

AĞRININ FİZYOLOJİ VE İLETİCİLERİ

Dr.Yavuz DİZDAR*

Ağrı organizmaya zarar veren ve dokuları zedeleyen etkenler sonucu oluşan bir duyumsamadır. Organizma için hoş olmayan bir duygu yaratmakla birlikte, ağrı gerçekte organizmanın zararlı durumdan bir an önce haberdar olmasını ve uzaklaşmasını sağlaması açısından önemli bir savunma mekanizmasıdır.

Araştırmalar ağrının organizma için sadece basit bir duyumsama olmadığını, oluşumuyla birlikte pek çok nöro- fizyolojik ve davranışsal komponentleri de etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle ağrı oluşumu ve duyumsaması diğer duyuşsal öğelerden daha karmaşıktır. Örneğin çabuk ortaya çıkıp kaybolan ağrılar (akut ağrılar) ile uzun zaman süren (kronik ağrılar) ağrılar arasında gerek oluşum mekanizmaları gerekse tedavi ilkeleri açısından temelden farklar vardır. Akut ağrılar otonom sinir sistemine etki ederek organizmada yanısıra akut bir stres cevabı oluştururlarken kronik ağrılar, uyku bozukluğu, iştahsızlık, sosyal davranışlarda gerileme gibi psikolojik komponentlerinin fazlalığı ile karakterizedirler. Yine akut ağrılar bilinçli bir tedaviye kolay cevap verirken kronik ağrılarının tedavi edilebilirlik şansı daha düşüktür ve çoğu kez medikal tedaviye ek psikolojik yaklaşımları da gerektirirler.

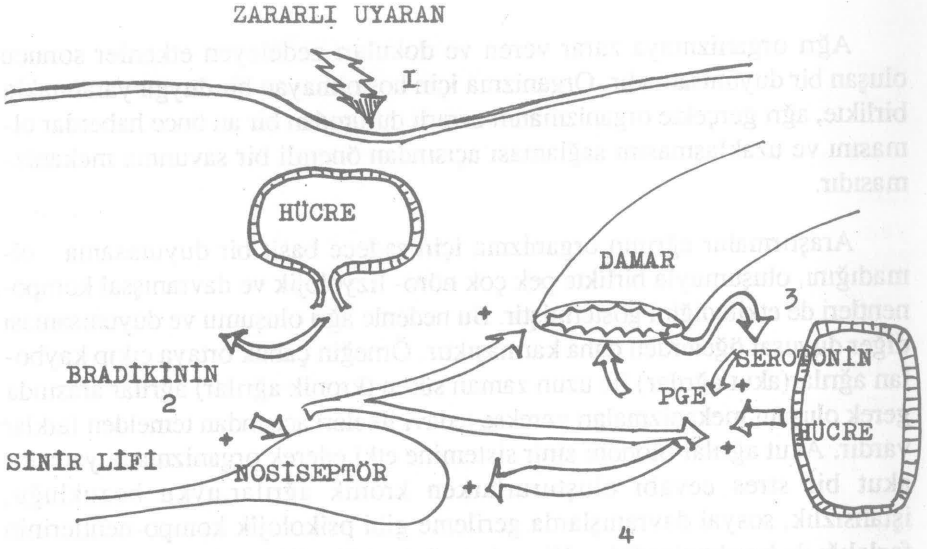
Ağrının oluşumu ve merkezi sinir sistemine iletilerek bilinç düzeyine erişmesi, tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ağrı uyarısının oluşmasında ilk

* İstanbul Üniversitesi İst.Tıp Fak.Farmakoloji A.B.D.

basamak ağrının algılanmasıyla ilgili bir takım reseptörlerin (nosiseptörler) ağrı uyarıcı maddelerle (aljojenik maddeler) uyanılmasıdır. (Şekil I)

Nosiseptörler bazı bölgelerde daha yoğun olmak üzere bütün organizmada yaygın bulunurlar. Mekanik veya termal uyanılara karşı hassas iki alt grupları olduğu bilinmektedir.

