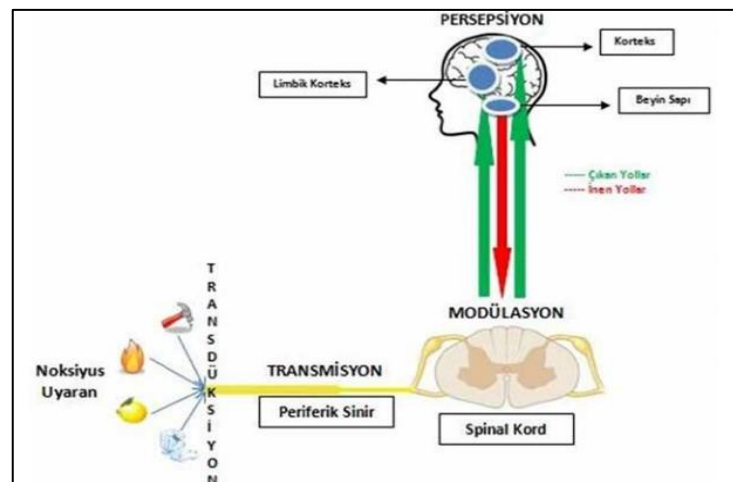
Transdüksiyon: Sinirlerin sensoryal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

Transmisyon: İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır.

Modülasyon: Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

Persepsiyon: Bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son aşamadır.

Son olarak Şekil 2.8.'de ağrının iletimi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Ağrının algılama aşamaları [43]

## 2.4. Ağrıda Tanı, Ağrının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Ağrıyı ölçmek için subjektif ve yarı objektif teknikler uygulanmaktadır. Bu yöntemler ağrı tanı ve tedavi sürecinde yardımcı olmaktadır.

- Sayısal dereceleme skalası
- Wong Baker FACES dereceleme skalası
- Vizüel analog skala (VAS)
- McGill ağrı soru Formu (MPQ)

ağrıyı değerlendirmede kullanılan ölçeklerdir.

## 2.5. Ağrıda Tedavi Şekli

Ağrı kişisel bir deneyim olması nedeniyle tedavi yöntemin de kişisel yaklaşım çok önemlidir. Ağrının kontrolünde ağrı fizyopatolojisinin ve ağrının kişi tarafından nasıl algılandığı bilinmesi gerekmektedir. Akut ve kronik ağrı durumlarında ağrının kontrol altına alınması ilaç tedavi uygulanırken aynı zamanda kronik ağrı durumlarında kişilerin psikolojik yönden de ele alınarak tedavisi edilmesi gereklidir. Sonuç olarak kronikleşmiş ağrılar kişilerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen psikolojik, sosyal ve maddi sorunları da beraberinde getiren sağlık sorunudur. Nöropatik ağrı tedavisinde ise antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlar, lokal anestezipler, opioidler gibi çeşitli ilaçların yanı sıra TENS (Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu) ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır [44]. Diyabetik nöropatide antikonvülzanlar, antidepresanlar kullanılırken postherpetik nevraljide ise antikonvülzanlar, antidepresanlar kapsaisin, topikal lidokain, opioidler ve trigeminal nevralji de antikonvülzanlar kullanılmaktadır.

Nöropatik ağrı tedavisinde günümüzde en çok kullanılan ilaçlar trisiklik antidepresanlardır. Bu ilaçlar serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek ve Na kanal inhibisyonu yaparak ağrıya azalmaya neden olur. Gerek spontan ağrı ve gerekse hiperaljezi trisiklik antidepresanlara daha iyi yanıt verdiği belirtilmektedir.

## 2.6. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) tarafından obezite “Yağ miktarının adipoz dokuda, sağlığı bozacak derecede fazla yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır [45]. Vücudun yağ kütlelerinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının önerilen düzeyi aşmasıdır [46]. Obezite teşhisinde

antropometrik ölçümlerden biri olan beden kütle indeksi (BKİ) ile birlikte bel/kalça oranı, bel çevresi ölçümleri yaygın olarak kullanılmakta olup yağ ölçümü direk yapılamamaktadır [47]. Beden kütle indeksi (BKİ), kişilerin kg cinsinden ölçülen ağırlıklarının, metre cinsinden ölçülen boyun karesine bölünmesi sonucu elde edilmektedir [48].

Yağsız vücut kütlesi gerçekte kas, kemik, su ile yağ ve diğer organik maddelerden oluşmaktadır. Yetişkin erkeklerde vücut yağ oranının %25, kadınlarda %35'in üzerinde olması şişmanlık olarak değerlendirilir [49].

WHO'ne göre BKİ sınıflandırmasını aşağıdaki Tablo 2.2.'deki; bireyler, BKİ'nin 25 kg/m<sup>2</sup>'ye eşit veya üstünde olması durumunda kilolu (overweight-preobez), 30 kg/m<sup>2</sup>'ye eşit veya üzerinde olması durumunda obez ve 40 kg/m<sup>2</sup>'ye eşit veya üzerinde olması durumunda morbid obez olarak tanımlanmaktadır [50].

**Tablo 2.2.** Yetişkinlerde BKİ'ne göre vücut ağırlığının sınıflandırılması [50]

Sınıflandırma	BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) Temel Sınıflandırma
Zayıf	< 18,50
Ciddi düzey	< 16,00
Orta düzey	16,00- 16,99
Hafif	17,00- 18,49
Normal Aralık	18,50- 24,99
Kilolu/Overweight/Pre-obez	25,00- 29,99
Obez	≥ 30,00
Obez I	30,00-34,99
Obez II	35,00- 39,99
Obez III (Morbid Obez)	≥ 40,00

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en önemli sağlık sorunlarından. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) 2016 verilerine göre dünya nüfusunun %39' unun şişman, %13'ünün obez olduğu açıklanmıştır [51]. Türkiye de 2014 yılı sağlık araştırmasına göre 15 yaş üzeri bireylerin %19,9 'u obezdir. Bu oran 2016 yılında %19,6 olarak açıklanmış ve bunların yetişkin kadınların %23,9 'u obez, %30,1 'i hafif şişman, yetişkin erkeklerin ise %15,2' sinin obez, %38,6'sın hafif şişman olduğu saptanmıştır [52].

### 2.6.1. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite anatomik yapısına ve yağ dokusunun birikim yerlerine göre sınıflandırılmaktadır.

### 2.6.1.1. Anatomik yapısına göre sınıflandırılması

a. Hiperselüler obezite: Çocukluk çağında görülen yağ hücre miktarının artışıdır. Erişkin dönemde az görülmektedir [53].

b. Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte görülmektedir [53].

### 2.6.1.2. Yağ dağılımına göre sınıflandırılması

a. Ovoid Tip Obezite: Vücut ağırlığı ve yağ dokusunun aşırı artmasıdır. Yağ dokusunda belirli bölgelerde orantılı birikim söz konusudur.

b. Android tip (Elma biçimli, Erkek tipi) obezite: Her cinsten de yağ dokusunun bel ve üst karın bölgede (göbeklenme) toplanmasıdır [54].

c. Jinoid tip (Armut biçimli, Kadın tipi) obezite: Yağ kütlesinin karın bölgesinde yoğunlaşması olup visseral yağ kütlesinin artışı glukoz duyarlılığı ve hiperlipidemi ile hipertansiyon arasında bir ilişki söz konusudur [46, 55].

### 2.6.2. Obezite antropometrik ölçümler

Antropometri insan vücudunun kemik, kas ve yağ dokusu yönünden ölçümlerinin yapılmasıdır. Vücut yapısının öğrenilmesini sağlayan ölçümlerdir [56]. Antropometrik ölçümler insan vücudunun yağ dokusu, protein deposu, su miktarı ve yağsız vücut kütlesini öğrenmemize yardımcı olmaktadır. Ayrıca kişinin beslenme alışkanlıklarını ve büyümenin değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır [57]. Antropometrik ölçümler yaşa göre vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı kullanılarak değerlendirilir [58].

*Vücut ağırlığı*; Vücut ağırlığı manuel veya dijital ağırlık ölçerle veya taşınabilir tartılar ile ölçülür. Ölçümü yapılan kişi çıplak ayak ve sabit pozisyonda iki eliyle vücut kitle indeksini (BKİ) öğrenmemizi sağlayan kolları tutarak ölçüm yapılır. Vücut ağırlığı ölçümü beslenme durumunu değerlendirirken sıklıkla kullanılan bir göstergedir [59]. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu obezitenin en çok bilinen göstergesi olan beden kitle indeksinin tespitinde kullanılır [57].

*Boy uzunluğu*; Ölçümü yapılan kişi çıplak ayak ve dik bir pozisyonda duvara yaslanır sabit boy ölçerle boy uzunluğuna bakılır [60].

*Bel çevresi*; Bel çevresi hastalıklarla ilişkisi olan abdominal yağlanma hakkında bilgi verir yani organların yağlanmasını göstermektedir [61].

### 2.6.3. Obezitenin patogenezi

Obezite enerji homeostatizinin bozulması olup kısaca alınan enerji miktarının fazla olması harcanan enerji miktarının az olması veya vücut yağ kütlelerinin yağsız vücut kütlelerine oranla artış olmasıdır. Nedenleri arasında genetik, metabolik, hormonal, psikolojik, sosyo-ekonomik faktörler, beslenme, sigara alışkanlığı ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok faktör bulunmaktadır [46, 62, 63].

Adipositlerde oluşan hipertrofi (yağ hücrelerinin büyümesi) ve hiperplazi (yağ hücrelerinin artması) adipoz dokuda değişikliğe yol açmaktadır [64].

Adipoz doku vücut enerjisi ve glikoz homeostazında rol almakta olup lipid şeklinde enerji depolar, lipidin dağılımı sağlamaktadır. Adipoz doku; beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından sorumlu ve kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanmasından sorumlu olmak üzere iki türü bulunmaktadır [65].

#### Enerji dengesini ve vücut ağırlığını düzenleyen mekanizmalar:

*Periferik veya afferent sistem:* Ana maddeleri yağ hücrelerinden üretilen leptin ve adiponektin, pankreastan salınan insülin, mideden ghrelin, ileum ve kolondan üretilen peptit YY (PYY), leptin besin alımını azaltır, ghrelin iştahı artırır, PYY tokluk sinyali verir.

*Hipotalamustaki arkuat nükleus:* Periferik sinyalleri birleştirir ve yeni sinyal üretir. Bu sinyaller pro-piomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin ile regüle transkript (CART) nöronları ve nöropeptid Y (NPY) ve agouti ile ilişkili peptid (AgRP) nöronları tarafından iletilir.

*Efferent sistem:* Arkuat nükleus tarafından düzenlenen hipotalamik nöronlardan oluşur. NPY/AgRP nöronları yiyecek alımı ve kilo almaya teşvik eden nöronları aktive ederken, POMC/CART nöronların enerji tüketimini arttıran ve kilo kaybettiren efferent nöronları aktive eder [66].

