

## AĞRI VE AĞRI MEKANİZMALARINA GÜNCEL BAKIŞ

*Osman Nuri AYDIN<sup>1</sup>*

### ÖZET

Kimyasal, mekanik veya termal uyarılar doku yaralanmasına yol açarak veya damarsal bütünlüğü bozarak ağrının subjektif etkilerine ilaveten otonomik (kalp hızı veya kan basıncında değişiklik) veya hormonal (adrenal ve hipofizer sekresyonlar) yanıtlara neden olur. Ağrı fizyopatolojisini ve ağrı yollarını bilmek, ağrı tedavisinde bize yardımcı olur. Son yıllarda ağrıya rol oynayan fizyolojik ve kimyasal mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla ağrı tedavisinde çok önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu yazıda ağrı ile ilgili tanımlamalar, sınıflamalar ve ağrıya rol oynayan fizyolojik ve kimyasal mekanizmalar konusundaki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Ağrı yolları, ağrı algılanması, serebral korteks, nosisepsiyon, nörotransmitter

### Current Inspect To Pain And Pain Mechanism

### SUMMARY

Chemical, mechanical, or thermal stimuli lead to autonomic (changes in heart rate or blood pressure) or hormonal (adrenal and pituitary secretion) responses well as causing subjective sensation of pain by tissue destruction and disruption of vasculature integrity. A better understanding of pain physiopathology and pain pathways helps us in treatment of pain. Recent advances in our understanding of the chemical and physiologic pain mechanisms have provided us with important developments in pain therapy. In this article, current information about the definition and classification of pain and its chemical and physiologic mechanisms are reviewed.

**Key words:** Pain pathways, pain perception, cerebral cortex, nociception, neurotransmitters

Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir. Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Merskey, ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoş olmayan duyuusal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlamıştır.<sup>3</sup> Esener'e göre ağrı; herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan, kompleks ve nahoş bir algılama olup, hastayı doktora getiren en önemli nedendir.<sup>4</sup> Ertekin ise ağrıyı, bedeninin bir köşesinden köken alan, hoş olmayan, kişiyi panik ve kaçış davranışına yöneltten algılamadır diye tariflemiştir.<sup>5</sup>

Ağrı çeşitli şekillerde sınıflanabilir;

IASP Taksonomi Alt Komitesi; ağrıyı beş eksenli taksonomi şeklinde, eksen bazında tanımlamıştır.<sup>6</sup> Bu tanımlamaya göre; 1. eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesi ile ilgilidir. İkinci eksen ağrının etkilediği sistemleri, 3. eksen oluşum süresini ele alır. Dördüncü eksen, hastanın ifadesine göre ağrının şiddeti ve başladığından bu yana geçen süreyi, 5. eksen ise ağrının etyolojisini belirtir.

Raj<sup>6</sup>, ağrıyı 4 ana başlık altında tanımlamıştır:

1. Nörofizyolojik mekanizma: a. Nosiseptif, b. Somatik, c. Visseral, d. Nöropatik (nonnosiseptif), e. Psikojenik
2. Süreye bağlı: a. Akut, b. Kronik
3. Etiyolojik: a. Kanser ağrısı, b. Postherpetik nevralsi, c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı, d. Artrit ağrısı
4. Bölgesel ağrı: a. Baş ağrısı, b. Yüz ağrısı, c. Bel ağrısı, d. Pelvik ağrı.

Ağrı tanımında sık kullanılan bir başka sınıflandırmada, başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alınmaktadır.<sup>2,4,7-11</sup>

### I. Ağrının başlama süresine göre sınıflama

**1. Akut ağrı:** Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Nedenleri arasında, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Postoperatif akut ağrı en iyi örnektir. Akut ağrı, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir.

**2. Kronik ağrı:** Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup uyarıcı işlevi geçtikten sonra, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yöneltten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur.

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezyoloji ve Reanimasyon AD. AYDIN

Akut ağrıdaki kadar otonomik cevaplar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belgindir.

## II: Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

**1. Nosiseptif ağrı:** Daha sonra etraflıca incelenecektir.

**2. Nöropatik ağrı:** Nonnosiseptif ağrı için en yaygın kabul gören terimdir. Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır.<sup>6</sup> Santral veya periferik yaralanmaya sekonder yapısal veya fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonlarının neden olduğu ağrıdır. Önceleri psikojenik olarak değerlendirilen ağrı, son zamanlarda daha iyi tanımlanmış ve santral orijinli nöropatik ağrı olduğu anlaşılmıştır. IASP **santral ağrıyı**, “santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu veya primer lezyonun başlattığı veya neden olduğu ağrı” olarak tanımlamıştır.<sup>11</sup> Spinal kord yaralanması, multipl sklerozis, epilepsi ve inme gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar örnektir. Nöropatik ve nörojenik ağrı karıştırılmamalıdır. **Nörojenik** ağrı, herhangi bir nöropati oluşturma şartı aranmaksızın periferik sinir yaralanması ile ortaya çıkan ağrıdır. Nöropatik ağrı metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkan ağrıyı da tanımlamak için kullanılır. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrı yapabilir (allodini). Uyarıya yanıt hem sürekli hem de amplitüd bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Nöropatik ağrı opioid ilaçlara ve nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı mononöropati, şimşek çakar gibi nevralljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı çeşitleridir.<sup>2,6</sup>

**3. Deafferantasyon ağrısı:** Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, fantom ağrıları örnektir.

**4. Reaktif ağrı:** Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan miyofasyal ağrı örnektir.

**5. Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı):** Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda doku hasarı varmış gibi algılanmaktadır.

## III: Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması

**1. Somatik ağrı:** Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilen ağrıdır.

**2. Viseral ağrı:** İç organlardan kalkan ağrılı uyarılar, otonom sisteme ait afferent yollarla taşınırlar. Kolon, rektum ve mesaneden kalkan 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 iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması nedenler arasında sayılabilir. Viseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte olabilir. Kan basıncı ve nabız sayısında değişme, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birlikte dir.

**3. Sempatik ağrı:** Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan damarsal kökenli ağrılar, CRPS (kompleks rejyonel ağrı sendromu) ve kozaljiler örnektir.

**4. Periferik ağrı:** Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendinden köken alabilir.

Bir başka sınıflandırma da normal fonksiyon gösteren sinirler ile patoloji sonrası fonksiyonları değişen sinirler arasındaki farka göredir;<sup>2,4</sup>

**Derin ağrı:** Eklem, tendon, kas ve fasyadan kalkan uyarılar, ciltteğine benzer olarak ince liflerle taşınır ve aynı yollarla iletilir. Genellikle künt ve zonklayıcı tiptedir. İyi lokalize edilemez ve yayılma eğilimindedir. Derin ağrı, liflerin sonlarının kimyasal maddelerle uyarılması, kas liflerinin gerilmesi gibi mekanik etkiler sonrası görülür.

**Yüzeysel ağrı:** Deri ve mukozadan köken alan ağrıdır.

**Yansıyan ağrı:** Bazı organ ve derin dokulardan kaynaklanan ağrılar, uyarı yerinden farklı bir yerde duyulabilir. Kardiyak ağrının sol kola, diyagrafmatik ağrının sol omuza yansması gibi. Birçok dermal ve viseral afferent lifin, ağrı yolu üzerinde aynı ikinci nöron üzerine konverjansı ile açıklanmaktadır.

**Tetik noktaları (Trigger alanlar, Miyaljezik noktalar):** Cilt, kas ve bağ dokusunda küçük, yuvarlak, hipersensitif alanlardır. Yansıyan ağrı ile yakından ilgilidir. En sık olarak miyofasyal yapılarda görülürler. Akut yaralanmalarda yaralanma bölgesi dışında da oluşmaktadır. Bu noktalar basınç, iğneleme,

hareket, gerilme, aşırı sıcak veya soğukla aktive olur. Kas-iskelet sistemindeki bir çok tetik noktasının yerleşimi, klasik akupunktur noktalarına uymaktadır. Tedavide, noktanın belirlenmesi ve lokal anestezi ile bloke edilmesi etkili olmaktadır.

Ağrı tanımlanmasında kullanılan tanımlar;<sup>2,4,10</sup>

**Allodini:** Ağrı olmaması gereken dokunmayı, ağrı olarak algılama

**Analjezi:** Ağrı duyusunun olmaması

**Anestezi:** Ağrı da dahil bütün hislerin kaybı

**Anestezi dolorosa:** Duyu kaybı olan bölgede ağrı

**Dizestezi:** Uyarı ile veya uyarısız olarak nahoş ve anormal duyu

**Hipoaljezi:** Ağrılı uyaranlara azalmış reaksiyon

**Hiperestezi:** Ağrılı uyaranlara artmış reaksiyon, sensoryal liflerin aşırı duyarlılığı

**Hiperpati:** Hiperestezi, allodini, hiperaljezi+artmış reaksiyon+uyarı kesildikten sonra da duyunun devamı

**Hipoestezi:** Azalmış cilt duyarlılığı (hafif dokunma, bası ve ısıya karşı)

**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.

**Parestezi:** Belirli bir bölgede, herhangi bir uyarı olmadan, spontan olarak iğnelenme, karıncalanma veya uyuşma hissedilmesidir. Dorsal kök, periferik sinir veya santral sinir sistemi irritasyonuna bağlı olabilir.

**Radikülopati:** Bir veya birden fazla sinir kökünün anormal fonksiyonu

**Hiperaljezi:** Zararlı uyarılara abartılı reaksiyondur.

**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.

#### Nosisepsiyon

Ağrı, kapsülsüz sınır sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının

özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür.<sup>1,4,9</sup> Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır.<sup>5</sup> Latince Noci, zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmatik veya noxious stimulasyona nöral cevaptır. Tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz.<sup>2</sup> Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyaranlara hassas primer afferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır.<sup>4</sup> Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta ( $\delta$ ) liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100-400  $\mu$ m uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar.<sup>11</sup> A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları, **polimodal nosiseptör** adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar. C lifleri, enflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar.<sup>15</sup> Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo I'de özetlenmektedir.

**Tablo I:** Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap ( $\mu$ )	Miyelin	Fonksiyon
A	20-12	+	Motor (efferent), duyuşal
A	12-6	+	Motor, afferent (Proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (efferent pregangliyoner)
B	3	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	-	Otonom (postgangliyoner sempatik)

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak

görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır.<sup>5</sup>

### **Nosiseptif sürecin periferik komponentleri**

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar.<sup>12-14</sup> Substant P (SP) ve diğer taşıyıcıların (Tablo II) lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonuna yeter miktarda iseler ödem oluşur.<sup>15</sup> Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). Doku yaralanması ve SP mast hücrelerini aktive eder.

**Tablo II:** Periferik duyarlılıkta oluşan nöroaktif substantlar

Madde	Kaynak	Sinir sonundaki etkileri
Substans P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (düşük pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Interlökinler	Mast hücreleri	Aktivasyon ve sensitizasyon
TNF- $\alpha$	Mast hücreleri	Aktivasyon ve sensitizasyon

**Primer afferent lif transmitterleri;** Küçük liflerin çoğu eksitator amino asitleri (EAA), aspartat, glutamat ve nöropeptidleri (substant P, kalsitonin, gen-related peptid, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı afferent terminalde toplanmışlardır.<sup>2,15,16</sup> Eksitator amino asitler hem geniş hem de küçük çaplı primer afferent liflerde bulunurlar ve eklem inflamasyonunda kronik veya akut nosiseptif uyarı sonucu A-beta ( $\beta$ ) liflerince aktive edilen düşük akımlı elektrik aktivitesi sonucu salındıkları gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Eksitator amino asit reseptörlerinin, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA (AMPA/kainate ve metabotropik) reseptörleri gibi postsinaptik ve spinal dorsal boynuz hücrelerinde bulunan bir çok alt tipi vardır.<sup>19,20</sup> Çeşitli çalışmalarda, hem NMDA hem de non-NMDA reseptör agonistlerinin intratekal olarak uygulanmasında nosifensif davranış oluştuğu bildirilmiştir.<sup>21,22</sup>

Sinirle inerve edilen periferik hedefler,

afferent liflerin çapından çok peptid içeriği ile ilgilidir. Aslında sinirler yeni periferik dokuları tekrardan uyardıklarında peptid içerikleri değişmiş gibi gözükür (afferent axonun fenotip transmitteri değişir). Nosiseptif dorsal boynuz nöronlarının büyük kısmı, substance P içeren snapsların önemli kısmıyla bağlantılıdır.<sup>23</sup>

Periferde salınan ve noxious uyarı özelliği taşıyan nörotransmitterler;

**Bradikinin:** Zararlı mekanik uyarı ile hücre zarı permeabilitesi bütünlüğü bozulur ve lokal hücre yıkımı sonrası hücre dışına öncül maddeler çıkar. Bradikinin, nosiseptörü direkt olarak aktive eder ve çevre damarlarda vazodilatasyon yaratır. Ayrıca hücre zarları üzerine etki yaparak prostoglandin oluşumuna da katkıda bulunur.

**Serotonin:** Trombositlerden salınır. Direkt olarak nosiseptörü aktive eder. Hücre zarlarına etki ederek prostaglandinlerin salınmasına yol açar.

Direkt doku travması ile serotonin ve bradikinin hücre membranlarında fosfolipidler üzerine etki yapması ile prostoglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir.<sup>16</sup> Burada anahtar durumundaki öncü madde arşidonik asittir (Tablo II). Siklooksijenaz enzimi ile siklik endoperoksitler ve buradan da prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler, hem nosiseptif duyarlılığı artırır hem de lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırarak daha fazla algenik madde birikmesine yol açarlar. Refleks mekanizma ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlardan nöropeptidler çevre dokuya salgılanır. Özellikle P maddesi, nörokinin A ve CGRP (calsitonin- gene related protein) gibi taşıyıcıların bölgede ödem ve yangının başlamasına yol açarlar. P maddesi mast hücrelerinden histamin salınmasına neden olur.<sup>17,18</sup>

## **AĞRININ ALGILANMASI**

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir.<sup>1,5,24</sup>

Ağrı 4 aşamada algılanır;

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

**2. Transmisyon:** İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır.

a. Primer sensoryal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi

b. Uyarının spinal kordda, assendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi

c. Talamokortikal projeksiyon

**3. Modülasyon:** Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

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

Spinal veya belirli kranyal sinirlerdeki C lifleri veya A-delta liflerindeki elektriksel impulslar olarak spinal kök veya beyin köküne gider. Bir seri kompleks kimyasal etkileşimler ile sinaptik bileşkeyi geçtikten sonra sinyal nosiseptif spesifik yüksek SSS seviyelerine bir kez daha elektriksel olarak geçer. Ya da ağrıya daha az spesifik WDR nöronlarına gider.

Ağrının iletimi ve algılanması konusunda Ken Casey'in "nosisepsiyon dorsal boynuzda doğar, beyine ulaşınca kadar onu ağrı olarak isimlendiremeyiz" ifadesini unutmamalıyız.<sup>25</sup>

#### Ağrı iletimi ile ilgili nöronlar

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı aşağıya devam ederek Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derinde bulunan lamina-V hücrelerine ulaşır.<sup>1,5,26</sup>

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun **1. nöronu** arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (**2. nöron**). Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun **3. nöronu** talamustadır.<sup>1,5,26</sup>

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir.

**a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri);** oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun

olarak bulunan ve sadece A-delta ve C-lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları "**nosiseptif spesifik=NS**"dir. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan "**wide dynamic range=WDR**" nöronlarıdır.<sup>26</sup>

**b. Eksitatuvar nöronlar;** ağırlı uyarıyı projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar.<sup>26</sup>

**c. İnhibitör nöronlar;** geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve A-delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler.

Ağrılı uyarıyı üst merkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir.<sup>1,5,26</sup>

**Glutamat;** A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitatuvar bir aminoasittir.<sup>26,27</sup> Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini, "ligand-gated" Na/K iyonlarını açması ile, uzun süreli depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir.

**Nöropeptidler;** Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin-gene related peptid (CGRP) sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir.<sup>27,28</sup>

#### Kapı kontrol teorisi<sup>1,2,5,29</sup>

Wall ve Melzack tarafından 1965'te ortaya atılmıştır. Periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve de projeksiyon nöronunu eksite ederek ağırlı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda A ve B grubu geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon ara nöronlarını inhibe etmekte ve ağırlı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Bu mekanizma TENS (transkutanöz elektriksel sinir uyarımı) ve spinal kord stimülasyonu gibi geniş çaplı lifleri uyartan

sağaltım yöntemine temel olmuştur.

**Dorsal boynuz geçişi:** Dorsal boynuzda salınan substant P'ye ilaveten C lifleri diğer uyarıcı transmitterleri (glutamat, aspartat, kalsitonin gen related peptid (CGRP) ve nitrik oksit salar.<sup>8</sup> Nitrik oksitin geçek rolü tam olarak tanımlanamamıştır fakat diğer pek çok yerlere ilaveten sinapsın diğer tarafında da üretildiği bilinmektedir.

**Nitrik oksit (NO) ağrı ilişkisi:** NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nitrik oksit sentetazı (NOS) aktive eder ve NO oluşur. Prostaglandinler ve NO medulla spinaliste uyarıcı aminlerin serbestleşmesini sağlar.<sup>2</sup> Nitrik oksitin nosiseptif olaylardaki rolü tam olarak açığa çıkmamıştır ve akut nosisepsiyonda çok önemli değildir. Ancak kronik ağrı durumlarında NO indüksiyonu önem taşıyabilir ve hücre ölümünde önemli rol oynayabilir. Nitrik oksitin ağrı üzerinde bir pozitif feedback mekanizması oluşturduğu düşünülmektedir. Nitrik oksitin blokajı nöropatik hayvan modellerinde ağrının azalmasına yol açmaktadır.<sup>29</sup> Enflamasyonda olduğu gibi NO'nun ağrıda da rol aldığı ileri sürülmektedir. Tedesco ve ark.<sup>30</sup> poliartritli rat modelinde NOS inhibitörlerinin ağrı ve enflamasyon üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; NO'nun mekanik değil ama termal duyu yollarında etkili olduğunu ve uyarılmış NOS aktivasyonunun selektif inhibisyonunun, oluşturulmuş enflamasyonu arttırdığını bildirmişlerdir. Dray<sup>31</sup>, pek çok mediyatör gibi NO'nun da tümöre bağlı nosisepsiyonda rolü olduğunu vurgulamıştır. Nitrik oksit, NOS'ın aktivasyonu ile L-argininden oluşur. Bu mediyatörün düşük konsantrasyonları hemostatik rol oynarken, büyük konsantrasyonları patolojik olur ve yıkıcı etki taşır. Nitrik oksit sentetazın inhibitörleri nöronal, endotelial isoformlar için farklı selektivite taşır, ki bu da onun faydalı veya zararlı özelliklerini gösterir. Bu sahadaki son gelişmeler ışığında NO, enflamatuar hastalıklar, ağrı, nörolojik hastalıklar, şok, ateroskleroz ve kanser tedavisinde alternatif yöntemler sunabilir.<sup>32</sup>

**Temporal sumasyon:** Eğer bir uyarı dorsal boynuzdaki sinapsa 3 dakikadan daha sık aralıklarla gelirse, post-sinaptik elektrik deşarj daha fazla uzar. Bu da ağrının şiddetinde artışla sonuçlanır. Temporal sumasyon, **wind-up** olarak isimlendirilir.<sup>2,30</sup>

**Dorsal boynuz patofizyolojisi:** Özellikle ağrı ısrarlı olduğunda, nöropatik değişiklikler

oluşabilir. Bunların doğası, oluştuğu koşullar, aynı zamanda nasıl önleneceği veya geri çevrileceği sonraki araştırmaların odağı olmalıdır.

**Primer afferent lifler:** Ağrı duyarlılığı; uyarının modeline değil daha çok afferent liflerin uyarılmasına bağlı gibi gözükmektedir. A-δ nosiseptörlerinin uyarılması kısa süreli iğnelenme (karıncalanma), C liflerinin aktivasyonu ise kötü lokalize yanma duyusunu oluşturur.<sup>16</sup> Ağrıyla ilgili çalışmalarda, sadece nosiseptörlerle ilgili liflerin uyarılması anlamlı bulunmuştur.<sup>33,34</sup> Diğer liflerin aynı ve yüksek frekandaki uyarısı, hiç bir zaman ağrı duyusuyla sonuçlanmaz.<sup>35</sup> Doku yaralanması olmadığında, afferent nosiseptif liflerin aktivitesi ya çok azdır ya da hiç görülmez.

#### **Nosiseptif Dorsal Boynuz Hücre Tipleri;**

**a. Nosiseptif-spesifik nöronlar:** Lamina I ile daha küçük ve daha derindeki lamina V bir çok nosiseptif spesifik hücreler taşır. Bunlar yüksek eşikli, potansiyel olarak dokuya zarar verici stimulusa selektif yanıt verirler. Bazıları türe özel (termal veya mekanik uyarana yanıcı tarzda yanıt) olmasına rağmen bazıları kimyasal uyarılara yüksek oranda yanıt yanında, diğerlerine de yanıt verebilir. Alıcı bölgeler genellikle küçüktür ve deri ile kaslardan oluşur. Uyarının özelliğinden bağımsız olarak nosiseptör spesifik nöronlardaki aktivite, nosiseptörlerin uyarılmasıyla oluşan belirli mesajı sağlar.

Lamina I'deki diğer önemli hücre tipleri;<sup>36,37</sup>

1. Termoreseptif soğuk hücreler; zararsız soğuk ve ısıtma ile aktive ve inhibe olurlar.

2. Isı, sıkışma, soğuk hücreleri, geleneksel nosiseptif spesifik hücrelerine benzerler fakat zarar verici soğuk tarafından uyarılırlar.

**b. WDRN (Geniş-Dinamik-Alan Nöronları):** Lamina I'de bir miktar bulunmasına rağmen, çoğunluğu derin lamina V ve çevresinde, dorsal boynuz boynuzunda bulunur.<sup>1,2,5,25</sup> Zararsız ve nosiseptif uyarıya yanıt vermesi nedeniyle böyle isimlendirilmiştir. Zararlı uyarıya yanıtları maksimaldir. Bir başka deyişle, uyarıyı yoğunluğunun frekansına göre değerlendirirler. Lamina X, WDR nöronların büyük bölümünü oluşturur ve yüksek oranda viseral uyarıları içerir.

**c. Diğer hücreler:** Substantia gelatinosa (lamina II)'deki hücrelerin yanıt özellikleri farklıdır. Yüksek oranda süren aktiviteleri ve küçük alıcı bölgeleri vardır. Yüksek yoğunluklu uyarı ile inhibe olan ve nosiseptif uyarının rostral

yayılımından sorumlu hücreler vardır. Derinin aynı sahasına hafif dokunuş, bu hücreleri aktive eder.<sup>38</sup>

### **Dorsal Boynuz Nöronlarının Yanıt Özellikleri**<sup>16</sup>

Önceleri sadece yüksek eşikli küçük afferentlerden uyarı alan nöron topluluğu olarak bilinmelerine rağmen daha büyük kısmı afferent konverjans özelliğine sahiptirler.

**Lif konverjansı (yakınlaşması):** WDR nöronları rutin olarak geniş myelinli (A $\beta$ , A $\delta$ ) ve myelinsiz C liflerinden uyarı alırlar. Tek hücreye konverjans, hücrenin büyük uyarı yoğunluklarına düzeltilmiş yanıt vermesine olanak sağlar.

**Modalite konverjansı:** Bir WDR hücresi, termal ve mekanik uyarana cevap verebilir. Bu özellik onun uyarıyı mekanoreseptörler (A $\beta$  ve A $\delta$ ) (A $\delta$  ve C) gibi masum ve zararlı termoreseptörlerden (A ve C) alabileceğinden kaynaklanır. Bu özellik WDR hücresinin, afferent trafiği entegre etme ve uyarının yoğunluğunu modalitesinden bağımsız olarak düzenlemesine olanak sağlar.

**Organ Konverjansı:** Wide dynamic range hücresi viseral organlar yanında deri ve kastan da uyarı alabilir. Bu özellik değişik organ veya bölgelerin birbirleriyle olan planlanmış somatotopikal konverjansını organize eder. Böylece sol torasik spinal kord dorsal boynuz nöronlarının bazıları kol ve omuzdan input alırlar. Bu hücreler aynı zamanda koroner damar ve kaslardan kardiyak afferent input alırlar. Bu konverjans koroner iskeminin sol kolda ağrılı olarak algılanması ile ilgilidir (viseral yansıyan ağrı).

### **Nosiseptif geçişin spinal modülasyonu**<sup>2,5,26</sup>

Afferent input ve spinal output arasında duyuusal algılamaya yol açan ilişki vardır. Input-output ilişkisinin koordinasyonu, bir çok algılama tipinin fonksiyonu olarak görülür. Bazısı hiperaljezi veya allodini gibi oranda artış, bazısı da çıktıda azalma ve dolayısıyla analjezi oluşturur.

**Spinal Yardım:** WDR nöronlarının bir özelliği “wind-up” fenomenidir. WDR hücrelerinin uyarılması C liflerini aktive ediyorsa ve uyarı >0.33 Hz ise, hücresel yanıt süre ve büyüklük bakımından artar. “Wind-up”, hücrenin uzun sürdürülmüş parsiyel depolarizasyonu ve gelişmesiyle değişir, bu da membranın afferent inputa artan şekilde duyarlı olmasına yardımcı olur.<sup>2,5,26</sup>

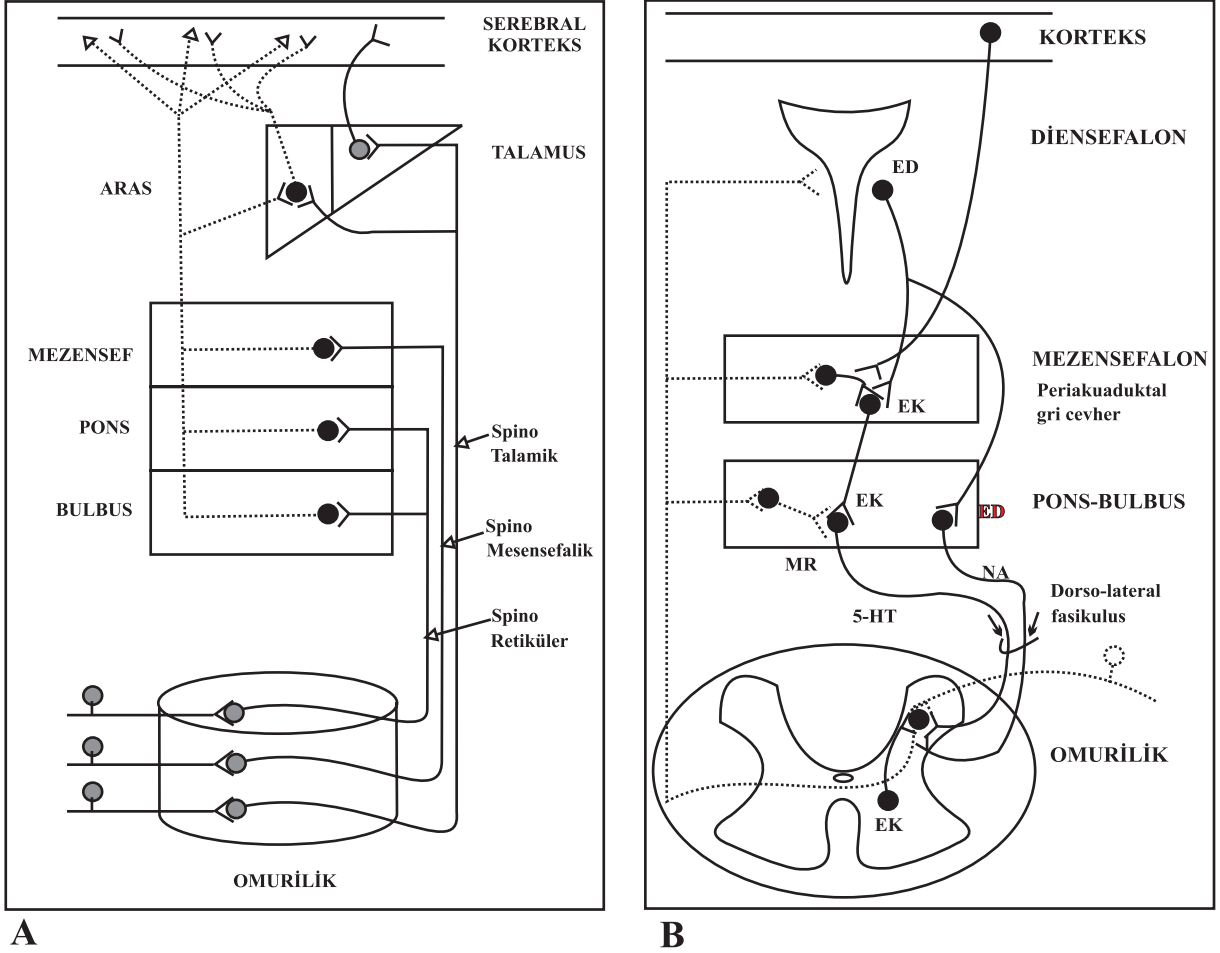
**“WIND-UP”ın özellikleri :** Wind-up santral duyarlılığın spesifik subtipi olarak görülür. Wide dynamic range ve NS dorsal boynuz hücrelerinde girdi-çıkı oranlarında jeneralize artış gözlenir. Santral duyarlılık, artmış reseptif bölgeyle sonuçlanır. Dermatomal alanlardan, önceleri nöronları aktive etmeyen afferent inputlar belirgin yanıt oluşturmaya başlar. Ayrıca düşük eşikli taktıl uyarılar, artan şekilde efektif olmaya başlar (allodini).<sup>2,24</sup>

**“Wind-up”ın farmakolojisi:** Bu tip yavaş, süregiden uyarının nörokininlerin (özellikle substant P=SP, EAA, NMDA reseptörlerinden) tekrar salınımından oluştuğu düşünülmektedir.<sup>39,40</sup> N-Metil D- Aspartat antagonistleri ve nörokinin reseptör 1 (NK), spesifik antagonistleri SP için major bağlanma noktasıdır. Psikofiziksel çalışmalarda, çoğalmış ikincil ağrı (hiç bir zaman birincil ağrı değil) veya ikincil ağrının tabanı NMDA antagonistleri ile tedavi edilememiştir.<sup>41</sup> Bu morfinin oluşturduğu redüksiyona ters düşer. Prostaglandin ve nitrik oksit salan moleküllerin intratekal uygulanması ağrıya (allodini ve hiperaljeziye) yol açar.<sup>42</sup> Aydın ve Erenmemişoğlu<sup>43</sup> merkezi etkili benzodiazepinlerin de sistemik (intraperitoneal) kullanımlarında hiperaljezi oluştuğunu saptamışlardır. Siklooksijenaz inhibitörler ve nitrik oksit sentez inhibitörlerinin uygulanması ise hiperaljezi ve allodiniyi azaltır. Siklooksijenaz izoenzimini bloke eden kortikosteroidlerin antihiperaljezik olduğu düşünülmektedir.<sup>44,45</sup>

## **NOSİSEPTİF ÇIKICI SİSTEMLER**

Spinotalamik ve spinoretiküler yol uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Diğer yolaklar yeni tanımlanmıştır veya uzun yıllar önce tanımlanmalarına rağmen, herkesce yeni kabullenmiştir (Şekil 1). Bu yolakları şöyle tanımlayabiliriz.<sup>2,5,6,26</sup>

**1. Spino-talamik yol:** Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde (**3. nöron**) sonlanır. Bu nükleus vücudun özel bölgeleri için bölümlere ayrılmıştır. Her bölge kendi primer duyuusal korteksinin bölümüne projekte olur. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve



**Şekil 1:** Ağrı yolları ile ilgili bölgeler A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları (“Ağrı ve Tedavisi” isimli kitaptan alınmıştır) ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinergic, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5 Hidroksitriptamin

zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yer hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır.

**2. Spino-retiküler yol:** Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdal (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi bir çok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir.

**3. Spino-mezensefalik yol:** Dorsal boynuz lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde yer alır ve

spino-retiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu beyin kökündeki parabrakial nükleusa giden yolakla aynı veya ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Bu yolun periaquaduktaya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir.

**4. Dorsal kolon yolu:** Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duygusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır.<sup>46</sup>

**5. Spino-hipotalamik yol:** Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşı



yan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır.<sup>16</sup>

**Santral Duyarlılık:** Santral duyarlılık kronik ağrının karakteristiğidir. Uzun, devamlı uyarı ile fizyolojik değişiklikler olur. Genlerin ifadesindeki değişiklikler (ör: c-fos ve c-jun), dorsal boynuzdan kalkan sekonder nöronlar (spinotalamik ve spinoretiküler yollar) ile oluşur. Bu gen değişikliklerini, enzimlerin volüm ve tipini oluşturan nöropeptidler etkiler. Bunlar postsinaptik hücrelerde uzun süreli değişiklikleri indüklerler. Spinal kordun dorsal boynuzundaki yapısal reorganizasyon, ağrının anormal yayılımını açıklayabilir. Spinal kordun değişik seviyelerini içeren, uzak bölgelerden belirli bir alandan gelen lifler, bilinçlenme yapılacak nöronlara girer.<sup>8</sup> Volüm iletimi, nöroaktif moleküllerin hedef bölgelerinden uzağa ekstrasinaptik yayılımıdır. Bu maddeler primer afferent nörotransmisyonun uzun süreli potensiyelizasyonuna ve hem nöronal uyarılabilirlik hem de gen ifadesinde kalıcı değişikliklere yol açar. Bu mekanizma yaralanma sahasının ilerisindeki ağrı algılanmasının yayılımını içerebilir. Bir çok supraspinal ağrı düzenleyici nokta vardır. Bu noktalar ağrının miktarını artırabilir veya azaltabilir.<sup>47,48</sup>

## SEREBRAL KORTEKS VE AĞRI

Son 30 yıldır supraspinal ağrı mekanizmaları hakkında Melzac ve Casey'in teorileri kabul görmektedir. Bu yazarlar, ağrının duyusal diskriminatif (ayrışma) ve affektif (hissi) motivasyonel bileşenlerinin uzak nöral sistemlerle paralel olarak dağıldığını bildirmişlerdir.<sup>49</sup> Özellikle lateral spinotalamik traktusun, talamusun lateral çekirdeğinin ve somatosensoryal korteksin, ağrının duyusal diskriminatif özellikleriyle ilgili olduğunu, buna ilaveten medial spinotalamik traktusun, talamusun medial çekirdeğinin ve limbik sistemle ilgili beyin bölgelerinin ağrının affektif-motivasyonel bölgeleri olduğunu belirtmişlerdir.

Değişik beyin sahalarının ağrılı uyaranlarla aktive olduğu düşünülmektedir. Bu bölgeler; talamus, putamen ve serebellum gibi subkortikal bölgeler ve suplemer motor korteks, anterior singulate korteks, anterior insular korteks gibi serebral kortikal bölgelerdir.

Bir yüzyıldan fazla zamandır yapılan çalışmalarda, harap edildiğinde ağrı deneyimi ortadan kalkan bir beyin bölgesi bulunamamıştır. Fokal beyin harabiyeti, ağrının belli

görünümlerini bozarken, ağrının diğer bileşenleri saklı kalabilir. Beyinde lokalize ağrı merkezi yoktur. Ağrı, birçok beyin bölgesince işleme tabi tutulur.

Talamustan serebral kortekse nosisepsiyon bilgisini ileten multipl paralel yollar tanımlanmıştır. Ventroposterolateral (VPL) nükleus, ventroposterior inferior nükleus (VPI), posterior ventromedial nükleus (VMPO), posterior kompleks (Po), sentrolateral nükleus (CL), parafasiküler nükleus (Pf) ve medial dorsal nükleus (MD) nosiseptif nöronları içeren spinal kord bölgelerinden direkt input alır.<sup>50,51</sup>

Tek taraflı ağrılı uyaran hakkındaki bilgi talamustan her iki serebral hemisfere direkt olarak transfer edilmektedir. Alışlagelmiş bilgilerin aksine, tek taraflı ağrılı uyarı hem kontralateral hem de ipsilateral talamusu aktive eder.<sup>52-55</sup> Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında nöronların bilateral aktivasyonu gösterilmiştir.<sup>56</sup>

Ağrı olayında serebral korteksin görevi tam olarak anlaşılammıştır. Ağrıyla ilgili olayların kompleksliği ve beyin alanları arasındaki bağlantılara rağmen, nadiren özel beyin alanlarının birebir aktivasyonunun ağrı deneyimiyle ilişkisi vardır.<sup>57</sup> Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler; I. ve II. duyusal alanlar, frontal lob, 9 ve 12. alanlar, posterolateral bölgelerle beyinin çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan asosiyasyon lifleridir. Ağrı olayındaki karmaşık ilişkilerin kısmen kortikal mekanizmalarla ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir.

## Kortikal Ağrı Merkezi Var mı?

Ne yazık ki ağrı düşünüldüğünde belirli bir merkez yoktur. Ağrı yaşam için o kadar önemlidir ki, yaklaşık tüm beyin onunla ilgilidir. Ağrının; bilinç, emasyon ve davranışla ilgisi vardır. Aşağıdaki kortikal sahaların ağrılı uyaran sırasında PET (positron emission tomography) scan ile incelenmesinde aktivite saptanmıştır. Brodmann'ın doku klasifikasyonu parantez içindeki sahalar; <sup>57</sup> duyusal ve motor korteks alanları (1-4), premotor korteks (ağrının algılanması için) (6), pariyetal korteksin diğer parçaları (7, 37-40), frontal korteksin diğer parçaları (8-10, 43-47), cingulate korteks (24, 32), insula (14), oksipital korteks (19).

Ağrı; talamus, putamen, kaudate nükleus, hipotalamus, amigdala, periaquaduktal gri mater, hipokampus, kırmızı nükleus, pulvinar,

serebellumun vermisi gibi subkortikal yapılara da geçer.<sup>55</sup> Bunların hepsi Dennis Turk'un "ağrının merkezi temel olarak beyindedir" fikrini destekler. Ağrı kontrolünde bir başka merkez yoktur.<sup>58</sup>

## ANTİNOSESİPTİFİNİCİ SİSTEMLER

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar 3 gruba ayrılırlar (Şekil 1).

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan **enkefalinerjik nöronlar**dır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar **endorfin** taşımaktadır. Mezonsefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek **nükleus rafe magnus** ve **nükleus retikularis gigantocellularisteki** serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki **serotonin** nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da m. spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyel çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur.<sup>2,5,11</sup> Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar.<sup>2</sup>

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan **noradrenerjik** nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri **noradrenalin**dir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir.<sup>2,5</sup>

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle **spinal yerleşimli enkefalinerjik** nöronlar rol oynar. **Dinorfin** taşıyan nöronlar bu bölgede yoğunur.

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K<sup>+</sup> iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler GABA ve kısmen

de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA'nın medulla spinaldeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır.<sup>2</sup> Bunlar dışında **somatostatin** ve **bombesin** gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar.<sup>5</sup>

## Diğer Ağrı Düzenleyen İnci Yolaklar;

- Korteksten nükleus gracilis ve kuneatusa, retiküler formasyona, talamusa inenler,
- Periaquaduktal gri cevherden kalkan ve direkt olarak dorsal boynuzu, medullanın raphe çekirdeğini geçip ve ardından dorsal boynuzu geçenler,
- Lokus seruleus'tan kalkan ve spinal kordun dorsal boynuzuna geçenler.

Sonuçta çok karmaşık olan ağrı ve ağrı fiziyojisine güncel bilgiler ışığında yaklaşılmaya çalışıldı. Toplumun çok büyük bir kesimini ilgilendiren ağrı ile baş edebilmek için ağrı mekanizmalarının iyi bilinmesi gerekir. Son yıllarda epeyce yol alınmasına karşın, ağrı ve fiziopatolojisi konusunda bilinmeyenler bilinenlerden daha fazladır. Bu nedenle ağrı konusunda yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yücel A. Akut ağrı nörofiziolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık, 1997: 5-19.
2. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In: Clinical Anesthesiology, 2<sup>nd</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 1996: 274-316.
3. Merskey HM, Pain terms. *Pain* 1986; suppl. 3: 215-21.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 759-87.
5. Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofiziolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
6. Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 12-20.
7. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 19-99.
8. Bonica JJ. The Management of Pain, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1990.
9. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3<sup>th</sup> ed., Missouri: Mosby Inc., 2000: 117-45.
10. Aldemir T. Ağrı sendromları. Erdine S (ed). Ağrı, birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 714-63.
11. Merskey HM, Bogduk N, Classification of Chronic Pain, 2<sup>nd</sup> ed., Seattle: IASP Press, 1994: 211-8.
12. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54: 241-89.