Günümüzde ağrının oluşmasından sorumlu pek çok molekül ortaya çıkarıldıysa da özellikle dört maddenin rolü üzerinde durulmaktadır. Bunlar histamin, serotonin, kininler ve prostaglandinlerdir. Histamin ve serotonin bütün dokularda yaygın olarak bulunur. Bu maddelerin serbest kalışı damarlarda genişleme, ağrı ve inflamasyona neden olur. Kininler ve bradikinin ise çok güçlü ağrı uyarıcı maddelerdir. Ağrı ve inflamasyon oluşumuna katılan diğer grup prostaglandinler ise direkt etkili olmaktan çok histamin, serotonin ve kininlerin salıverilmelerini ve etkilerini artırarak işlev görürler.



Şekil I : Zararlı uyarının nosiseptörü uyarma mekanizması

1-Zararlı uyarı doku hücre zarı permeabilitesini bozar ve kininler ve bradikinin oluşumuna yol açar.

2-Bradikinin çevredeki damarlarda vasodilatasyon ve nosiseptörlerde ağrı uyarı başlatır.

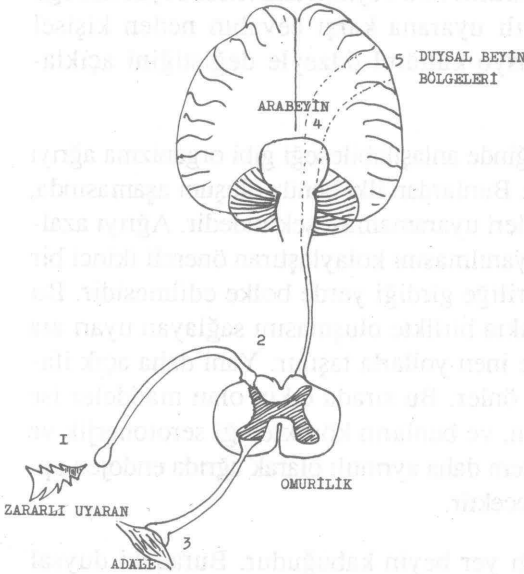
3-Çevre dokulardan histamin ve serotonin salgısı olur. Yanısıra bradikinin etkisiyle prostaglandinler sentezlenir.

4-Salınan maddeler birbirlerinin etkilerini potensiyalize ederler.

5- Algojenik maddeler dokudaki enzimlerle yıkılırlar ve ağrı olayı sonlanır.

Bu maddelerin saliverilmesiyle oluşan kimyasal değişiklikler no-sisptörlerde

uyarılma meydana getirirler. Oluşan impuls merkezi sinir sistemine aktarılmak üzere sinir liflerine iletilir. Ancak oluşan bütün uyarılar sinirlerde taşınabilir bir sinyal oluşturmaz. Uyarının taşınabilir bir sinyal oluşturması için belli bir yoğunluğa ulaşması gereklidir. Buna sumasyon adı verilir. Aksi takdirde ağrı oluşturan impuls algılanamaz.(Şekil II)



Uyarının olduğu bölgeden merkezi sinir sistemine taşınmasındaki görevli sinir lifleri başlıca iki çeşittir. A- Delta grubu olarak adlandırılan lifler uyarıyı hızlı (15 m/sn) iletirler. Bu ileti tipi esas olarak donuk yanıcı veya diffüz ağrı iletiminden sorumludur ve lokalizasyonu güçtür. Bundan ötürü yanma sırasında organizma ağrı uyarısını daha geç algılar.

ŞEKİL II: Ağrının merkezi sinir sistemine iletimi

1-Nosiseptörler ağrı oluşturan etkenlerle uyarılır.

2-Eşik değeri geçen uyarılar omuriliğe taşınır.

3-Zarar veren durumdan kurtulmak için ilk refleksler uyarılır.

4- Uyarı omurilikten beyi-

ne taşımır ve ara beyinde bir takım güdüsel ve biyokimyasal mekanizmalar aktiflenir.

5- Buradan kalkan lifler beyin kabuğuna varıp bilinç düzeyine ulaşır.