Obezitenin oluşmasında ve glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynayan insülin ve glukagon pankreastan salınır. İnsülinin görevi glukozun çizgili kas hücrelerine ve az oranda yağ hücrelerine girişinin hızlandırılması olup vücut hücrelerinin üçte ikisini oluşturmaktadır. Kas hücrelerinde glukoz ya glikojen olarak depolanır ya da enerji üretimi / adenzin trifosfat (ATP) üretimi için oksitlenir. Yağ dokusunda ise glukoz esas olarak lipid şeklinde depolanır. İnsülin yağ hücrelerinde lipid üretimini (lipogenez) hızlandırırken diğer yandan da lipid parçalanmasını (lipoliz) baskılar. Benzer şekilde aminoasit alımını ve protein üretimini hızlandırırken proteinin parçalanmasını engellemektedir [67].

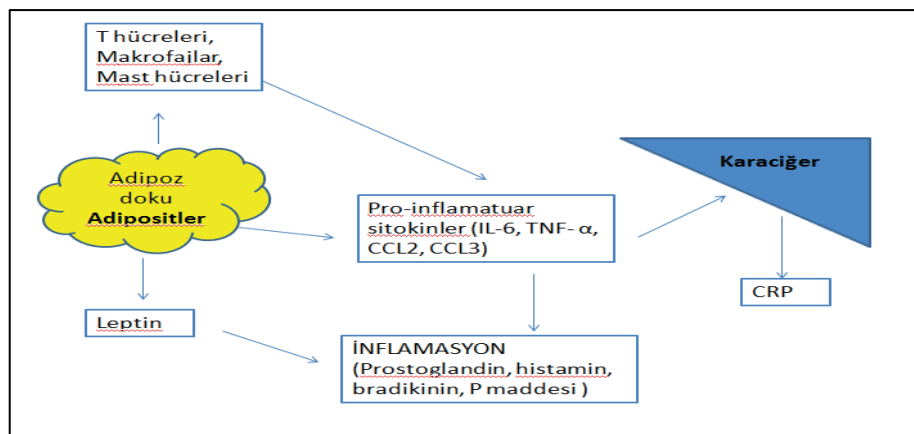
#### 2.6.4. Obezite komplikasyonları

Obezite yol açtığı sonuçlar nedeniyle büyük bir sağlık problemi haline gelmektedir. Özellikle tedavi edilmemesi nedeniyle yaşam süresini kısaltmakta ayrıca kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabet, kanser, solunum sistemi hastalıkları, osteoartrit gibi birçok kronik hastalığın da görülme riski artmaktadır. Obezite aynı zamanda bireylerde; dispne, uyku problemleri, psikolojik problemler, ağrı gibi semptomların görülmesine de neden olmaktadır [68 ve 69].

Yapılan bazı çalışmalarda beden kitle indeksinin artışıyla birlikte ağrı deneyimleme arasında ilişki olduğu saptanmıştır [70-72].

Obezitenin mi ağrıya neden olduğu yoksa ağrının mı obeziteye neden olduğu hakkında herhangi bir çalışma yoktur. Ayrıca kronik ağrı da yetersiz fiziksel aktiviteye ve yemek yeme eyleminin analjezik etki amacıyla kullanılması da obeziteye neden olmaktadır [71-73]. Bunun yanı sıra psikolojik hastalıklar, genetik rahatsızlıklar hem obeziteye hemde ağrıya neden olmaktadır.

Obez hastalarda interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar maddelerin yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır. Sebebi ise; adipoz yağ dokusunda bulunan adipositlerin IL-6, TNF-  $\alpha$ , leptin gibi adipositokinlerin salınımına yol açmasıdır. IL 6'ya cevap olarak karaciğerden CRP salınmaktadır. Bunun yanında diğer adipositokin olan monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1) salınmakta ve monositleri uyararak adipoz dokudan inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır [72, 74, 75]. Yaşanan bu olaylara yanıt olarak salınan prostaglandinler, kinin ve histamin sinir sisteminin duyarlılığını arttırmakta ve hiperaljezi durumuna yol açmaktadır [72, 76]. Şekil 2.9.'da ağrı ve obezite patfiziyojisi gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Ağrı ve obezite patfiziyojisi [72, 77]

#### 2.6.4.1. Obezitenin ağrıya neden olduğu durumlar

Bel ağrısı: Vücut yağ kütlelerinin anormal artışı omurga üzerinde mekanik gücün artmasına ve proinflatuvar sitokin ve adipokinlerin artmasına sebep olmaktadır [68, 69]. Stresin nedeniyle obez olan kişilerde kas-iskelet ve eklem ağrılarının neden olmaktadır [72].

Osteoartrit: Obeziteye bağlı olarak oluşan adipoz dokuya istinaden mekanik stres kemik kırık dokusu ile kemik matriksinde yük artışı yapmakta ve diz eklemının ekstrasellüler matriksinde yaralanma ve dejenerasyona sebep olmaktadır [72, 78].

Fibromiyalji: Obezite ile arasında arasındaki bağlantı tam tanımlanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda kısaca; Gota ve ark.'nın [79] fibromiyalji hastalarıyla yaptığı çalışmasında hastaların %29,9'unun yüksek kilolu ve %43,8'inin obez olduğu, Ursini ve ark.'nın [80] çalışmasında ise fibromiyalji hastalarının %30'unun yüksek kilolu, %40'ının obez olduğu söylemiştir. Çalışmada; obez fibromiyalji hastalarının normal kilolu fibromiyalji hastalarına göre; fibromiyalji tedavisi için daha fazla ilaç kullandığı, daha az egzersiz yaptığı belirtilmiştir [79].

Migren: Amerikan Başağrısı Birliği obezitede inflamatuvar süreçte oluşan kalsitonin gen ilişkili peptit, P maddesi, TNF- $\alpha$  gibi maddelerin salındığı migren hastalığında da benzer maddelerin salındığı belirtilmiştir. Obez bireylerde inflamatuvar süreçte oluşan bu kimyasal maddelerin migren için hazırlayıcı etmenler olduğu saptanmıştır [81].

Bond ve ark.'nın çalışmasında obez bireylerde artan adipositokin ve azalmış serotonin düzeyi sebebiyle migren ve migren atakları görülme prevalansının arttığı bildirilmiştir [82]. Winter ve ark.'nın yaptığı çalışmada; migren prevalansı beden kitle indeksi 35 ve üzerinde olan kişilerde daha yüksek bulunmuştur [83].

#### 2.6.4.2. Ağrının obeziteye neden olduğu durumlar

Sedanter yaşam: Kronik ağrı yaşamakta olan kişiler, kendilerini çaresiz hissetmeleri sebebiyle ağrının üstesinden gelmekte zorlanırlar ayrıca sedanter bir yaşamı tercih etmektedirler [72,84].

Ağrı kesici özelliği olarak yeme alışkanlığı: Yapılan çalışmalarda haz verme amaçlı yeme davranışı geliştiği ve bu davranışın analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir [85]. Literatürlerde bu yemek yeme davranışı "eating analgesia" yani "ağrı kesici yeme" şeklinde tanımlanmıştır [72]. Yemek yeme eylemi ile haz verici durumun endojen opioid sistemin devreye girmesiyle oluşmaktadır [85].



## 2.7. Triptofan (Trp-C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Vücutta sentezlenmeyen veya az miktarda sentezlenen amino asitlere esansiyel amino asitler denilmekte olup triptofan bu gruba girmektedir. Bu amino asitlerin dışarıdan alınmaları zorunludur [86]. Aromatik amino asitler arasında absorbansı en fazla olan amino asittir. Triptofandan nikotinamid sentezi yapılmakta olup melatonin ve serotonin sentezinde kullanılmaktadır [87].

Triptofanın dönüşümü sonucu oluşan serotonin (5-dihidroksitriptamin) beslenme, vücut ağırlığı düzenlenmesi, toplumsal hiyerarşiler, saldırganlık ile alkolizm, anksiyete, intihar ve obsesif-kompulsif davranış bozuklukları karşımıza çıkmaktadır [88]. Melatonin vücudun birçok biyolojik ve fizyolojik süreçlerinde yer alır [89].

Ton balığı, peynir, dana eti gibi ağırlıklı olarak hayvansal kaynaklı besinlerle birlikte yulaf ve buğday gibi tahıllar da triptofandan zengin besinlerdir [90].

### 2.7.1. Triptofanın iştah ve ağırlık üzerine etkisi

Triptofanın beslenmedeki etkisinin serotonin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Serotonin, beslenme ve vücut ağırlığı arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Ayrıca serotonin artışı, besin alımını inhibe ederken, azalması durumunda ise hiperfaji ve vücut ağırlığı artmaktadır [91].

Amerika'da yapılan bir çalışmada, hafif şişman bireylerde akut triptofan eksikliğinin şekerli besinlerden gelen enerji alımını artırdığı ve bu kişilerin, diğer besinlerden önce şekerli besinleri tüketme isteklerinin olduğu belirlenmiştir. Normal ağırlıktaki kişilerde, şekerli besinlerden gelen enerji alımı ve besin tüketme tercihi akut triptofan eksikliğinden etkilenmediği saptanmıştır [92]. Obez bireylerin, serum triptofan seviyesinin her zaman düşük olduğu ve ağırlık kaybının buna etki etmediği gösterilmiştir [93]. Bulimia nervozalı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, akut triptofan eksikliğinin ruh durumunu olumsuz etkilediği ve yeme kontrolünü kaybetmeye yol açtığı gözlemlenmiştir [94]. Yeterli ve dengeli beslenmek triptofan gibi amino asitleri vücuda alınmasını ve buna istinaden serotonin düzeyini etkilemektedir. Sonuç olarak aç karnına karbonhidrat almak triptofan nötröl aminoasit düzeyini ve serotonin düzeyini yükselttiği düşünülmektedir. Karbohidrattan yoksun beslenmek ise serotonin düzeyini düşürmekte ve iştahı artırmaktadır.

### 2.7.2. Triptofanın ağrı üzerine etkisi

Serotonin, santral sinir sisteminde ağrılı impulsları inhibe görevi almaktadır [95]. Yapılan bir çalışmada migren hastalarından ve sağlıklı kişilerden oluşan 2 gruba, sırasıyla triptofan içeren amino asit karışımı ve kısa dönemli serotonin sentezini azaltmak için triptofandan fakir amino asit karışımı verilmiş ve buna istinaden sekiz saat sonra triptofandan fakir amino asit karışımı verilen migren hastaları, sağlıklı kişilere göre daha fazla mide bulantısı, baş ağrısı, parlaklık ve ışık kaynaklı ağrı hissettiklerini bildirmişler. Triptofan eksikliği sonucu beyinde serotonin sentezinin azaldığı, bu sebeple ışık kaynaklı ağrının ve migren semptomlarının arttığı düşünülmektedir [96].

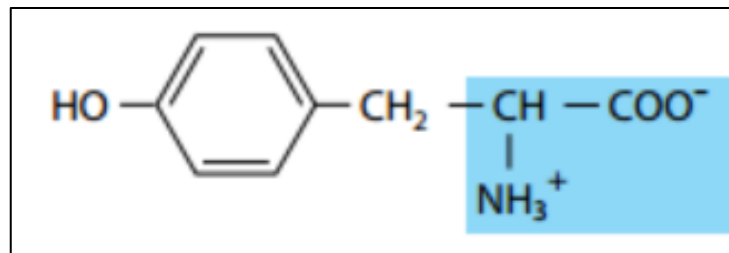
Başka bir çalışma ise kronik maksillofasiyal ağrısı olan hastalara, 3 g triptofanla birlikte yüksek karbonhidrat, düşük yağ ve düşük proteinli diyet verilmiştir. Dört hafta sonra triptofan alan grupta, kontrol grubuna göre ağrıda büyük azalma ve ağrı tolerans eşliğinde büyük artış saptanmıştır [97].

Sonuç olarak triptofan düzeyinde eksiklik olması serotonin düzeyinde olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle ağrı arasında önemli ölçüde ilişkilidir.

Aynı zamanda triptofan eksikliği sonucunda sağlıklı bireylerde duygu bozukluğu ve konsantrasyon eksikliği görülmektedir.

Ayrıca triptofanın, melatonin aracılığıyla uyku üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir [98]. Yeterli ve dengeli beslenen çocuklarda ve yetişkinlerde triptofandan alımı normal olan kişilerde uyku kalitesini artırabilir.

### 2.8. Tirozin (Tyr-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>)



**Resim 2.1.** Tirozinin kimyasal formülü

Diyet proteinleri ile alınarak vücutta glikoliz ve sitrat döngüsü ara ürünü olan keto asitlere amino grubu sağlayarak sentezlenebilen esansiyel olmayan amino asittir [86].

Tirozin, katekolaminlerin ve eser aminlerin sentezi için öncü bir amino asittir. Tirozinden tirozin hidroksilaz ile dopamin (DA) ve noradrenalin (NE) sentezlenirken, tirozin dekarboksilaz ile tiramin (TA), oktopamin (Oct) ve sinefrin (Syn) gibi eser aminlerin üretimi gerçekleşir. Her iki enzim de mitokondriyal aktivite ile düzenlenir. Düşük mitokondriyal fonksiyon durumunda, dekarboksilaz aktivitesi artar, hidroksilaz aktivitesi azalır. İnsan patolojisinde daha önce birçok nedenden dolayı neredeyse göz ardı edilen bu eser aminlerin (biyolojik sıvılarda ölçümlerinin zorluğu, eser aminler için bilinmeyen reseptörler), günümüzde santral sinir sisteminde (SSS) sinaptik geçişte nöromodülatör olarak önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Nöromodülatörler, nörondan salgılanan ve bir arada bulunduğu nörotransmitterlerin eylemini değiştiren (aktivitelerini artıran veya azaltan), ancak nörotransmitterlerin (DA, NE ve 5-HT) yokluğunda postsinaptik hücrelerin uyarılabilirliğini değiştirmeyen kimyasallardır. Ayrıca, eser aminler, yakın zamanda keşfedilen eser amin ile ilişkili reseptörlerin (TAAR's) agonistleridir. TAAR1, katekolaminerjik nöronlarda inhibe edici bir presinaptik reseptördür ve bu nedenle birçok subkortikal yapıdaki katekolaminlerin sinaptik salınımını modüle eder. TAAR1, hipotalamusta ve amigdala, talamus, limbik sistem ve ağrı matrisinin merkezleri gibi tüm bağlantılı yapılarda geniş çapta dağılmıştır. Küme tipi baş ağrısının patogenezinde önemli bir rol oynayan hipotalamusun posterior bölgesine bir stimülatör yerleştirilmesi yoluyla inhibisyonu, küme tipi baş ağrısı hastalarında nöbet sayısını azaltabilir. Hipotalamik disfonksiyonun doğası ve küme tipi baş ağrısı patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Çalışmalar göstermiştir ki DA ve TA düzeylerinin, Oct ve Syn, remisyon ve aktif dönemlerdeki küme tipi baş ağrısı olan hastalarının plazma ve trombositlerinde çok yüksektir, oysa NE kontrol bireylerinkinden önemli ölçüde daha düşüktür [99].

Hem glukojenik hemde ketojenik esansiyel olmayan aminoasittir [100].

Vücutta fenilalanin hidroksilaz fenilalanini tirozine çevirir. Diyette yeteri kadar fenilalanin varsa tirozin alınma gerek olmaz. Bununla birlikte fenilalanin hidroksilaz tepkimesi irreverzibl olduğundan diyetle alınan tirozin fenilalaninin yerini alamaz. Bu miksofonksiyonlu oksidaz ile kataliz, bir O<sub>2</sub> atomunu fenilalaninin para pozisyonuna dahil eder ve diğer atomu suya indirger. Tetrahidrobiopterin olarak sağlanan indirgeme gücü, nihayetinde NADPH'den türemiştir [101].

Kronik ağrı birçok etkene bağlı olarak gelişmektedir. Yaşanan tecrübeler, beslenme, vücut kilosu, yandaş hastalıklar ağrı profilini etkilemektedir [2]. Literatür taramasında özellikle kronik ağrının tam olarak neye bağlı olarak geliştiği açıklanabilmiş değildir.

Yapılan birçok araştırma kronik ağrının sebebini açıklamaya çalışmaktadır. Bizde kronik ağrının oluşmasında yaşam tarzı, beslenme, yandaş bağırsak hastalıklarının varlığı, uyku düzeni, vücut kitle indeksi ve vücut kas/yağ miktarlarının etkisinin olup olmadığını araştırmaya karar verdik. Daha önceki çalışmalarda bu parametrelerin hepsinin birlikte olduğu bir çalışmaya rastlamadık.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

18-50 yaş arası kronik ağrı nedeniyle tedavi gören ya da görmeyen 50 erkek ve 50 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların seçiminde ciddi kalp rahatsızlığı, diabet, hipertiroidi, hipotiroidi, hipertansiyon, alzheimer, demans, parkinson, inme hastalığı, psikiyatrik hastalığı olanlar, ağrısı haricinde ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle 2 kadın 8 erkek, toplam 10 hastada yukarıda saydığımız çeşitli ek kronik hastalıklar tespit edildiğinden çalışmadan çıkarılmışlardır. Bu nedenle 48 kadın, 42 erkek hastayla çalışmaya devam edildi. Çalışma Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesine ağrı sebebiyle başvuran veya kronik ağrısı olan kişilerde yapıldı. Hastalardan çalışma için onam formları alındı. Çalışma için Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16 Mart 2020 tarih ve 25 sayılı karar ile izin alındı. Çalışmamızın giderleri için Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) tarafından 2020, FMB-BAP 20-0478 ile desteklenmiştir.

Proje kapsamında;

- Triptofan (tryptophane human elisa kit Marka: BT LAM, Katalog No: E4244Hu)
- Tirozin (tyrosin human elisa kit, marka: elabscience, Katalog no: E-EL-H1654)
- Vücut analiz tartısı (TANITA BC601)
- Soğuk zincir taşıma çantası,
- Kan alma tüpleri
- Amasya Üniversitesi Merkez Laboratuvarından eliza çalışma hizmet alımı satın alındı.

Hastaların çalışma sürecinde ağrı için aldıkları tedavi varsa, buna müdahale edilmedi. Hastalardan şu bilgiler elde edildi:

- Hastaların yaşı (yıl),
- Cinsiyeti,
- Boy (cm)
- Yiyecek alışkanlıkları
- Kullandığı ağrı kesici ilaçlar (varsa),
- Herhangi bir bağırsak rahatsızlığının olup olmadığı ve varsa hastalığının adı
- En son aldığı tedavi etkinliği (varsa)
- Spor aktivitesi ve sıklığı

Vücut Analiz Tartısı ile;

- Hastanın kilosu
- Vücut kitle indeksi
- Vücut kas/yağ miktarları

tespit edildi (Anket Formu Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** Çalışma anketi formu

Hasta No:

Yaşınız	
Cinsiyetiniz	
Kilonuz	
Boyunuz	
Vücut Kitle İndeksi	
Kronik Ağrı Şikayetiniz / Ne zamandır var	
Aldığınız Tedaviler	
En Son Tedavi Etkinliği (0 – 10 arası puan)	
Uyku Düzeni	Günde kaç saat uyuyorsunuz ?: Uykunuz Düzenli mi? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Spor/Egzersiz Yapıyor musunuz? Ne kadar sıklıkla	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Her gün Düzenli <input type="checkbox"/> Ara sıra <input type="checkbox"/> Hayır
Genellikle tükettiğiniz yiyecekler	<input type="checkbox"/> Yağlı <input type="checkbox"/> Proteinli <input type="checkbox"/> Karbonhidratlı <input type="checkbox"/> Hepsinden Dengeli <input type="checkbox"/> Sıvı alımı yüksek <input type="checkbox"/> Sıvı alımı düşük <input type="checkbox"/> Tuzlu <input type="checkbox"/> Tuzsuz
Herhangi bir Bağırsak Rahatsızlığınız Var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır Cevabınız evetse belirtiniz :
Laboratuvar değerleri	Triptofan: Tirozin :
Vücut Kas/Yağ oranı	

Çalışmaya katılan hastalar en az 12 saat aç bırakılarak antekubital venden skan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Amasya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında 20 dakika süre ile santrifüj edilerek -80 °C’de 1 hafta süre ile tüm örnekler alınıncaya kadar

saklandı. Çalışmamızda triptofan kan konsantrasyon değerleri 0,58-1,57 µg/ml, tirozin kan konsantrasyon değerleri 35-102 µg/ml normal olarak kabul edildi. Bu değerlerin üstü değerler yüksek olarak kabul edildi. Çalışmamızda elde edilen anket bilgileri (egzersiz, uyku, yeme alışkanlıkları, kronik ağrısı, bağırsak rahatsızlığı varlığı, yaş, cinsiyet, aldığı tedaviler) , vücut analiz tartısı sonuçları (vücut kitle indeksi, vücut kas/yağ oranları) ve alınan kan örneklerinin (plazma triptofan ve tirozin düzeyleri) birbirleri ile karşılaştırmaları istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapıldı. Araştırmanın bulgularının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde (homojen dağılım gösterme durumunda,  $p > 0,05$ ) iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde Independent sample t test, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde (homojen dağılım göstermeme durumunda,  $p < 0,05$ ) ikiden fazla bağımsız gruplar için Kruskal Wallis testi, değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve düzeyini belirlemek için korelasyon analizi yapılmış, yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Laboratuvar sonuçlarının kronik ağrı şikâyeti üzerinde etkisinin değerlendirilmesinde roc analizi kullanılmıştır. Ayrıca numeric karakterli verilerin kendi grubu içerisindeki değerlendirilmesinde one sample t testi ile anlamlılık düzeyleri belirlenmiştir. Sonuçlar %95 güvenle  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Anket Soruları Frekans ve Yüzdeler Dağılımları

**Tablo 4.1.** Katılımcıların cinsiyetlerine göre dağılımı

Alt boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Cinsiyet	Kadın	48	53,3
	Erkek	42	46,7
TOPLAM		90	100

Katılımcıların cinsiyet dağılımına göre yapılan analizde, katılımcıların %53,3'ü (n=48) kadın, %46,7'si (n=42) ise erkeklerden oluşmaktadır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.2.** Katılımcıların kronik ağrı şikayetlerine göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Kronik Ağrı Şikayeti	Boyun Fıtığı	3	3,3
	Bel Ağrısı	36	40,0
	Kol Ağrısı	3	3,3
	Baş Ağrısı	4	4,5
	Omuz Ağrısı	3	3,3
	Boyun ve Bel Ağrısı	1	1,1
	Kalça Ağrısı	1	1,1
	Diz Ağrısı	5	5,6
	Karın Ağrısı	1	1,1
	Eklemler ağrısı	3	3,3
	Bel Fıtığı	4	4,5
	Migren	7	7,9
	Sırt Ağrısı	2	2,2
	Boyun Ağrısı	6	6,7
	Ayak Ağrısı	1	1,1
	Dirsek Ağrısı	1	1,1
	Bel Kayması	1	1,1
	Tenisçi Dirseği	2	2,2
	Fibromiyalji	3	3,3
	Karpal Tünel Sendromu	1	1,1
Romatoid Artrit	1	1,1	
Kronik ağrı yok	1	1,1	
TOPLAM		90	100



Katılımcıların kronik ağrı şikayetine göre değerlendirildiği tabloda, katılımcıların en fazla %40,0'ı (n=36) bel ağrısı, bunu %7,9 (n=7) ile migren şikayetinin takip ettiği görülmektedir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3.** Katılımcıların kronik ağrı şikayetlerine yönelik almış oldukları tedaviye göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Alınan Tedavi	Fizik Tedavi	17	18,9
	Ağrı Kesici	53	59,0
	Alternatif Tedavi	10	11,1
	İlaç Tedavisi	4	4,4
	Ameliyat	2	2,2
	Tedavi uygulanmadı	4	4,4
TOPLAM		90	100

Katılımcıların almış oldukları tedaviye göre değerlendirildiği tabloda, katılımcıların %59,0'ı (n=53) ağrı kesici kullandıklarını, bunu %18,9 (n=17) ile fizik tedavinin takip ettiği görülmektedir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4.** Katılımcıların uykularının düzenli olma durumlarına göre dağılımı

Alt boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Uykunun Düzenli Olma Durumu	Evet	67	74,4
	Hayır	23	25,6
TOPLAM		90	100

Katılımcıların uyku düzenlerinin değerlendirildiği tabloda, katılımcıların %74,4'ü (n=67) uykusunun düzenli olduğunu, %25,6'sı (n=23) uyku düzeninin olmadığını beyan etmişlerdir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5.** Katılımcılara ait bazı değişkenlerin ortalama değerleri

	Ortalama – Standart Sapma $\bar{x} \pm SS$	Ortanca (Alt – Üst)
Yaş	42,99±10,86	41,50 (18 - 74)
Boy	1,66±0,09	1,65 (1,48 – 1,93)
Kilo	80,53±13,89	78,75 (56,6 – 118,8)
Vücut Kitle İndeksi	28,95±4,02	29,10 (20,3 – 41,1)
Kronik Ağrı Şikayeti Süresi*	44,02±68,66	12,00 (0 – 480)
En Son Tedavi Etkinliği	3,78±2,36	4,00 (0 – 9)
Günlük Uyku Süresi	6,76±1,16	6,00 (4 – 10)
Vücut Kas Oranı	53,89±11,15	51,30 (36,7 – 79,2)
Vücut Yağ Oranı	29,70±7,73	28,60 (11,2 – 45,7)

\*Ağrı süresi ay olarak belirtilmiştir

Katılımcılara ait bazı nicel değişkenlerin ortalama değerlerinin görüldüğü tabloda, katılımcıların yaş ortalamasının 42,99±10,86 (alt.18; üst.74), boy ortalamasının 1,66±0,09 (alt.1,48; üst.1,93), kilo ortalama değerinin ise 80,53±13,89 (alt.56,6; üst.118,8) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca vücut kitle indeksi ortalaması 28,95±4,02 (alt.20,3; üst. 41,1), kronik ağrı şikâyeti süresinin 44,02±68,66 (alt.0; üst.480) ay olduğu, en son alınan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ise 3,78±2,36 (alt.0; üst. 9) olduğu saptanmıştır. Katılımcıların günlük uyku süresi ortalamasının 6,76±1,16 (alt.4; üst.10), vücut kas oranı ortalamasının 53,89±11,15 (alt.36,7; üst.79,2), vücut yağ oranı ortalamasının ise 29,70±7,73 (alt.11,2; üst.45,7) olduğu görülmektedir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.6.** Katılımcıların spor/egzersiz yapma durumuna göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Spor/Egzersiz Yapma Durumu	Evet	51	56,7,
	Hayır	39	43,3
TOPLAM		90	100

Katılımcıların spor/egzersiz yapma durumlarına göre dağılımlarının değerlendirildiği tabloda, katılımcıların %56,7'si (n=51) spor/egzersiz yaptığını ifade ederken, %43,3'ü (n=39) spor/egzersiz yapmadığını ifade etmiştir (Tablo 4.6).

**Tablo 4.7.** Katılımcıların ne kadar sıklıkla spor/egzersiz yapma durumlarına göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Ne Kadar Sıklıkla Spor/Egzersiz Yapma Durumu	Egzersiz Yapmıyorum	39	43,3
	Her Gün Düzenli	11	12,2
	Ara Sıra	40	44,5
TOPLAM		90	100

Spor/egzersiz yaptığını ifade eden katılımcıların ne kadar sıklıkta spor/egzersiz yaptıklarının değerlendirildiği tabloda, bireylerin %44,5'i (n=40) ara sıra spor/egzersiz yaptığı, %12,2'si (n=11) ise her gün düzenli spor/egzersiz yaptığı belirlenmiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.8.** Katılımcıların genellikle tükettikleri yiyecek durumlarına göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Genellikle Tüketilen Yiyecekler	Yağlı	36	40,0
	Proteinli	47	52,2
	Karbonhidratlı	50	55,6
	Hepsinden Dengeli	40	44,4
	Sıvı Alımı Yüksek	41	45,6
	Sıvı Alımı Düşük	42	46,7
	Tuzlu	38	42,2
	Tuzsuz	43	47,8

\* Katılımcılara birden fazla seçeneği işaretleyebilecekleri söylenmiştir

Katılımcıların genellikle tükettikleri yiyecek türlerinin değerlendirildiği tabloda, %55,6'sı (n=50) karbonhidratlı yiyecekleri tercih ettiklerini, %52,2'si ise (n=47) proteinli yiyecekler tükettiklerini ifade etmişlerdir (Tablo 4.8)

**Tablo 4.9.** Katılımcıların bağırsak hastalığı varlığına göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Bağırsak Hastalığı Varlığı	Evet	70	77,8
	Hayır	20	22,2
TOPLAM		90	100

Katılımcılara herhangi bir bağırsak hastalığının olup olmadığının sorulduğu tabloda, katılımcıların %77,8'i (n=70) bağırsak hastalığının olduğunu, %22,2'si (n=20) bağırsak hastalığının olmadığını ifade etmişlerdir (Tablo 4.9)

**Tablo 4.10.** Katılımcıların hangi bağırsak hastalığı olduğuna göre dağılımı

Alt Boyutlar	Gruplar	<i>f</i>	%
Bağırsak Hastalığı Dağılımı	Hastalığı Yok	20	22,3
	Konstipasyon	31	34,5
	İrriabl Bağırsak Sendromu	7	7,9
	Karında Şişkinlik	1	1,1
	Hemoroid	8	8,9
	Anal Fissür	4	4,4
	Bağırsak Tıkanıklığı	1	1,1
	Hazımsızlık	3	3,3
	Crohn Hastalığı	1	1,1
	İshal	4	4,4
	Dispepsi	3	3,3
	Safra Kesesi hastalığı	3	3,3
	Reflü	2	2,2
	Ülseratif Kolit	1	1,1
Gastrit	1	1,1	
TOPLAM		90	100

Bağırsak hastalığı olduğunu belirten katılımcıların hangi bağırsak hastalığının olduğunun değerlendirildiği tabloda, katılımcıların %34,5'inin (n=31) konstipasyon sorununun olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10).

**Tablo 4.11.** Katılımcıların laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri

	Ortalama – Standart Sapma $\bar{x} \pm SS$	Ortanca (Alt – Üst)
Triptofan (Absorbans)	0,3575±0,5903	0,0790 (0,0483 - 2,8580)
Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	14,8372±27,5842	1,82 (0,39 – 131,68)
Tirozin (Absorbans)	0,4224±0,6956	0,0831 (0,0445 – 3,1040)
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	168,4092±257,6021	42,65 (28,33 – 1161,48)

Katılımcılara ait laboratuvar sonuçlarının ortalama değerlerinin görüldüğü tabloda, katılımcıların Triptofan (Absorbans) ortalamasının 0,357561±0,59030 (alt. 0,0483; üst. 2,8580), Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon) ortalamasının 14,8372±27,58421 (alt. 0,39; üst. 131,68), Tirozin (Absorbans) ortalama değerinin ise 0,422482±0,69564 (alt. 0,0445; üst. 3,1040) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) ortalaması da 168,4092±257,60216 (alt. 28,33; üst. 1161,48) olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgulara

göre Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değeri normal değerler arasında iken Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) ortalama değerinin normal değerler arasında olmadığı görülmektedir (Tablo 4.11)

#### 4.2. Bulguların Karşılaştırılması

Katılımcıların cinsiyetlerine göre laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlere göre karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, erkeklerin tüm laboratuvar sonuçlarının kadınlardan yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kadınlarda ve erkeklerde Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerleri ortalamasının normal değerlerin üzerinde olduğu, Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) ortalamasında ise kadınlarda normal sınırlar arasında iken erkeklerde normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetlere göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Katılımcıların cinsiyetlerinin laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

	Kadın	Erkek	$p^*$
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Triptofan (Absorbans)	0,279 $\pm$ 0,48	0,447 $\pm$ 0,68	0,179
Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	11,269 $\pm$ 22,64	19,029 $\pm$ 32,09	0,179
Tirozin (Absorbans)	0,338 $\pm$ 0,58	0,518 $\pm$ 0,79	0,220
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	137,223 $\pm$ 217,88	204,050 $\pm$ 295,27	0,221

\*Independent Sample t testi uygulanmıştır

Katılımcıların uykunun düzenli olma durumuna göre laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlere göre karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, uykusu düzenli olanların tüm laboratuvar sonuçlarının uykusu düzenli olmayanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Uykunun düzenli olma durumunu ifade eden her iki grupta Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırların üzerinde olduğu, ancak her iki grupta Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Uyku düzenine göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile uyku düzeni arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Katılımcıların uykunun düzenli olma durumu laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

	Evet	Hayır	<i>p</i> *
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Triptofan (Absorbans)	0,363±0,61	0,340±0,53	0,874
Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	15,110±28,61	14,040±24,93	0,874
Tirozin (Absorbans)	0,430±0,70	0,398±0,67	0,851
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	171,458±261,68	159,526±250,81	0,849

\*Independent Sample t testi uygulanmıştır

Katılımcıların spor/egzersiz yapma durumuna göre laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlere göre karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, Triptofan (Absorbans) değerlerinin spor/egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda benzer özellik gösterdiği, Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon) değerinin spor/egzersiz yapmayan grupta daha yüksek olduğu (14,841±27,40), Tirozin (Absorbans) ve Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerlerinin ise spor/egzersiz yapan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon) değeri spor/egzersiz yapan ve yapmayan gruplarda normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerinin ise her iki grupta normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Spor/egzersiz yapma durumuna göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile spor/egzersiz yapma durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Katılımcıların spor/egzersiz yapma durumunun laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

	Evet	Hayır	<i>p</i> *
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Triptofan (Absorbans)	0,357±0,59	0,357±0,58	0,999
Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	14,834±27,98	14,841±27,40	0,999
Tirozin (Absorbans)	0,426±0,71	0,416±0,68	0,945
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	169,945±263,06	166,306±253,41	0,948

\*Independent Sample t testi uygulanmıştır

Katılımcıların bağırsak hastalığı varlığına göre laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlerin karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, bağırsak hastalığı olmayanların Triptofan ve Tirozin değerlerinin bağırsak hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin bağırsak hastalığı olan ve olmayan gruplarda normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerinin ise bağırsak hastalığı olan grupta normal sınırlar içerisinde iken bağırsak hastalığı olmayan grupta normal değerlerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak hastalığı varlığına göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile bağırsak hastalığı varlığı arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Katılımcıların bağırsak hastalığı varlığının laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

	Evet	Hayır	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$p^*$
Triptofan (Absorbans)	0,313 $\pm$ 0,53	0,511 $\pm$ 0,73	0,188
Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	12,781 $\pm$ 25,19	22,031 $\pm$ 34,46	0,188
Tirozin (Absorbans)	0,372 $\pm$ 0,64	0,598 $\pm$ 0,83	0,201
Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon)	149,796 $\pm$ 240,28	233,552 $\pm$ 308,89	0,201

\*Independent Sample t testi uygulanmıştır

Katılımcıların kronik ağrı şikayetine göre laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlerin karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, eklem ağrısı şikayetinin olduğunu ifade edenlerde Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırlarda olduğu, diğer kronik ağrı şikayetlerinde Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırların üzerinde olduğu belirlenmiştir. Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerlerine bakıldığında ise boyun fitiği, kol ağrısı, baş ağrısı, boyun ağrısı ve tenisçi dirseği şikâyeti olanlarda normal sınırların üzerinde olduğu, eklem ağrısı, bel fitiği, fibromiyalji şikâyeti olanların Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değeri normal sınırların altında olduğu, bel ağrısı, omuz ağrısı, diz ağrısı, migren şikayetleri olanları ise Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Kronik ağrı şikayetine göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile kronik ağrı şikâyeti arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Katılımcıların kronik ağrı şikâyetlerinin laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

Kronik Ağrı Şikâyeti	Triptofan (Absorbans)	Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
Boyun fıtığı	0,985±1,60	44,200±74,99	1,052±1,71	401,633±636,24
Bel ağrısı	0,308±0,46	12,521±21,86	0,390±0,61	156,611±228,33
Kol Ağrısı	0,954±1,03	42,750±48,18	1,067±1,16	407,270±432,99
Baş ağrısı	0,514±0,88	22,180±41,34	0,605±1,07	236,212±396,31
Omuz ağrısı	0,162±0,16	5,700±7,86	0,160±0,16	71,383±60,33
Diz ağrısı	0,220±0,23	8,458±11,21	0,304±0,34	124,646±128,70
Eklemler ağrısı	0,059±0,01	0,930±0,33	0,058±0,01	33,443±3,24
Bel Fıtığı	0,068±0,01	1,310±0,84	0,072±0,03	38,647±12,89
Migren	0,158±0,21	5,524±10,16	0,150±0,20	68,554±73,59
Sırt ağrısı	0,245±0,07	9,610±3,62	0,161±0,15	71,835±57,53
Boyun ağrısı	0,535±0,63	23,151±29,79	0,675±0,81	262,146±300,34
Tenisçi dirseği	1,630±1,73	74,330±81,10	1,806±1,83	681,000±679,50
Fibromiyalji	0,133±0,07	4,356±3,61	0,133±0,10	61,186±40,28
<i>p değeri*</i>	0,330	0,330	0,468	0,469

\*Tek Yönlü Varyans Analizi-F testi

Katılımcıların kronik ağrı şikâyetlerine yönelik almış oldukları tedavinin laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerler ile karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon) değerinin tüm tedavi yöntemlerinde normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerlerine bakıldığında ise fizik tedavi uygulananlarda normal sınırların üzerinde iken, ağrı kesici, alternatif tedavi, ilaç tedavisi ve ameliyat uygulananlarda Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Kronik ağrı şikâyetlerine yönelik alınan tedavi yöntemlerine göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile kronik ağrı şikâyetine yönelik alınan tedaviler arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.17).



**Tablo 4.17.** Katılımcıların kronik ağrı şikayetlerine yönelik almış oldukları tedavinin laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

Alınan Tedavi	Triptofan (Absorbans)	Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon)
	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$
Fizik Tedavi	0,675 $\pm$ 0,80	29,710 $\pm$ 37,69	0,827 $\pm$ 0,93	318,427 $\pm$ 346,38
Ağrı Kesici	0,294 $\pm$ 0,57	11,903 $\pm$ 26,86	0,341 $\pm$ 0,67	138,591 $\pm$ 250,23
Alternatif Tedavi	0,277 $\pm$ 0,26	11,098 $\pm$ 12,57	0,294 $\pm$ 0,29	120,837 $\pm$ 110,31
İlaç Tedavisi	0,190 $\pm$ 0,18	7,052 $\pm$ 8,46	0,221 $\pm$ 0,24	93,907 $\pm$ 89,08
Ameliyat	0,137 $\pm$ 0,10	4,570 $\pm$ 5,13	0,175 $\pm$ 0,17	76,685 $\pm$ 66,64
Tedavi Uygulanmadı	0,313 $\pm$ 0,38	12,765 $\pm$ 17,98	0,414 $\pm$ 0,49	165,212 $\pm$ 183,55
<i>p değeri*</i>	0,276	0,276	0,191	0,191

*Tek Yönlü Varyans Analizi-F testi*

Katılımcıların ne kadar sıklıkta spor/egzersiz yapma durumunun laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerler ile karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin tüm spor/egzersiz yapma sıklığının normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerlerine bakıldığında ise egzersiz yapmayanlarda ve ara sıra spor/egzersiz yapanlarda normal sınırlarda iken, her gün düzenli spor/egzersiz yapanlarda Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Ne kadar sıklıkta spor/egzersiz yapma durumuna göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile ne kadar sıklıkta spor/egzersiz yapma durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Katılımcıların ne kadar sıklıkta spor/egzersiz yapma durumlarının laboratuvar sonuçları ile karşılaştırılması

Ne Kadar Sıklıkta Spor/Egzersiz Yapma Durumlarının	Triptofan (Absorbans)	Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon)
	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$
Egzersiz Yapmıyorum	0,349 $\pm$ 0,58	14,471 $\pm$ 27,13	0,407 $\pm$ 0,67	162,795 $\pm$ 251,02
Her Gün Düzenli	0,562 $\pm$ 0,93	24,392 $\pm$ 43,69	0,633 $\pm$ 1,02	246,356 $\pm$ 385,97
Ara Sıra	0,308 $\pm$ 0,47	12,565 $\pm$ 22,31	0,379 $\pm$ 0,60	152,447 $\pm$ 223,23
<i>p değeri*</i>	0,999	0,999	0,945	0,948

*\*Tek Yönlü Varyans Analizi-F testi*

Katılımcıların genellikle tükettikleri yiyecek durumunun laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerler ile karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin tüm tüketilen yiyecek çeşitlerinde normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerlerine bakıldığında ise yağlı, hepsinden dengeli, sıvı alımı düşük ve tuzlu yiyecek tüketenlerde normal sınırlarda iken, proteinli, karbonhidratlı, sıvı alımı yüksek ve tuzsuz yiyecek tüketenlerde Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Katılımcıların genellikle tüketilen yiyecek durumlarının laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

Genellikle Tüketilen Yiyecekler*	Triptofan (Absorbans)	Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon)
	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$
Yağlı	0,312 $\pm$ 0,55	12,729 $\pm$ 25,72	0,365 $\pm$ 0,64	147,345 $\pm$ 238,61
Proteinli	0,429 $\pm$ 0,63	18,185 $\pm$ 29,84	0,504 $\pm$ 0,76	198,816 $\pm$ 281,93
Karbonhidratlı	0,460 $\pm$ 0,65	19,635 $\pm$ 30,43	0,545 $\pm$ 0,77	213,762 $\pm$ 287,71
Hepsinden Dengeli	0,259 $\pm$ 0,54	10,253 $\pm$ 25,34	0,311 $\pm$ 0,65	127,324 $\pm$ 241,51
Sıvı Alımı Yüksek	0,419 $\pm$ 0,65	17,716 $\pm$ 30,80	0,499 $\pm$ 0,77	196,939 $\pm$ 286,11
Sıvı Alımı Düşük	0,322 $\pm$ 0,56	13,182 $\pm$ 26,41	0,373 $\pm$ 0,66	150,514 $\pm$ 247,84
Tuzlu	0,309 $\pm$ 0,53	12,592 $\pm$ 24,77	0,349 $\pm$ 0,59	141,446 $\pm$ 220,75
Tuzsuz	0,405 $\pm$ 0,64	17,069 $\pm$ 30,31	0,493 $\pm$ 0,77	194,452 $\pm$ 288,84

\*Katılımcılara birden fazla seçeneği işaretleyebilecekleri söylenmiştir

Katılımcılardan bağırsak hastalığı olanların hangi hastalık olduğu durumu ile laboratuvar sonuçlarından almış oldukları değerlerin karşılaştırmalarının yapıldığı tabloda, Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değerinin tüm bağırsak hastalık çeşitlerinde normal sınırların üzerinde olduğu, Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerlerine bakıldığında ise konstipasyon, hemoroid, safra kesesi hastalığı olanlarda normal sınırlarda olduğu, irritabl bağırsak hastalığı, anal fissür, ishal, dispepsi ve reflü hastalığı olanlarda Tirozin ( $\text{ng/L}$ ) (Konsantrasyon) değerinin normal sınırların üzerinde iken, hazımsızlık hastalığı olanlarda ise normal sınırların altında olduğu saptanmıştır. Hangi bağırsak hastalığı olma durumuna göre laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında tüm değerler ile hangi bağırsak hastalığı olma durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık oluşmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Katılımcıların bağırsak hastalığı olanların hangi hastalık olduğu durumlarının laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması

Bağırsak Hastalığı Olanların Hangi Hastalık Olduğu	Triptofan (Absorbans)	Triptofan( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)
	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$	$\bar{x}\pm\text{SS}$
Hastalığı Yok	0,511 $\pm$ 0,73	22,031 $\pm$ 34,46	0,598 $\pm$ 0,83	233,552 $\pm$ 308,89
Konstipasyon	0,158 $\pm$ 0,22	5,519 $\pm$ 10,69	0,176 $\pm$ 0,30	77,491 $\pm$ 113,57
İrritabl Bağırsak Sendromu	0,482 $\pm$ 1,04	20,668 $\pm$ 49,02	0,532 $\pm$ 1,13	209,207 $\pm$ 421,22
Hemoroid	0,144 $\pm$ 0,23	4,861 $\pm$ 10,86	0,149 $\pm$ 0,25	67,198 $\pm$ 95,50
Anal Fissür	0,726 $\pm$ 0,74	32,055 $\pm$ 34,87	0,882 $\pm$ 1,06	338,712 $\pm$ 395,31
Hazımsızlık	0,122 $\pm$ 0,07	3,866 $\pm$ 3,73	0,132 $\pm$ 0,10	60,816 $\pm$ 40,65
İshal	0,447 $\pm$ 0,48	19,022 $\pm$ 22,81	0,529 $\pm$ 0,55	208,052 $\pm$ 205,64
Dispepsi	0,853 $\pm$ 1,07	38,016 $\pm$ 50,38	1,011 $\pm$ 1,19	386,393 $\pm$ 441,18
Safra Kesesi Hastalığı	0,151 $\pm$ 0,16	5,223 $\pm$ 7,76	0,254 $\pm$ 0,33	106,046 $\pm$ 124,16
Reflü	0,348 $\pm$ 0,41	14,430 $\pm$ 19,20	0,555 $\pm$ 0,69	217,725 $\pm$ 257,15
<i>p</i> değeri*	0,096	0,096	0,052	0,052

\*Tek Yönlü Varyans Analizi-F testi

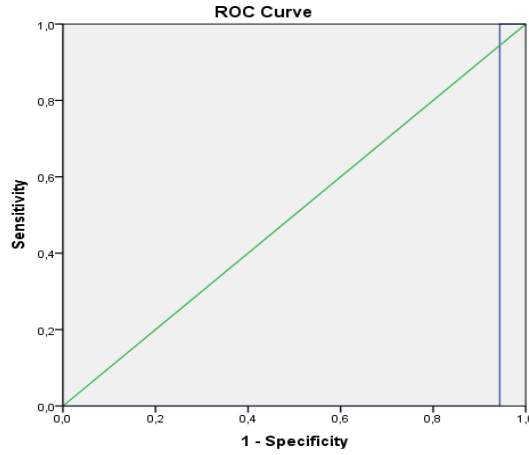
### 4.3. ROC Eğrisi Değerlendirmesi

**Tablo 4.21.** Triptofan (Absorbans) değerinin tanısal karar verici olarak kullanılma durumu

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Triptofan (Absorbans)	0,056	0,128	0,050450	0,008	0,104	0,000	0,944

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,056 olup, %95 güvenlikte, aralıkları (0,008-0,104) şeklindedir. Triptofan (Absorbans) değeri ile kronik ağrı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Triptofan (Absorbans) değeri kronik ağrısı olan bireylerde hastalığı öngörmeye tanısal karar vermede uygun bir parametre olarak kullanılmayacağı belirlenmiştir. En uygun Triptofan (Absorbans) oranı kesim değeri

(>0,050450) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivity %0,0, specificity %94,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.21).



**Şekil 4.1.** Triptofan (Absorbans) oranı kesim değeri eğrisi

**Tablo 4.22.** Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (konsantrasyon) değerinin tanısal karar verici olarak kullanılma durumu

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon)	0,056	0,128	0,4850	0,008	0,104	0,000	0,944

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,056 olup, %95 güvenlikte, aralıkları (0,008-0,104) şeklindedir. Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değeri ile kronik ağrı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) değeri kronik ağrısı olan bireylerde hastalığı öngörmeye tanısal karar vermede uygun bir parametre olarak kullanılmayacağı belirlenmiştir. En uygun Triptofan ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Konsantrasyon) oranı kesim değeri (>0,4850) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için Sensitivity %00,0, Specificity %94,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.22).

**Tablo 4.23.** Tirozin (Absorbans) değerinin tanısal karar verici olarak kullanılma durumu

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Tirozin (Absorbans)	0,174	0,264	0,053400	0,095	0,253	0,000	0,820

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,174 olup, %95 güvenlikte, aralıkları (0,095-0,253) şeklindedir. Tirozin (Absorbans) değeri ile kronik ağrı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Tirozin (Absorbans) değeri kronik ağrısı olan bireylerde hastalığı öngörmeye tanısasal karar vermede uygun bir parametre olarak kullanılmayacağı belirlenmiştir. En uygun Tirozin (Absorbans) oranı kesim değeri ( $>0,053400$ ) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için Sensitivity %00,0, Specificity %82,0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.23).

**Tablo 4.24.** Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değerinin tanısasal karar verici olarak kullanılma durumu

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	0,163	0,248	31,6300	0,086	0,240	0,000	0,831

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,163 olup, %95 güvenlikte, aralıkları (0,086-0,240) şeklindedir. Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değeri ile kronik ağrı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) değeri kronik ağrısı olan bireylerde hastalığı öngörmeye tanısasal karar vermede uygun bir parametre olarak kullanılmayacağı belirlenmiştir. En uygun Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon) oranı kesim değeri ( $>0,053400$ ) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için Sensitivity %00,0, Specificity %83,1 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.24).

**Tablo 4.25.** Katılımcıların laboratuvar sonuçlarıyla bazı değişkenler ile olan korelasyonu

		Yaş	Kilo	Boy	Vücut Kitle İndeksi	Kronik Ağrı Şikâyeti Süresi	En Son Tedavi Etkinliği	Günlük Uyku Süresi	Triptofan (Absorbans)	Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	Tirozin (Absorbans)	Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)	Vücut Kas Oranı	Vücut Yağ Oranı
Yaş	r p	1	-0,011 0,921	-0,550** 0,000	0,417** 0,000	-0,066 0,535	-0,348** 0,001	-0,116 0,276	-0,174 0,101	-0,174 0,101	-0,160 0,131	-0,160 0,131	-0,520** 0,000	-0,512** 0,000
Kilo	r p		1	0,600** 0,000	0,774** 0,000	0,088 0,408	0,024 0,822	-0,056 0,600	-0,157 0,139	-0,157 0,139	-0,155 0,144	-0,156 0,143	0,851** 0,000	0,765** 0,000
Boy	r p			1	-0,027 0,803	0,166 0,119	0,088 0,410	0,065 0,541	0,089 0,403	0,089 0,403	0,082 0,440	0,082 0,442	0,786** 0,000	0,673** 0,001
Vücut Kitle İndeksi	r p				1	-0,008 0,942	-0,046 0,667	-0,107 0,316	-0,254* 0,016	-0,254* 0,016	-0,247* 0,019	-0,247* 0,019	0,444** 0,000	0,367** 0,000
Kronik Ağrı Şikâyeti Süresi	r p					1	0,037 0,726	-0,201 0,058	0,015 0,892	0,015 0,892	-0,001 0,990	-0,001 0,990	0,112 0,294	0,289 0,352
En Son Tedavi Etkinliği	r p						1	0,033 0,757	0,014 0,893	0,014 0,893	0,015 0,891	0,015 0,889	0,220* 0,038	0,312* 0,035
Günlük Uyku Süresi	r p							1	0,068 0,526	0,068 0,526	0,082 0,442	0,082 0,443	0,006 0,952	0,012 0,959
Triptofan (Absorbans)	r p								1	1,000** 0,000	0,991** 0,000	0,991** 0,000	-0,043 0,687	-0,056 0,689
Triptofan (µg/ml) (Konsantrasyon)	r p									1	0,991** 0,000	0,991** 0,000	-0,043 0,687	-0,056 0,689
Tirozin (Absorbans)											1	1,000** 0,000	-0,048 0,651	-0,052 0,686
Tirozin (ng/L) (Konsantrasyon)												1	-0,049 0,649	-0,057 0,667
Vücut Kas Oranı													1	0,463** 0,000
Vücut Yağ Oranı														1

\*\* Korelasyon 0.01 seviyesinde (2-kuyruklu) anlamlıdır.

\* Korelasyon 0.05 seviyesinde (2-kuyruklu) anlamlıdır.

Tablo 4.25’de laboratuvar değerleri ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki düzeyi verilmiştir. Buna göre laboratuvar değerleri ile sayısal değişkenler arasında genellikle orta ve zayıf şiddette korelasyonlar ( $r= 0,26$  ile  $0,69$ ) olduğu bulunmuştur. Katılımcıların tüm laboratuvar değerleri ile vücut kitle indeksi arasında çok zayıf, negatif yönlü ve anlamlı ilişki olduğu ortaya çıkmıştır ( $p<0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Martin ve Vij (2016a) [102] yaptığı bir çalışmanın birinci bölümünde genetik yatkınlıkların olması yanında diyet alışkanlıklarının ağrıyı tetiklediğini belirtmişlerdir. Diyetle kafeinli içecekler, gluten içeren gıdalar, nitritler, alkol, çikolata, asitli meyveler, monosodyum glutamat içeren gıdaların ağrıyı tetiklediğini belirtmişlerdir. Martin ve Vij (2016b) [103] yaptığı çalışmanın ikinci bölümünde folat, vitamin D, düşük yağ tüketimi, omega 3, omega 6 içerikli yağ tüketimi, ketojenik diyet, sodyum kullanımı, ile ilgili araştırmalarında düşük yağ tüketimi ve omega 3 ve omega 6 tüketimi olan hastalarda migren ataklarının sıklaştığını belirtmişlerdir. Seltzer (1985 kronik maksillofasial ağrısı olan hastalarda yaklaşık olarak %80 karbonhidrat, %10 protein, %10 yağ, 3 gr triptofan diyetinin ağrı tedavisine katkısı olduğunu göstermişlerdir) [104]. Bizim çalışmamızda %55,6'sının karbonhidrat ağırlıklı, %52,2'sinin protein ağırlıklı diyet aldığı görülmüştür. Yağdan zengin diyet alanlar %40 oranındadır. Hepsinden dengeli diyet alan %44,4, Sıvı alımı yüksek olanlar %44,6, sıvı alımı düşük olanlar %46,7, tuz tüketimi yüksek olanlar %42,2, Tuz tüketimi az olanlar %47,8 olarak tespit edilmiştir. Tüm hastalarda kan triptofan düzeyleri yüksek bulunurken, proteinli, karbonhidratlı, sıvı alımı yüksek ve tuzsuz yiyecek tüketenlerde kan tirozin değerinin normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Lattanzio ve Imbesi'nin (2018) [105] yaptığı çalışmada Fibromiyalji sendromlu hastalarda 5-Hidroksitriptamin seviyelerinin düşüklüğü üzerinde durmuşlardır. Bu hastalarda irritabl bağırsak sendromu ve fruktoz intoleransı varlığından bahsetmektedirler. Yine ağrının tetiklenmesinde yorgunluk, bağırsak problemleri, uyku kalitesi arasında ilişkiye değinmektedirler. Ancak bu çalışmaları iki olgu sunumunu kapsamaktadır. Bizim çalışmamızda ağrı sebebiyle başvuran hastaların %77,7'sinde bağırsak hastalığı olduğu bunlarında %7,9'unda irritabl bağırsak sendromu mevcuttu. Yine hastaların %25,6'sında uyku düzensizliği vardı. Yine kronik ağrılı hastaların %43,3'ü egzersiz yapmamaktaydı. Bizim çalışmamızda farklı olarak baktığımız egzersiz yapan ve yapmayanlarda kan triptofan değerlerinde bir farklılık yoktu. Kan tirozin değerleri ise egzersiz yapanlarda yapmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur. Katılımcıların bağırsak hastalığı varlığında triptofan değerleri bağırsak hastalığı olan grupta olmayanlara göre normal sınırların üzerindeydi. Tirozin değerleri ise bağırsak hastalığı olmayan grupta yüksek seviyelerdeydi. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).



Arai ve ark. (2018), yaptığı çalışmada bel ve alt ekstremitte ağrıları olan hastalarda kabızlık ile ağrı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulmuşlardır [106]. Bizim çalışmamızda da hastaların %34,5'inde kabızlık tespit edilmiştir. Ancak kabızlık olan ve olmayan hastalarda triptofan ve tirozin değerleri karşılaştırıldığında kabızlığı olmayanların değerleri olanlara göre yüksek bulunmuştur ancak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Stoner ve ark. (2017) [107], yaptığı çalışmada, obezitenin kronik ağrılı hastalarda tedaviyi güçleştirdiğini belirtmişlerdir. Yine Chen ve ark. (2019) [108], kronik ağrılı hastalarda obeziteyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Özkuk ve ark. (2020) [109], omuz ağrısı olan hastalarda yaptıkları çalışmada obezite kontrolünün tedaviyi olumlu etkilediğini göstermişlerdir. Okifuji ve Hare (2015) [110], kronik baş ağrısı ve fibromiyaljide obezitenin etkili olabileceğini ve tedaviyi önemli ölçüde etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 74 (%82,2) hastanın Vücut Kitle İndeksinin obezite sınırları içinde olduğu görülmektedir. Bu da obez hastalarda ağrı tedavisinin zor olduğunu göstermektedir.

Parker ve ark. (2017) [111] kronik ağrılı hastalarda obezitenin fiziksel aktiviteyi sınırladığını ve bununla hastayı olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %43,3'ü spor ya da aktivite yapmadığı, %82,2'sinin obez olduğu, bulunmuştur.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİ

Kronik ağrı kontrolünde diyet, vücut kitle indeksi önem arz etmektedir. Triptofan ve tirozin değerleri ise tek başlarına bir anlam ifade etmemektedir. Egzersiz tedavinin seyrinde olumlu etkiler göstermektedir. Kronik ağrı etkili bir şekilde tedavi edilmediği sürece sedanter bir yaşam, obezite, psikolojik problemler kaçınılmaz olmaktadır. Ancak bunları daha iyi değerlendirmek için daha yüksek kitlesel çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Merskey, H. and Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. *IASP Press Seattle*, 394.
2. Julius, D. and Basbaum A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413, 203-10.
3. Aydın, I. (2005). Ağrının Fiziopatolojisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 51 (Özel Ek), 8-13.
4. Warren, K. A. (2005). Rothenberg R: The Nature of Pain: Pathophysiology. *JCR: J Clin Rheumatol*, 11(2), 11-15.
5. Bonica, J. J. (1990). Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. *Bonica JJ (ed), Lea and Febiger, Philadelphia*, 28-94.
6. Cerero, F. and Mersky, H. (1995). What is a Noxious Stimulus? *Pain Forum* 5(3), 157-161.
7. Yegül, (1993). *Ağrı ve Tedavisi*. İzmir: Yapım Yayıncılık, 1-15.
8. Basbaum, A. I., and Jessell, T. (2000). The perception of pain. In Principles of Neuroscience, E. R. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell, eds. New York: *Appleton and Lange*, pp. 472–491.
9. Schouenborg, J. and Sjolund, B. (1986). First-Order Nociceptive Synapses in Rat are Blocked by an Amino Acid Antagonist. *Brain Res*, 376, 394-8.
10. Sorkin, L. and McAdoo, D. J. (1993). Amino Acids and Serotonin are Released Into the Lumbar Spinal Cord of the Anesthetized Cat Following Intradermal Capsaicin Injections. *Brain Res*, 607, 89-98.
11. Bear, M. F., Connors, B. W. and Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience Exploring the Brain*. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
12. Benjamin, W. J. (2000). Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. 3th ed. *Missouri: Mosby Inc*.
13. Yağcı, Ü. ve Saygın, M. (2019). Pain Physiopathology. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(2), 209-220.
14. Akyatan, N. (1993). Serotonin ve Ağrı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 3, 1-2.
15. Seymour, R. A. and Walton, J. G. (1984). Pain Control After Third Molar Surgery. *Int.J. Oral Surg.*, 13, 457.

16. Aydın, O. N. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2), 37-48.
17. Savrun, F. (2017). Ağrıda Nörofizyolojik Yöntemlerin Yeri. *Türk Klinikleri Dergisi*, 10(4), 339-347.
18. Wall, P. D. (1967). The Laminar Organization of Dorsal Horn and Effects of Descending Impulses. *J-Physiol*, 188, 403-423.
19. Qian, X., Wei-yan, L. and Yun, G. (2013). Mu-opioidergic modulation differs in deep and superficial wide-dynamic range dorsal horn neurons in mice. *Neurosci Lett*, 9 (549), 157-162.
20. Heavner, J. E. and Willis, W. D. (2000). Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj, P.P. (ed), *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: *Mosby Inc.*, 107-45.
21. Yücel, A. (1997). *Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA)*. İstanbul: MER Matbaacılık ve Yayıncılık, 5-19.
22. Ertekin, C. (1993). *Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi*. İbrahim Yegül (ed). İzmir: Yapım Matbaacılık, 1-18.
23. Dickenson, A. H. (1994). NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields, H.L., Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: *IASP Press*, 173-87.
24. Price, D. D., Mao, J. and Mayer, D. J. (1994). Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields, H.L., Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: *IASP Press*, 61-84.
25. Erdine, S. (2007). *Ağrı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,
26. Morgan, G. E. and Mikhail, M. G. (1996). Pain Management. In: *Clinical Anesthesiology*, 2 ed. New Jersey: *Prentice Hall International, Inc.*, 274-316.
27. Merskey, H. M. and Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain*, 2 ed., Seattle: *IASP Press*, 211-8.
28. Caterina, M. C., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D. and Julius D. (1997). The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in the pain pathway. *Doğa*, 389, 816 – 824.
29. Hensel, H. and Zotterman, Y. (1951). The Effect of Menthol on the Thermoreceptors. *Acta Physiol Scand*, 24, 27 – 34.
30. Reid, G. and Flonta, M. L. (2001). Physiology. Cold Current in Thermoreceptive Neurons. *Doğa*, 413, 480.

31. Reid, G., Flonta, M. L. and Belmonte, C. (2001). Physiology. Cold Current in Thermoreceptive Neurons. *Doğa*, 413, 480-260.
32. Noel, J., Zimmermann, K., Busserolles, J., Deval, E., Alloui, A., Diochot, S., Guy, N., Borsotto, M., Reeh, and Eschaliere, P. et al. (2009). The Mechano- Activated K<sup>+</sup> Channels TRAAK and TREK-1 Control Both Warm and Cold Perception. *EMBO J*, 28, 1308 – 1318.
33. Bandell, M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S. R., Petrus, M. J., Earley, T. J., Patapoutian, A. (2004). Noxious Cold Ion Channel TRPA1 is Activated by pungent compounds and Bradykinin. *Nöron*, 41, 849 – 857.
34. Brown, D. A. and Passmore, G. M. (2009). Neural KCNQ (Kv7) Channels. *Br J Pharmacol*, 156, 1185–1195.
35. Clifford Gevirtz, M. D., MPH. (2010). *Chronic Pain Syndromes After Mastectomy*. Lippincott Williams and Wilkins, 800, 787-8981.
36. Raj, P. P. (2000). *Ağrı Taksonomisi*. Erdine, S. (ed). Ağrı Birinci baskı, İstanbul: Alemdar Ofset, 12-20.
37. Yücel, A. ve Çimen, A. (2005). Nöropatik Ağrı: Mekanizmalar, Tanı ve Tedavi. *Ağrı Dergisi*, 17,1.
38. Kayhan, Z. (1997). *Klinik Anestezi*. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 759-87.
39. Aldemir, T. (2000). *Ağrı Sendromları*. Erdine S (ed). Ağrı, 1. Baskı, İstanbul: Alemdar Ofset, 714-63.
40. Aydın, O. N. (2002). *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 3(2), 37 – 48.
41. Woolf, C. J. (2011). Central Sensitization Implications for the Diagnosis and Treatment of Pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-15.
42. Casey, K. L. (1991). *Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndroms*. Newyork: Raven Press,
43. Şengün, İ. (2009). Nöropatik Ağrı Mekanizmaları. İçinde: Tan E, editör. Nöropatik Ağrı Kitabı. *Türk Nöroloji Derneği*, 25–46.
44. Woolf, C. J. and Mannion R. J.(1999). Neuropathic Pain: Aetiology, Symptoms, Mecanisms, and Management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
45. Baş, M. ve Sağlam, D. (2013). *Yetişkinlerde Ağrılık Yönetimi, Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, Hatiboğlu Yayınları, 168, 135-277.
46. Akbulut, G., Özmen, M. ve Besler, T. (2007). Çağın Hastalığı Obezite. *Bilim ve Teknik Dergisi*. *Yeni Ufuklar Eki*, Mart, 1-15.

47. Switzer, N. J., Mangat, H. S. and Karmali, S. (2013). Current Trends in Obesity: Body Composition Assessment, Weight Regulation, and Emerging Techniques in Managing Severe Obesity. *Journal Of İnterventional Gastroenterology*, 3(1), 34.
48. Korugan, Ü., Özbey N. (2000). *Klinik Obezite Çalışma Grubu Yayını*, İstanbul: Roche Yayınları,
49. Gallagher, D., Heymsfield, S. B. and Heo, M., et. al. (1990). Healthy Percentage Body Fat Ranges: An Approach for Developing Guidelines Based on Body Mass İndex. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 72(3), 694-701.
50. WHO. (1997). *Prevention and Management of the Global Epidemic of Obesity*. Geneva, WHO.
51. TÜİK. (2017). Türkiye Sağlık Araştırması., *Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni*,
52. Ranasinghe, C., Gamage, P., Katulanda, P., Andraweera, N., Thilakarathne, S. and Tharanga, P. (2013). Relationship Between Body Mass İndex (BMI) and Body Fat Percentage, Estimated by Bioelectrical İmpedance, in A Group Of Sri Lankan Adults: A Cross Sectional Study. *BMC Public Health*, 2458, 13-797.
53. Öztoro, S. (2005). *İlkoğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevelansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması*. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 57.
54. Lukaski, H. C. (1987). Methods for the Assessment of Human Body Composition: Traditional and New. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 46(4), 537-556.
55. Özata, M. (2003). *Obezite Tanı ve Tedavisi*. 1. Baskı, Ankara: Gata Basımevi.
56. NHANES. (2017). Centres for Disease Control and Prevention. Anthropometry procedures manual. *National Health and Nutrition Examination Survey*,
57. Centres for Disease Control and Prevention. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III: Body Measurements (Anthropometry)*. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*. (1988).
58. Baysal, A., Aksoy, M., Besler, T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Merdol, T. K. (2008). *Diyet El Kitabı*. 5. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi,
59. Harris, S. R. (2015). Measuring Head Circumference: Update on Infant Microcephaly. *Canadian Family Physician*, 61(8), 680-684.
60. Kopecký, M., Krejčovský, L. and Švarc M. (2014). *Anthropometric Measuring Tools and Methodology for the Measurement of Anthropometric Parameters*. 1st edition. Olomouc: Palacky University,
61. Pekcan, G., Şanlıer, N. ve Baş, M. (2016). *Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER)*, Ankara: Kayhan Ajans,