13. Ness TJ and Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41: 167-234.
14. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994; 74: 95-138.
15. Dray A and Perkins MN. Bradykinin and inflammatory pain, trends. *Pharmacol Sci* 1993; 16: 99-104.
16. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. In: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL (eds). *Anesthesiology Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 235-50.
17. Schouenborg J, Sjolund B. First-order nociceptive synapses in rat are blocked by an amino acid antagonist. *Brain Res* 1986; 376: 394-8.
18. Sorkin L, McAdoo DJ. Amino acids and serotonin are released into the lumbar spinal cord of the anesthetized cat following intradermal capsaicin injections. *Brain Res* 1993; 607: 89-98.
19. Childs A, Evans R, Watkins J: The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 145: 81-6.
20. Salt T, Hilkl R. Pharmacological differentiation between responses of rat medullary dorsal horn neurons to noxious mechanical and noxious thermal cutaneous stimulation. *Brain Res* 1983; 262: 167-71.
21. Aanonsen L, Wilcox GL. Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 9-19.
22. Raigorodsky G, Urca G. Intrathecal N-methyl-D-aspartate (NMDA) activates both nociceptive and antinociceptive pathways. *Brain Res* 1987; 422: 158-62.
23. O'Brien C, Woolf C, Fitzgerald M, et al. Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 493-502.
24. Casey KL. Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes. Raven press, New York 1991.
25. Yaksh TL, Aimon LD. The Central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1989, 181-205.
26. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3<sup>rd</sup> ed. St Louis: Mosby Inc., 2000; 107-45.
27. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.
28. Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: IASP Press, 1994: 61-84.
29. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 20
30. Tedesco LS, Fuseler J, Grisham M, Wolf R, Roerig SC. Therapeutic administration of nitric oxide synthase inhibitors reverses hyperalgesia but not inflammation in a rat model of polyarthritis. *Pain* 2002; 95: 215-23.
31. Dray A. Neurogenic mechanisms and neuropeptides in chronic pain. *Prog Brain Res* 1996; 110: 85-94.
32. Alcaraz MJ, Guillen MI. The nitric oxide related therapeutic phenomenon: a challenging task. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 215-31.
33. Price DD. Psychological mechanisms of pain and analgesia. Seattle: IASP Press, 1999: 48-54.
34. Konietzny F, Perl E, Trevino D, Light A, Hensel H. Sensory experiences in man evoked intraneural electrical stimulation of intact cutaneous afferent fibers. *Exp Brain Res* 1981; 42: 219-22.
35. Valbo A. Sensations evoked from the glabrous skin of human hand by electrical stimulation of unitary mechanosensitive afferents. *Brain Res* 1981; 215: 359-63.
36. Christensen B, Perl E. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: Marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 1970; 33: 293-307.
37. Craig A, Kniffki KD. Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. *J Physiol* 1985; 365: 197-221.
38. Cervero F, Iggo A, Molony V. Supraspinal linkage of substantia gelatinosa neurones: Effect of descending impulses. *Brain Res* 1979; 136: 3512-355.
39. Gerber G, Randic M. Participation of excitatory amino acids receptors in the slow excitatory synaptic transmission in the rat spinal cord in vitro. *Neurosci Lett* 1989; 106: 220-8.
40. Urban L, Randic M. Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: Possible mediation by peptides. *Brain Res* 1984; 290: 336-41.
41. Price D, Mao J, Frenk H, Mayor DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextro-methorphan selectively reduces temporal summation of second pin in man. *Pain* 1994; 59: 165-74.
42. Minami T, Nishihara I, Uda R, Ito S, Hyodo M, Hayaishi O. Involvement of glutamate receptors in allodynia induced by prostaglandins E2 and F2 alpha injected into conscious mice. *Pain* 1994; 57: 225-31.
43. Aydin ON, Erenmemisoglu A. An antinociceptive effect of the intraperitoneal administration of central acting drugs in mice. *Ağrı* 2000; 12: 48-9.
44. Malmberg A, Yaksh T. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or SP receptors blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
45. Radhakrishnan V, Yashpal K, Hui-Chan C, Henry JL. Implication of nitric oxide synthase mechanism in the action of substance P: L-NAME blocks the thermal hyperalgesia induced by endogenous and exogenous substance P in the rat. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1920-5.
46. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996; 67: 291-305.
47. Hoheisel V, Koch K, Mense S. Functional reorganization in rat dorsal horn during experimental myositis. *Pain* 1994; 59: 111-8.
48. Mense S, Hoheisel V, Kaske A, Reinert A. Muscle pain: Basic mechanisms and clinical correlates. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z (eds): *Proceedings of the 8<sup>th</sup> World Congress in Pain Research and Management*, Philadelphia: IASP press, 1997; 479-96.
49. Melzac R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR (ed). *Skin senses*. New York: Springfield, IL., 1968: 423-35.
50. Boivie J. An anatomical reinvestigation of termination

- of the spinothalamic tract in the monkey. *J Comp. Neurol.* 1979; 186: 343-70.
51. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 21: 456-8 (Abstract).
  52. Coghill RC. Brain mechanisms supporting the pain experience: A distributed processing system. In: Max M (ed). *Pain 1999-An Upgrated Review (Refresher Course Syllabus)*. Seattle: IASP Press, 1999: 67-77.
  53. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol.* 1996; 76: 571-81.
  54. Coghill RC, Talbot JD, Meyer E, Gjedde A, Evans AC, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration in the human brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4095-108.
  55. Iadorola MJ, Berman KF, Zeffir TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, Bennet GJ. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with positron emission tomography. *Brain* 1998; 121: 931-47.
  56. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277: 968-71.
  57. Wall PD, The mechanisms by which tissue damage and pain are related. In Campbell JN (ed) *Pain 1996-An Updated Review*, Seattle: IASP Press, 1996: 123-6.
  58. Turk D, Rudy TE. IASP taxonomy of chronic pain syndromes, preliminary assessment of reliability. *Pain* 1987; 177: 177-89.

## **YAZIŖMAADRESİ**

*Yrd. Doç. Dr. Osman Nuri AYDIN*  
*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 09100*  
*Aydın*

*Tel : 0 256 2124078*

*Faks : 0 256 2120146*

*E-Posta : onaydin@superonline.com*

*Geliş tarihi : 15.10.2001*

*Kabul Tarihi : 08.04.2002*