Yukarıda adı geçen lifler uyarıyı önce omuriliğe iletirler. Omuriliğe giren lifler önce buradaki bazı hücrelerle bağlantılar yaparlar. Ardından beyine ulaşacak olan bir sonraki sinir başlangıcında sonlanırlar. Bu bağlantıda ara geçirici maddenin P-maddesi adı verilen bir molekül olduğu sanılmaktadır.

Sinir liflerinin omuriliğe ulaştıktan sonra yaptıkları ilk bağlantıların amacı ise bazı refleks mekanizmalarının aktiflenmesidir. Bu refleksler fleksör ve sempatik refleks çarklarıdır. Aktive edilmeleriyle birlikte organizma ağırlı uyarandan kurtulmak için gerekli kaçma-korunma reflekslerini yapar.

Yukarıda değinildiği gibi omurilikte uyarı ikinci bir sinir lifi grubuna aktarılır. Bu lifler uyarıyı beyine dek iletirler. Ancak tıpkı omurilikte olduğu üzere, bilinç düzeyine varmadan önce lifler ara beyinden bazı bölgelere uğrarlar. Bunun organizma açısından önemi büyüktür. Zira ara beyin gerek güdüsel gerek biyokimyasal bir takım cevapların oluşmasında çok önemli görevlere sahiptir. Öte yandan ara beyin uyanıklık merkezini de aktive ederek organizmanın hızla bilinç düzeyini artırır. Ara beyinin aktivitesi beyin kabuğu tarafından etkilenir. Bu olgu ağırlı uyarana karşı cevabın neden kişisel farklılıklar gösterdiğini, neden sosyo-kültürel düzeyle değiştiğini açıklamaktadır.

Ağrı iletisinin bütünü gözetildiğinde anlaşılabilceği gibi organizma ağrıyı belli basamaklarda baskılamaktadır. Bunlardan ilki henüz oluşum aşamasında, bütün ağrı uyaranlarının nosiseptörleri uyaramaması şeklindedir. Ağrıyı azaltan veya diğeri bir bakış açısıyla dayanılmasını kolaylaştıran önemli ikinci bir mekanizmada ağrı uyarısının omuriliğe girdiği yerde bolke edilmesidir. Bu bolokaj yer olarak omurilikte olmakta birlikte oluşmasını sağlayan uyarı ara beyinden kaynaklanır ve omuriliğe inen yollarla taşınır. Yani daha açık ifadeyle beyin ağrının algılanmasını önler. Bu sırada etkin olan maddeler ise sırasıyla enkefalinler, beta-endorfin, ve bunların körüklediği serotonerjik ve noradrenerjik inisi yollardır. Bu sistem daha ayrıntılı olarak ağrıda endojen opioidlerin rolü başlığı altında incelenecektir.

Ağrı uyarısının en son vardığı yer beyin kabuğudur. Buradaki duysal merkez ağrıyı bilinçli olarak algılayarak organizmanın bilinçli karşı koyma sürecini başlatır.

Özetle, anlaşılabilceği gibi ağrı oluşumu, iletimi, algılanması ve savunma

mekanizmaları açısından kompleks bir duydur. Bundan ötürü tedavisi de karmaşık sorunları beraberinde getirmektedir. Başarılı bir tedavi ancak nedenlerin ve mekanizmaların anlaşılmasıyla mümkün olacaktır.

AGRI VE AGRIYA

OPİOİDLERİN ROLÜ

Devlet Ünlüsü

Özellikle kronik ağrıların tedavisinde önemli bir rol oynayan ve morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar bu grupta bazı farmakolojik etkilere işaret etmektedir. Örneğin, morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte kronik ağrıların tedavisinde morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar bu grupta bazı farmakolojik etkilere işaret etmektedir. Örneğin, morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte kronik ağrıların tedavisinde morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar bu grupta bazı farmakolojik etkilere işaret etmektedir.

Kaynağı ve oluşum mekanizması hakkında bilgi vermek için önce ağrı ile ilgili olarak yapılan çalışmaları kısaca gözden geçirelim. Örneğin, morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte kronik ağrıların tedavisinde morfin benzeri opioid analjeziklerin (ajyon) kullanımının yaygınlaşmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar bu grupta bazı farmakolojik etkilere işaret etmektedir.

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye