

Ağrının Fیزیopatolojisi

Physiopathology of Pain

Işık AYDINLI

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ağrı Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Ağrı hissinin oluşumu için zararlı uyarının varlığında periferik ve santral sinir sisteminde bir seri elektriksel ve kimyasal süreçler yaşanmaktadır. Uyarının alınması ile başlayan aktivasyon ilk andan itibaren tüm süreçlerde moleküler, hücresel, genetik ve nörobiyolojik olarak değişimlere neden olmaktadır. Bu değişimler özellikle kronik ağrının oluşumunda önem kazanmaktadır. Sensoryal sistemin patolojik değişiminde immun sisteminin hem periferde hem de santralde (nöral immun hücreler ile spinal kord glia hücreleri; mikroglia ve astrositler) önemli pay sahibi olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca sinir sisteminde ağrı ile ilgili yapılar içinde beynin rolü giderek önem kazanmaktadır. Beyinde ağrı ile ilgili bölgelerin (nöromatriks) genetik olarak yapılandığı daha sonra somatosensoryal inputlarla, deneyimlerle, stres ve emosyonlarla şekillendiği, sonuç bilgi olan ağrının çok boyutlu olarak idrak edildiği, davranışsal ve homeostatik cevapların oluşturulduğu ve kişinin nöral imzasının ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B8-B13*

Anahtar Kelimeler: Ağrı, fiziopatoloji

Summary

For pain sensation, a squence of electrical and chemical process may occur in peripheral and central nervous system when noxious stimulus is present. Activation starting with noxious stimulus cause molecular, cellular, genetic and neurobiological changes as from the beginning. These changes are important especially in chronic pain. It is asserted that immune system both peripherally and centrally (with neural immune cells- spinal cord glia cells; microglia and astrocytes) play important role in pathological variation of sensorial system. In addition, the role of brain in the structure of nervous system related with pain is gradually getting more important. The brain structure related with pain (neuromatrix) are processed genetically after than formed with stres and emotions. Finally pain is percieved multidimensionally and constituted by behavioral and homeostatic response and so individual neural signature is formed. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(Suppl B):B8-B13*

Key Words: Pain, physiopathology

IASP tarafından 1979'da "vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi" olarak tanımlanan ağrı, duyu ve duygu kavramlarını bir arada içermektedir (1). Ağrı organizmada duyu olarak görme-işitme-koku almaya; duygu olarak açıklıksuzluğa analog sayılabilir (2,3). Zararlı uyarının varlığında organizmayı hasardan haberdar eden ağrı, oluştuğu ilk anda fiziolojiktir ve alarm görevi vardır. Yaşam için gerekli olan bu his, uyarın yoğunlaştığında veya uzun sürdüğünde patolojik karakter kazanmakta, öyle ki uyarın sonlandığında bile ağrı devam edebilmektedir. Bu tür ağrılar "kronik ağrı" olarak adlandırılabilir ve hiçbir görevleri yoktur.

Nörofizyolojideki son 20-30 yıl içindeki büyük gelişmelere rağmen, ağrı oluşumu halen gizemini kısmen korumaktadır. Olmayan organın ağrması, var olan vücut bölgesinin hiç hissedilmemesi, tamamen ağrısız olan çocuklar veya herhangi bir hasar olmaksızın ağrı oluşması (idyopatik ağrı), halen tam anlamıyla cevaplanmamış sorulardır.

Bugünkü bilgilerimize göre, zararlı uyarının varlığında ağrı hissinin oluşumu için periferik ve santral sinir sisteminde bir seri elektriksel ve kimyasal süreçler yaşanmaktadır (Şekil 1) (4). Bu süreçlerin oluşturduğu sonuç bilgi ağrı olarak idrak edilmektedir. Hasarlanmış bölgenin sensoryal nöronları hasarla aktive olmakta (transduksiyon), hasar bilgisi sensoryal sistemde (nosiseptif sistem) kortekse doğru duyusal olarak taşı-

nırken (transmisyon-ağrı bilgisinin iletimi) aynı zamanda inhibe edilmekte (modülasyon), bu bilgilerin sentezi ile oluşan sonuç bilgi kortekste değerlendirilip hoş olmayan bir duygu (ağrı) olarak idrak edilmekte (persepsiyon) ve hasar bölgesine projekte edilerek, kişi tarafından dile getirilmekte (ekspresyon) ve bir ağrı davranışı sergilenmektedir (5,6). Uyarının alınması ile başlayan aktivasyon ilk andan itibaren tüm süreçlerde moleküler, hücresel, genetik ve nörobiyolojik olarak değişimler neden olmaktadır. Bu değişimler özellikle kronik ağrının oluşumunda önem kazanmaktadır.

Nosiseptif Sistem

Nosiseptif sistem, ağrı bilgisini (zararlı uyarın) alan ve kortekse taşıyan sensoryal nöronlardan oluşur. Bu sistem periferden kortekse kadar uzanan, esas olarak birbirlerine zarar bilgisini sinapslarla ileten 3 ana sensoryal nöron grubunu kapsamaktadır (Şekil 1): Primer afferent sensoryal nöron (I. nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talamo-kortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu) (7).

Bir duyu sistemi olarak nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nosiseptif sistemin nöronlarının uyarılma eşiği diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eşiği dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eşiğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosiseptif nöronların hassasiyetini artırır.

Primer nosiseptif afferent lifler

Primer sensoryal nöronlar nosiseptif ve nosiseptif olmayan bilgiyi periferden spinal korda taşırlar. Primer sensoryal afferent liflerin perifer uçları (nosiseptör) deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas (çizgili ve düz), adventisya, plevra ve peritonda lokalizedir. Morfolojik olarak sensoryal nöronun periferik uçları, myelinsiz serbest uçlardır. Santral uçları spinal kord arka boynuzunda spinal nöronlar ile sinaps yapar. Sensoryal nöronların hücre gövdeleri spinal sinirin arka kök ganglionundadır (DRG) (8).

Sensoryal nöronlar klasik olarak zararlı ve zararlı olmayan uyarana hassas olmalarına, ileti hızlarına, kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilirler (5,8,9). Aβ lifleri; miyelinli, kalın, hızlı iletimli liflerdir. Normal olarak zararlı olmayan uyarıyı iletirler ve düşük eşikli mekanik uyarılara hassastırlar. Aδ lifleri; ince miyelinli, orta kalınlıkta ve orta ileti hızındadır-

lar, hem zararlı hem zararlı olmayan uyarıyı iletirler. Mekanik-termik uyarılara hassas olan bu lifler ani keskin ağrıdan sorumludurlar. C lifleri; miyelinsiz, ince, yavaş iletimli liflerdir. Zararlı uyarıları iletirler, hem mekanik-termik hem de kimyasal uyarıya hassastırlar (polimodal nosiseptörler) ve yanıcı ağrıdan sorumludurlar. Sessiz nosiseptörler; normalde aktif değildirler, uyarılmaları ancak belirgin doku hasarı yapacak güçte uyarı ile mümkündür ve sadece kimyasal uyarılara hassastırlar (10). Aδ ve C lifleri nosiseptif nöronlardır.

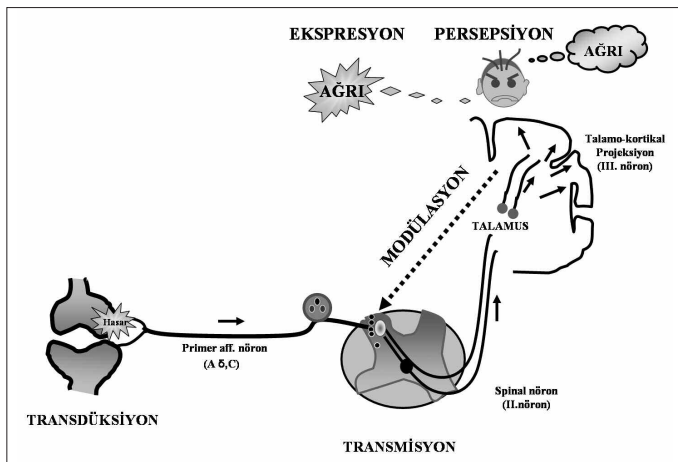
Son yıllarda primer nosiseptif C-afferent nöronlar (DRG hücreleri) hasar veya inflamasyondan sonra değişen nörokimyasal özelliklerine göre histokimyasal olarak sınıflanmaktadır (11). Bu yeni sınıflama peptid içeriklerine, oluşturdukları reseptörlere ve spinal kordda sonlanmalarına göre yapılmıştır. Bir kısım DRG nöronu (%45 oranında) trkA reseptörü (sinir büyüme faktörü reseptörü -NGF-) oluşturmakta, P maddesi, kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), beyin kökenli sinir faktörü (BDNF) gibi nöropeptidleri içermekte ve arka boynuzda nörokinin-1 (NK1) reseptörün (P-maddesi agonisti) bulunduğu bölge olan lamina I ve II'de sonlanmaktadır. Bir grup (%30 oranında) ise, IB4 bağlanma yeri, P2X3 purin reseptör, florür-dirençli asid fosfataz (FRAP) enzimi ve glial kökenli sinir faktörü (GDNF) için Retreseptörü oluşturmaktadır ve GDNF'e hassastır. Bu grubun bazıları somatostatin içermektedir. Spinal kordda sonlanmaları fosfokinaz gamma (PKC-γ)'nın oluşturduğu lamina II'dedir. Her iki grup nöron da kapsaisine hassas vaniloid (VR1) reseptörü oluşturur. Bu histokimyasal ayırımın, patolojik ağrı oluşumundaki rolü henüz tam olarak bilinmemekle beraber, yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Özellikle GDNF/IB4 nöronlarının kronik ağrıda önemli olduğu tahmin edilmektedir (11,12).

Spinal kord

Medulla spinalisin (MS) dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Sensoryal bilginin santral sinir sistemine (SSS) girdiği yer olması nedeni ile nosisepsiyonda ayrı bir öneme sahiptir.

Primer afferent nöronların santral uçları, ipsilateral olarak spinal korda arka kök yolu ile girer. Spinal korda girişte primer afferent nöronlar büyüklüklerine ve fonksiyonlarına bağlı olarak farklı yollar izlerler. Bir çoğu aynı segmentte hemen dorsal boynuz girer. Bir kısmı ise Y-şeklinde kaudal (kısa) ve kranial (uzun) olarak iki dala ayrılarak, birkaç segment boyunca Lissauer's trakt'ta yol aldıktan sonra dorsal boynuz girerler. A-delta lifleri 3-6 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuz girerken, C-lifleri sadece 2-3 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuz girerler (7).

Primer nosiseptif nöronlar Rexed tarafından spinal kordda tanımlanmış olan laminalarda sonlanırlar ve hücre gövdeleri bu laminalarda bulunan spinal nöronlar (projeksiyon nöronları) ile sinaps yaparlar. Aδ afferent nöronlar lamina I-II-V'de ve non-nosiseptif Aβ nöronlar lamina III-IV'de, C afferent nöronlar I-II'de sonlanırlar. Lamina I'de Aδ ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları (NS), lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı "wide dynamic range" projeksiyon nöronları (WDR) bulunmaktadır (5,9). Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif aktivitede depolarize olarak impulsu, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar. Nosiseptif impuls aynı zamanda spinal kord eksitatuvar internöronlar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyararak spinal refleks cevaba (sempatik refleks cevap-motor refleks cevap) yol açar (Şekil 2).



Şekil 1: Ağrı oluşum süreçleri

Spinal korddan beyine iletim

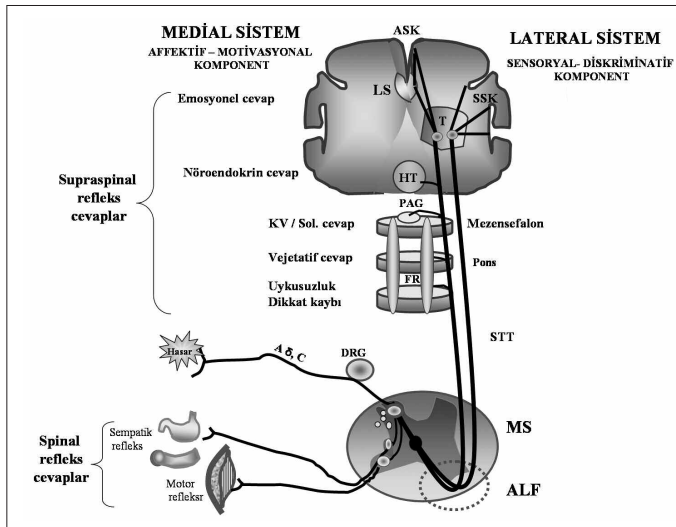
Hücre gövdeleri dorsal boynuz laminalarında olan projeksiyon nöronları nosiseptif impulsu beyine çıkan sistem ile ulaştırırlar. Çıkan sistem çoğunlukla WDR nöronlarından oluşur. Kapasiteyi yollar başta spinotalamik yol (STT) olmak üzere spinoretiküler yol (SRT), spinomezenterik yol (SMT), postspinal dorsal kolumn yol (PSDCT) ve propriospinal multisinaptik assenden sistemdir (PMAS) (5,7,13,14).

Projeksiyon nöronlarının çoğu STT içinde seyrederek STT nöronlarının aksonları spinal kordu çaprazlayarak karşı tarafa geçerler ve anterolateral fasikül (ALF) içinde talamusa kadar uzanırlar. STT'da nöronlar iki ana demet oluştururlar (Şekil 2) (7). Lateral seyreden neospinotalamik yol (NST-lateral sistem) ve medial seyreden paleospinotalamik yol (PST-medial sistem). STT'nin neospinotalamik kısmını oluşturan aksonların hücre gövdeleri yüzeysel dorsal boynuzda lokalizedir. Kalın liflerden oluşurlar ve hiç kesintisiz olarak lateral talamusa gelirler ve buradaki nukleuslarda sonlanırlar [ventral posterior lateral nukleus (VPL), ventral posterior inferior nukleus (VPI) ve ventromedial nukleus posterior bölümünde (VMpo)]. Paleospinotalamik aksonların hücre gövdeleri ise derin laminalardadır. İnce olan bu lifler başta formasyo retikularis (FR) olmak üzere periaquaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamusa projekte olarak talamusa ilerler ve medial talamustaki nukleuslarda sonlanırlar [medial dorsal nukleusun ventrokaudal bölümünde (MDvc), medial dorsal nukleusun posterior bölümünde (VMpo) ve sentrolateral nukleus (CL)]. STT'nin medial nöronları, projekte oldukları bölgeler nedeni ile nosiseptif supraspinal refleks cevaplarından (kardiovasküler, solunum, gastrointestinal sistem cevapları, metabolik cevap, dikkat kaybı ve uykusuzluk, midriazis) sorumludur. Lateral ve medial talamusta sonlanan STT nöronları, talamusta ağrı bilgisini somatosensoryal kortekse taşıyan III. grup nöronlar ile sinaps yaparlar. Talamusta da assenden impuls ile hipereksitasyon olup olmadığı bilinmemektedir (15).

SRT ve SMT'lerinin inen inhibe edici sistemin aktivasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir. DCPS ve PMAS visseral ağrıda önemlidir. Çıkan sistemin bu son iki yolu, diğerleri gibi anterior funikulus içinden yukarı çıkmazlar. Bu nedenle kordotomi sonrası kalan ağrının nedeni olarak gösterilirler (7).

Talamokortikal projeksiyon ve korteks

Son on yıla kadar korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi olduğu gösterilememiş olmasına rağmen, ağrı bilgisinin kortekste aktivasyona neden olduğu kabul edilmiştir. Bu görüş 1991 yılında



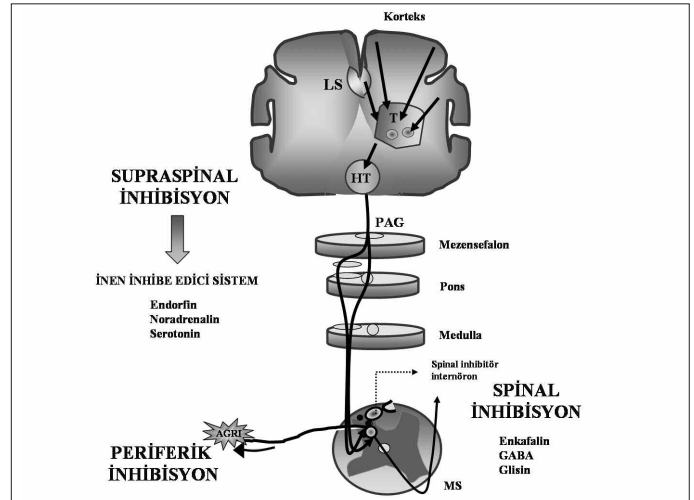
Şekil 2: Ağrı iletimi (Bonica 1991)

pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan çalışmalarda korteksin nosisepsiyon ile ilişkisinin açıkça ortaya konmasıyla doğrulanmıştır. Kortekste pek çok bölgenin, nosiseptif uyarı ile aktive olduğu saptanmıştır (15,16). Hatta akut ve kronik ağrının görüntülerinin farklı olduğu ileri sürülmüştür (17). Nosiseptif uyarının aktive ettiği bölgeler primer-sekonder korteks (S1,S2) anterior singulat korteks ve prefrontal kortekstir.

Lateral talamustan projekte olan nöronlar primer ve sekonder kortekste (S1 ve S2) (somatosensoryal korteks) sonlanırlar. NST nöronları ve sinaps yaptıkları S1 ve S2'de sonlanan III. nöron grubu beraberce lateral sistem olarak isimlendirilir. Bu sistem ağrının sensoryal-diskriminatif komponentinin (ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) oluşumunda pay sahibidir. Medial talamustan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme (LS) uğrayarak (emosyonel cevap) anterior singulat korteks (ASK) ve prefrontal kortekste sonlanırlar. PST nöronları ve sinaps yaptıkları anterior singulat kortekste ve prefrontal kortekste sonlanan III. grup nöronlar beraber medial sistem olarak isimlendirilir ve ağrının affektif-motivasyonel komponentinden sorumludur (Şekil 2) (18).

Inhibisyon Sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Nosiseptif olmayan liflerin (Aβ lifleri) aktivasyonunun arka boynuz nöronlarını inhibe etmesine dayanan "kapı kontrol teorisi"nin günümüzde artık sadece tarihi değeri vardır. Ancak ağrı oluşumunda inhibisyon kavramını geliştirdiği için kıymetini korumaktadır (3). Bugünkü bilgilerimize göre, inhibisyonu sağlayan özel bir sistem vardır (endojen analjezi sistemi) ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşim belirler (5). Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır. Kısaca, nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir (Şekil 3). Endojen analjezi sisteminin



Şekil 3: Endojen analjezi sistemi (Inhibisyon) (Fields 1989 ve Bonica 1991'den değiştirilerek)

bilinmesi, özellikle girişimsel ağrı tedavisinde farmakolojik yeni seçenekleri gündeme getirmiştir (19,20).

Inhibisyonda başta opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin FQ), inhibitör amino asitler (gamaaminobutirik asit-GABA, glisin) ve monoaminler (NA, 5-HT) olmak üzere purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynarlar (21,22).

Spinal (segmental) inhibisyon

Spinal kord dorsal boynuzunda presinaptik yerleşim gösteren inhibitör internöronlar ile gerçekleştirilir. Segmental inhibitör internöronların aktivasyonu primer afferent nöronun aktivasyonu ile başlar. Spinal inhibisyonda rol oynayan nörotansmitterler GABA, opioid peptidler ve glisindir. Spinal inhibitör internöronlar, presinaptik olarak spinal kord dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksitatuvar nörotansmitterlerin sinaptik aralığa salınımlarını sınırlarlar (5).

Supraspinal inhibisyon:

Bu sistemin orta beyinde iki ana kaynak bölgesi vardır (23,24): PAG ve lokus seruleus (LC). PAG hem rostral yapıardan inhibe edici impulsları alır, hem de spinal kord arka boynuzuna inen inhibe edici impulslar gönderir. PAG'nin rostral yapılardan aldığı impulslar limbik sistemden, talamustan, hipotalamustan, bilinç oluştuğu frontal ve insular korteksten kaynaklanmaktadır ve bu gelen impulslar beta endorfinerjiktir (Kortikal inhibisyon). PAG'dan spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magnusa (NRM) uğrayarak arka boynuzda inerler ve lamina I, II ve V'de sonlanırlar. PAG'ın ventrolateral bölümünden kaynaklanan nöronlar opioid sistem ile, dorsal bölümünden kaynaklananlar ise nonopioid sistem ile ilişkilidir. Lokus seruleus kökenli nöronlar noradrenerjiktirler, medulladan nukleus retikülaris giganto sellularisden (NRGS) geçerek spinal korda iner. İnen inhibe edici sistemin nöronları (PAG ve LC) dorsalateral funikulus içinde arka boynuzda inerler ve nörotansmitterleri NA, 5-HT ve opioid peptidlerdir.

Periferik inhibisyon:

İmmun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşmektedir (25,26). İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri (PIC) açığa çıkaran immün hücreler, geç dönemde analjezik mediatörler üretirek analjeziye katkıda bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler (AIC) ve somatostatindir. Somatostatatin hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. AIC'ler (IL-4, IL-10, IL-3) PIC'lerin üretimlerini ve salınımlarını inhibe ederek siklo-oksijenaz (COX) ürünlerinin, sempatik aminlerin, lökotrien B4'ün (LB4) azalmasını sağlayarak inflamasyonu sınırlarlar ve periferik analjezi oluşumuna katkıda bulunurlar. Opioid peptidler periferde inflamatuvar dokudaki immün hücrelerde sentez edilir ve kortikotropin salınan hormon (CRH) ve interlökin-1'in (IL-1) tetiklemesi ile açığa çıkarılır (santral sinir sisteminde -hipofizde- olduğu gibi). Salınan opioid peptidler, primer sensoryal afferent nöronda mevcut olan veya sayısı artan veya aktifleşen opioid reseptörlere bağlanırlar ve intrasellüler bazı mekanizmaları aktive ederek periferik opioid analjeziyi sağlarlar. Spinal opioid analjezik mekanizmada olduğu gibi periferde de voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler (27,28).

Nosiseptif Sistemin Hassaslaşması

Periferik hassaslaşma

Doku hasarı ile beraber hem dokuda inflamatuvar mediatörler açığa çıkmakta, hem de hasarlı dokuyu innerve eden sensoryal DRG nöronlarında kimyasal değişimler olmaktadır. Bu iki yönlü değişim birbirleri ile örtüşerek ve hatta birbirlerini tetik-

leyerek nosiseptörün depolarizasyonuna ve hassaslaşmasına neden olur (trandüksiyon).

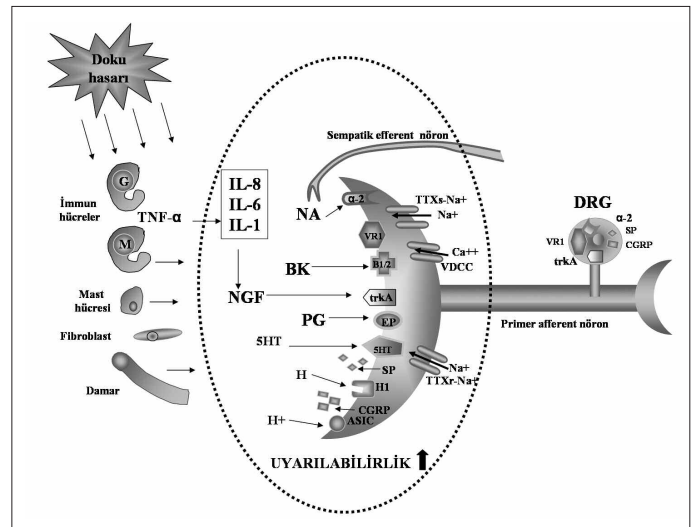
Doku hasarını takiben plazmadan koagülasyon zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan bradikinin (BK), ATP, adenosin, H⁺, K⁺, NO, trombositlerden açığa çıkan 5-HT, mast hücrelerinden açığa çıkan histamin, arakidonik asit zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan PG ve lökotrienler, immün hücrelerden açığa çıkan PIC'ler (TNF-alfa, IL-6, IL-8), fibroblast ve Schwann hücrelerinden açığa çıkan sinir büyüme faktörü (NGF), dokunun inflamatuvar mediatörleridir (26). İnflamatuvar mediatörler nosiseptörü özel membran reseptörlerine bağlanarak direkt olarak veya yol açtıkları değişimler ile indirekt olarak uyarırlar. Diğer taraftan afferent lif, DRG'de sentez ettiği P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi nörojenik ödeme neden olan vazoaktif nöropeptidleri açığa çıkarır. DRG'de ayrıca dokudan açığa çıkan mediatörleri karşılamak üzere reseptörler ve iyon kanalları oluşturulur. Bunlar NGF'e affinitesi olan tirozinkinaz A reseptörü (Trk A), ligand geçişli iyon kanalları [VR1, P2X (ATP reseptörü), asite duyarlı iyon kanalı (ASIC)] ve voltaja bağlı iyon kanallarıdır [tetradotoksine (TTX)-dirençli Na⁺ kanalları -sensoryal nöron spesifik (SNS) ve nöronal Na⁺ kanal (NaN)-, voltaja bağlı Ca²⁺ kanalları (VDCCs)] (Şekil 4) (22).

Dokunun inflamatuvar mediatörleri ve nosiseptörden açığa çıkan peptidler ile nosiseptör membranında açılan iyon kanalları ve oluşan reseptörlerin birbirleri ile etkileşimleri nosiseptörün uyarılabilirliğinin artmasına ve nosiseptör membranında depolarizasyonun patolojik ölçüde olmasına neden olur.

Santral hassaslaşma

Sinapta iletiyi sağlayan nörotansmitterler eksitatuvar amino asitler (EAA) olarak glutamat ve aspartat, nöropeptid olarak P maddesi, nörokinin A ve CGRP'dir (Şekil 5). Bu nörotansmitterler DRG'de sentez edilir ve primer afferent nosiseptörlerin santral uçlarının presinaptik veziküllerinde depolanır. Nosiseptif aktivasyonda sinapsa salınırlar (29).

Hızlı ve kısa eksitasyona yol açan glutamat, postsinaptik olarak iki tip reseptör üzerinden etki gösterir. Membran iyon kanalları ile ilişkide olan iyonotropik reseptörler ve G protein üzerinden ikincil habercilerle bağlantılı olan metabotropik reseptörler. İyonotropik reseptörler 3 tiptir: N-metil-D-aspartat (NMDA), AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-methyl-4-izoxazolepropionik asit) ve kainat. P maddesi ve nörokinin A yavaş ve uzun eksitasyona neden olurlar. P maddesi NK1 reseptörü, nörokinin A ise NK2 reseptörü üzerinden etki gösterirler. Fizyolojik ko-



Şekil 4: Periferik hassaslaşma

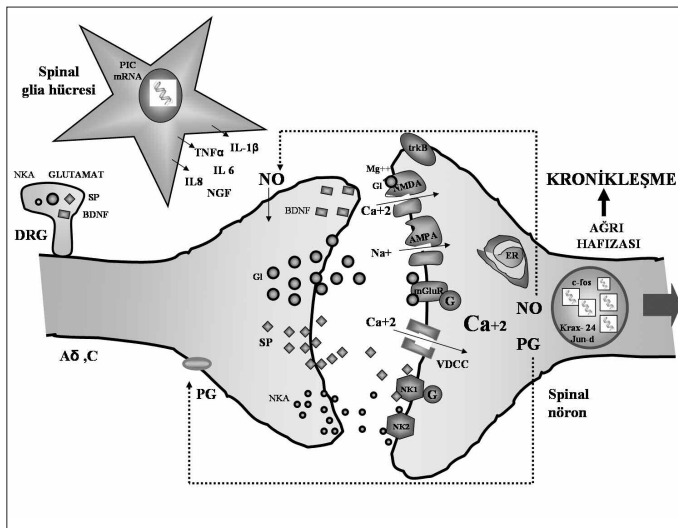
şullarda (kısa süreli akut uyarıda) AMPA reseptörleri aktive olur ve post sinaptik membranda depolarizasyon başlar (Na⁺ spinal nörona girer). Normal şartlarda NMDA reseptörleri Mg²⁺ ile kapalıdır. Uyarı devam ettiğinde P maddesi de salınır, NK1'e bağlanır ve Na⁺ içeri girer. P maddesinin katılımı ile membran potansiyeli belli bir düzeye ulaşır. Ancak belli bir düzeye erişmiş membran potansiyeli, NMDA reseptörünün Mg²⁺ bloğunu kaldırabilir. Bu düzeye erişmemiş depolarizasyonda glutamat NMDA'a bağlansa bile kanal açılmaz (22,29).

Uzayan periferik impuls, NMDA reseptörünün açılma koşullarını sağlar (nöroplastisite). Ca²⁺ hücre içine girer. İntrasellüler Ca²⁺ hem endoplasmik retikulumdan Ca²⁺'un salınımına hem de membranda VDCC'ların açılmasına neden olur. Sonuç, intrasellüler Ca²⁺'un daha da artışı ve depolarizasyonun çok güçlü olmasıdır (Wind-up fenomeni)(hipereksitasyon). İntrasellüler Ca²⁺'un artışı PG ve NO gibi ikincil habercileri aktive eder. Tüm bu reaksiyonlar spinal nöron nükleusunda gen translokasyonuna ve ekspresyonuna yol açar. Ağrı genleri (c-jun,c-fos, krox 24) ve dolayısı ile "ağrı hafızası" oluşur (kalıcı nöroplastisite=kronik ağrı) (30) (Şekil 5).

İmmun sistem - sensoryal sistem etkileşimi

Son yıllarda immün sistemin patolojik ağrıyı oluşturmada önemli pay sahibi olduğu ileri sürülmektedir (31,32). Bu görüşe göre patolojik ağrı oluşumunda, nöral immün hücreler (spinal kord glia hücreleri; mikrogliya ve astrositler) baş rolü üstlenmişlerdir.

Anatomik olarak glia hücreleri spinal kordda nosiseptif sistemin birinci sinapsında etki sağlayabilecek kadar yakın konumlanmıştır. Glia hücrelerinin subkutan inflamasyonda, nöropatide ve spinal immün reaksiyonda aktive oldukları gösterilmiştir (31). Aktif glialar nöroaktif maddelerin (PIC'ler, NGF, NO, ATP, PG, EAA'ler) salınmasına veya geri alınmalarının inhibisyonuna neden olarak spinal nöronda depolarizasyonun çok şiddetli olmasına yol açmaktadır (Şekil 5) (33). Glial aktivasyonun yaygınlığı oranında spinal kord sensoryal nöronlarında eksitasyon olmakta ve eksite olan spinal nöronların sorumlu olduğu hasarlanmış bölgede hiperaleji ve allodini oluşmaktadır. Glial aktivasyonun komşu gliaları da aktive etmesi ile kısa süre içinde eksitasyon tüm spinal kord segmentine yayılabilmektedir. İleri sürülen bu mekanizma ile atipik yüz ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromlarında görülen anatomik olmayan ağrı lokalizasyonlarının gizemi aralanmaktadır (34).



Şekil 5: Spinal nöronda hipereksitasyon

Spinal glia hücrelerinin nasıl aktive oldukları henüz tam aydınlatılamamıştır. Şimdilik bilinen beyinde nükleus traktus soliteriusun öncelikle aktive olduğu ve buradan bilginin medulla spinalise inen bir yol ile ulaşarak spinal glia hücrelerini aktive ettiği (31). Bu yeni olarak öne sürülen eksitatuvar inen yol, bugüne kadar bildiğimiz eksitatuvar çıkan sensoryal sistemin patolojik olarak uyarılmasına neden olmaktadır. Fizyolojik ağrıda glial aktivasyon olmamaktadır (35).

Kısaca, gliaların aktifleşmesi ve glialardan salınan sitokinler, ağrı bilgisini spinal düzeyde arttırmakta ve patolojik ağrının oluşumunda pay sahibi olmaktadır. Bir başka deyişle spinal sensoryal nöron, sadece primer sensoryal nörondan aldığı impulslar ile patolojik ağrıyı oluşturmamaktadır. Spinal sensoryal nöronun hipereksite olması, hiperaleji ve allodininin meydana gelmesi, immün sistem tarafından regüle edilmektedir. Bu görüşe göre; immün sistem-sensoryal sistem etkileşimi o denli birbirine bağlıdır ki, ağrının kişiye özgü olması, aynı lezyonla farklı kişilerde farklı boyutta ağrı oluşması sitokin üretimindeki genetik farklılığa bağlıdır (36).

İmmün sistemin SSS'de aktivasyonu sadece spinal korda sınırlı olmadığı, beyinde de etkin olduğu ileri sürülmektedir. Hipokampus ve hipotalamusun paraventricüler nükleusuna giden PIC'ler (IL-1) ruh ve biliş disfonksiyonuna sebep olmaktadır (37). Bu özellikle kronik ağrılı hastalarda sıklıkla gördüğümüz ruh ve biliş disfonksiyonuna açıklık getirmesi bakımından önem taşımaktadır (38).

Ağrı oluşum teorisinde devrim

İlk defa 1664 yılında Descartes tarafından ağrıya özel bir sistemin varlığı tanımlanmış ve çok yakın zamana kadar da bu klasik görüş doğrultusunda zararlı uyarının doğrudan sensoryal nöronu uyarak ağrı oluşumuna sebep olduğu yönünde araştırmalar sürdürülmüştür (39). Bu yönde yapılan çalışmalar ile yukarıda anlatılan bilgiler elde edilmiştir. Ancak duygusal boyutu ile oldukça karmaşık olan ağrının oluşumunun aydınlatılabilmesi amacı ile yapılan çalışmalar son 10 yılda bambaşka bir boyut kazanmıştır.

"Kapı kontrol teorisini" ortaya koyan Melzack tarafından 90'lı yıllarda, ağrı oluşumunda beyin çok önemli rolünün olduğu ve bu güne kadar bildiklerimizin, ağrı oluşumunun sadece bir kısmını oluşturduğu ileri sürülmektedir (40).

Melzack'a göre: beyin, sensoryal girdileri saptamak ve analiz etmekten çok daha fazlasını yapmaktadır. Kordotomi ile dahi giderilemeyen fantom ağrısı veya tam aksi olarak posterior pariyetal kortekste kitlesi olanların vücudlarını yarisında ağrı hissetmemeleri beyinin ağrı oluşumundaki önemini sergileyen örneklerdir. Vücudumuzu hissetmek için bir vücuda veya ağrıyı hissetmek için fiziksel hasara ihtiyacımız yoktur. Beyin dış uyarılar olmasa bile, kavramsal olarak ağrıyı oluşturabilmektedir. Kısaca ağrı beyinde oluşmaktadır. Beyinde ağrı ile ilgili yapılar (somatosensoryal projeksiyon bölgeleri, anterior singulat korteks, limbik sistem, prefrontal ve posterior pariyetal korteks, insula, hipotalamus, orta beyinde periaquoduktal gri bölge ve talamus) vardır ve nöromatriks adı verilen bu yapılar birbirleri ile yakın sinaptik ilişki içindedirler. Vücudun idrakını ve ağrı hissedilmesini sağlayan nöronlardan oluşan bu yapılar network gibi işlemektedirler. Nöromatriks beyinde önceden genetik olarak yapılanmıştır. Bu genetik yapı, daha sonra somatosensoryal inputlarla, deneyimlerle, stres ve emosyonlarla şekillenmekte, sonuç bilgi, ağrının çok boyutlu olarak idrak edildiği, davranışsal ve homeostatik (kortizol, NA, endorfin, immün sistem) cevapların oluşturulduğu beyin diğer bölgelerine projekte edilmektedir. Böylelikle kişinin nöral imzası ortaya çıkmaktadır. Bilgi en son olarak da MS'e ulaşmaktadır (41,42).

Sonuç

İmmunoloji ve ağrı oluşumu konusundaki bu yeni gelişmeler bilimde "devrim" olarak nitelenmiş ve sensoryal sistemin kendi içinde kapalı bir sistem olmadığı, son birkaç yıla kadar bildiğimiz aksine açık biyolojik bir sistem olduğu vurgulanmıştır (42). Fizyopatolojideki yeni gelişmeler tedavide yeni hedefleri ve yeni umutları işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Merskey H, Bugduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Heavner JE, Wills WD. Pain Pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP, editor. Pain medicine. 2nd ed. St. Luis: Mosby, 2003. p. 10-15.
3. Treede RD. Physiologische Grundlagen der Schmerzentscheidung und Schmerztherapie. In: Zenz M, Jurna I, editors. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. p. 39-63.
4. Fields HL. Pain. New York: McGraw-Hill Information Services Company Health Professions Division. 1989. p. 1-11.
5. Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, editors. Acute pain. London: Arnold; 2003. p. 3-16.
6. Bruera E. Assessment of cancer pain. In: Giamberardino MA, editor. Pain 2002-An updated review. Seattle: IASP Press; 2002. p. 15-7.
7. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser JD, editor. Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 75-152.
8. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser JD, editor. Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 26-72.
9. Matthews EA, Dickenson AH. Pain pathophysiology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. Pain medicine manual. 2nd ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 11-9.
10. Xu GY, Huang LY, Zhao ZQ. Activation of silent mechanoreceptive cat C and A sensory neurons and their substance P expression following peripheral inflammation. J Physiol 2000;528:339-48.
11. Snider WD, McMahon SB. Tracking pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 1998;20:629-32.
12. Hunt SP, Mantyh PW. Understanding the Neurobiology of chronic pain: molecular and cellular biology. In: Giamberardino MA, editor. Pain 2002-An updated review. Seattle: IASP Press; 2002. p. 237-47.
13. Craig AD. Functional anatomy of supraspinal pain processing with reference to the central pain syndrome. In: Max M, editor. Pain 1999-An updated review. Seattle: IASP Press; 1999. p. 87-96.
14. Basbaum A, Bushnell MC. Pain: Basic mechanisms. In: Giamberardino MA, editor. Pain. 2002-An updated review. Seattle: IASP Press; 2002. p. 3-7.
15. Treede RD. The cortical representation of pain. Pain 1999;79:105-11.
16. Petrovic P, Ingvar M. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. Pain 1999;83:459-70.
17. Borsook D, Becerra L. Neuroimaging of pain. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 149-59.
18. Treede RD. Pain and the somatosensory cortex. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 87-99.
19. Aydın I, Pekel AF, Dikmen Y, Sun S. Kronik ağrı tedavisinde perinöral morfin. Ağrı 1991;3(1):14.
20. Aydın I. Kronik ağrı ve immün sistem. TARK 2003;31(Ek sayı 3):25-33.
21. Hudspeth M, Munglani R. Sites of analgesic action. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 9-28.
22. Matthews EA, Dickenson AH. Pain Pharmacology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. Pain medicine manual. 2nd ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 21-8.
23. Düring MV, Fricke B. Anatomische Grundlagen der Schmerzentscheidung. In: Zenz M, Jurna I, editors. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. p. 25.
24. Aida S, Shimoji K. Descending pathways in spinal cord stimulation and pain control. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 101-17.
25. Rittner HL, Brack A, Machelska H. Opioid peptide expressing leukocytes-identification, recruitment and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. Anesthesiology 2001;95:500-8.
26. Rittner HL, Brack A, Stein C. Schmerz und Immunsystem: Freund oder Feind? Der Anaesthesist 2002;51:351-8.
27. Machelska H, Stein C. Pain control by immune-derived opioids. Clin and Exp Pharm Physiol 2000;27:533-6.
28. Machelska H, Stein C. Immune mechanisms in pain control. Anesth Analg 2002;95:1002-8.
29. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 4th ed. Edinburg: Churchill Livingstone 1999. p. 165-181.
30. Tölle TR, Berthele A. Das Schmerzgedächtnis. In: Zenz M, Jurna I, editors. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. p. 89-107.
31. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: Implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Ann Rev Psychol 2000;51:29-57.
32. Colburn RW, Munglani R. Central and peripheral components of neuropathic pain. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 45-70.
33. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. Pain 2001;93:201-5.
34. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Immune and glial involvement in psychological and pathological exaggerated pain states. In: Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceeding of the 10th World congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2003. p. 369-85.
35. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: Physiological and pathological consequences. Brain Beh Immun 2005;19:104-11.
36. Sommer C. Zytokine bei neuropathischen Schmerzen. Der Anaesthesist 2001;50:416-26.
37. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain and cognition. Brain Beh Immun 2003;17:69-85.
38. Aydın I, Keskinbora K. Ağrı patolojisinde yeni yaklaşım: immün sistem-sensoryal sistem etkileşimi. Ağrı 2004;16(2):7-16.
39. Bonica JJ, Loeser JD. History of pain concepts and therapies. In: Loeser JD, editor. Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 3-16.
40. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-9.
41. Melzack R. Pain: past, present and future. Can J Exp Psycho 1993;47(4):615-29.
42. Melzack R. Introduction: the pain revolution. In: Melzack R, Wall PD, editors. Handbook of pain management. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003. p. 1-9.