62. Eker, E. ve Şahin, M. (2002). Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *Sted Dergisi*, 11 (7), 246-249.
63. Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L. M. and Leibel, R. L. (2017). *Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews*.
64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 6. Baskı, ISBN: 978-605-4011-31-5.
65. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I. and Kim, J. B. (2016). *Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Frontiers in Endocrinology*.
66. Suzuki, K., Simpson, K. A., Minnion, J. S., Shillito, J. C. and Bloom, S. R.(2010). The Role of Gut Hormones and the Hypothalamus in Appetite Regulation. *Endocrine Journal*.
67. Samuel, V. T. and Shulman, G. I. (2016). The Pathogenesis of Insulin Resistance: Integrating Signaling Pathways and Substrate Flux. *Journal of Clinical Investigation*.
68. Heuch, I., Hagen, K., Heuch, I., Nygaard, O., Zwart, J. A., (2010). The Impact of Body Mass Index on the Prevalence of Low Back Pain: *The HUNT study. Spine*, 35(7), 764-768.
69. Ardıç, F., (2014). Egzersizin sağlık yararları *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 60 (Özel Sayı 2), 9-14.
70. Hitt, H., Mcmillen, R. C., Thornton- Neaves, T., Koch, K. and Cosby, A. G. (2007). Comorbidity of Obesity and Pain in a General Population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. *Journal of Pain*, 8(5), 430-436.
71. Somers, T. J., Wren, A. A. and Keefe, F. J. (2011). Understanding Chronic Pain in Older Adults: Abdominal Fat is Where it is at. *Pain*, 152(1), 8-9.
72. Mc Vinnie, D. S. (2013). Obesity and Pain. *British Journal of Pain*, 0(0), 163-170.
73. Ray, L., Lipton, R. B., Zimmerman, M. E., Katz, M. J. and Derby, C. A., (2011). Mechanisms of Association Between Obesity and Chronic Pain in the Elderly. *Pain*, 152 (1), 53-59.
74. Das, U. N. (2001). Is Obesity an Inflammatory Condition? *Nutrition*, 17 (11-12), 953-966.
75. Okifuji, A., Donaldson, G. W., Barck, L. and Fine, P.G., (2010). Relationship Between Fibromyalgia and Obesity in Pain, Function, Mood, and Sleep. *Journal of Pain*, 11(12), 1329-1337.

76. Dray, A. (1995). Inflammatory Mediators of Pain. *British Journal of Anaesthesia*, 75, 125-131.
77. Lean, M. E. J. (2000). Pathophysiology of Obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 331–336.
78. Gabay, O., Hall, D. J., Berenbaum, F., Henrotin, Y. and Sanchez, C., (2008). Osteoarthritis and Obesity: Experimental Models. *Joint Bone Spine*, 75(6), 675–679.
79. Gota, C. E., Kaouk, S. and Wilke, W. S., (2015). Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *Journal of Clinical Rheumatology*, 21(6), 289-295.
80. Ursini, F., Naty, S. and Grembiale, R. D., (2011). Fibromyalgia and Obesity: The Hidden Link. *Rheumatology International*, 31(11), 1403-1408.
81. American Headache Society. (AHS). (2013). Headache Toolbox. Migraine and Obesity. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. Published by John Wiley & Sons, Inc. pp: 719-720.
82. Bond, D. S., Roth, J., Nash, J. N. and Wing, R. R. (2011). Migraine and Obesity: Epidemiology, Possible Mechanisms, and the Potential Role of Weight Loss Treatment. *Obesity Reviews*, 12(501), e362–e371.
83. Winter, A. C., Berger, K., Buring, J. E. and Kurth, T. (2009). Body Mass Index, Migraine Frequency and Migraine Features in Women. *Cephalalgia*, 29(2), 269–278.
84. Babadag, B., Balcı, A., G. and Gulec, S. (2015). The Relationship Between Pain Beliefs and Coping With Pain of Algology Patients'. *Pain Management Nursing*, 16(6), 910-919.
85. Foo, H., Mason, P., (2009). Analgesia Accompanying Food Consumption Requires Ingestion of Hedonic Food. *The Journal of Neuroscience*, 29(41), 13053–13062.
86. Aksoy, B. (2016). *Türkiye'de 18-24 Yaş Bireylerde Plazma Amino Asit ve Yağ Asidi Düzeyleri ile Beslenme Durumu Arasındaki İlişkiyi İncelemeye Yönelik Bir Araştırma*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı, Ankara.
87. Sunguroğlu, K., Ülkar, E. S., Öztürk, H.S., Avcı, A., Ergüder, İ. B. ve Devrim, E. (2014) *Biyokimya*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 17, 143-9.
88. Best, J., Nijhout, H. F., and Reed M. (2010). *Serotonin Synthesis, Release and Reuptake in Terminals: a Mathematical Model*. *Theor Biol Med Model*.
89. Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A., Gülsün, M. (2013). Melatonin: General Features Andits Role in Psychiatric Disorders. *Current Approaches in Psychiatry*, 5(2), 179-203.
90. (USDA). Food Database.



91. Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J. and Heisler, L. K. (2010). Brain Serotonin System in the Coordination of Food Intake and Body Weight. *Pharmacol Biochem Behav*, 97(1), 84-91.
92. Pagoto, S. L., Spring, B., Mc Chargue, D., Hitsman, B., Smith, M., Appelhans, B., et al. (2009). Acute Tryptophan Depletion and Sweet Food Consumption by Overweight Adults. *Eat Behav*, 10(1), 36-41.
93. Breum, L., Rasmussen, M. H., Hilsted, J. and Fernstrom, J. D. (2003). Twenty-Four-Hour Plasma Tryptophan Concentrations and Ratios are Below Normal in Obese Subjects and are not Normalized by Substantial Weight Reduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1112–1118.
94. Silber, B.Y., Schmitt, J. A. (2010). Effects of Tryptophan Loading on Human Cognition, Mood, and Sleep. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(3), 387-407.
95. Akyatan, N. (1993). Serotonin and Pain. *Bull. Clin. Psychopharm*, 3(1-2), 35- 7.
96. Drummond, P. D. (2006). Tryptophan Depletion Increases Nausea, Headache and Photophobia in Migraine Sufferers. *Cephalalgia*, 26(10), 1225-33.
97. Seltzer, S., Dewart, D., Pollack, R. L., Jackson, E. (1982-1983). The Effects of Dietary Tryptophan on Chronic Maxillofacial Pain and Experimental Pain Tolerance. *J Psychiatr Res*, 17(2), 181-6.
98. Hajak, G., Huether, G., Blanke, J., Blömer, M., Freyer, C., Poeggeler, B., et al. (1991). The Influence of Intravenous L-Tryptophan on Plasma Melatonin and Sleep in Men. *Pharmacopsychiatry*, 24(1), 17-20.
99. D'Andrea, G., Leone, M., Bussone, G., Di Fiore, P., Bolner, A., Aguggia, M., et al. (2016). Abnormal Tyrosine Metabolism in Chronic Cluster Headache. *Cephalgia*, 1-6.
100. Lippincott Illustrated Reviews. (2011). Biochemistry 5. Edition. (ed) Harvey RA. 20. Chapter, Amino Acid Degradation and Synthesis. Pp:261-266. Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business 351 West Camden Street Baltimore.
101. Rodwell, V. W., Bender, D.A., Botham, K. M. and Kennelly, P. J. (2015). 30. (ed). Section IV. Chapter 27. (ed) Rodwell VW, Biosynthesis of the nutritionally nonessential amino acids. *Harpers Illustrated Biochemistry*, pp: 281-286.
102. Martin, V.T. and Vij, B. (2016). Diet and Headache: Part 1. *Headache*, Oct;56(9):, 1543-1552.
103. Martin, V.T. and Vij, B. (2016). Diet and Headache: Part 2. *Headache*, Oct;56(9), 1553-1562.
104. Seltzer, S. (1985). Dietary Control of Chronic Maxillofacial Pain. *Endod Dent Traumatol*. Jun;1(3), 89-95.

105. Lattanzio, S. M., Imbesi, F. (2018). Fibromyalgia Syndrome: A Case Report on Controlled Remission of Symptoms by a Dietary Strategy. *Front Med (Lausanne)*. Apr 30,5-94.
106. Arai, Y. C., Shiro, Y., Funak, Y., Kasugaii, K., Omichi, Y., Sakurai, H., Matsubara, T., Inoue, M., Shimo, K., Saisu, H., Ikemoto, T., Owari, K., Nishihara, M., Ushida, T. (2018). The Association Between Constipation or Stool Consistency and Pain Severity in Patients With Chronic Pain. *Anesth Pain Med.*, Aug 11, 8(4), e69275.
107. Stoner, A. M., Jastrowski Mano, K. E., Weisman, S. J., Hainsworth, K. R. (2017). Obesity Impedes Functional Improvement in Youth With Chronic Pain: An Initial Investigation. *Eur J Pain*, Oct, 21(9), 1495-1504.
108. Chen, C., Winterstein, A. G., Fillingim, R. B., Wei, Y. J. (2019). Body Weight, Frailty, and Chronic Pain in Older Adults: a Cross-Sectional Study. *BMC Geriatr*, May 24, 19(1), 143.
109. Özkuk, K. ve Ateş, Z. (2020). The Effect of Obesity on Pain and Disability in Chronic Shoulder Pain Patients. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 33(1), 73-79.
110. Okifuji, A. (2015). The Association Between Chronic Pain and Obesity. *J Pain Res.*, Jul 14(8), 399-408.
111. Parker, R., Bergman, E., Mntambo, A., Stubbs, S., Wills, M. (2017). Levels of Physical Activity in People With Chronic Pain. *S Afr J Physiother*, Mar 31;73(1), 323.



# **EKLER**

## EK-1. Etik Kurul Raporu

T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
16 Mart 2020	4	25

**KARAR NO 25:**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat ŞAHİN'in yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak görev alan Amasya Üniversitesi Amasya Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu'nda görev yapan Hemşire Suna SERDER'in işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde olgu-kontrol niteliğinde yapılması öngörülen "*Kronik Ağrılı Hastalarda Triptofan ve Tirozin Düzeylerinin Tedavinin Etkinliğini Takip Etmede Önemi, Diyet Alışkanlıkları ve Gastrointestinal Hastalıklarla İlişkisinin Araştırılması*" konulu çalışma, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu çalışmanın yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
<b>BAŞKAN</b>	Prof. Dr. İlkay ÖZTÜRK ÇALI		
<b>ÜYELER</b>	Dr. Öğr. Üyesi Bedirhan Sezer ÖNER		
	Dr. Öğr. Üyesi Eylem TOPBAŞ		
	Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN		
	Dr. Öğr. Üyesi Aylin ÇAPRAZ		
	Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK		
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Nurdan KARPUZ DEMİR		