

AĞRI

Dr. Mustafa ALTINBAŞ*

"Ağrıyı çeken bilir" dersek, yanlış söylemiş olmayız. Zira ilmin bu kadar ilerlemiş olmasına rağmen, ağrıyı hâlâ ölçemiyoruz. Son yıllarda ağrı üzerine araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. 1975'de Zürih'te IASP'nin Alman dili seksiyonu kuruldu. Bu kuruluş ağrı üzerine çeşitli laboratuvar araştırmaları gerçekleştirip ilgilenenlere yardımcı oluyor. Derneğin başkanı Alman Prof. Dr. M.Zimmermann ve ekibi Heidelberg'de ağrıyı analiz edip daha iyi anlaşılır hale getirmek için bazı çalışmalar gerçekleştirdiler. Ağrıyı patogenezinin göre 5 gruba ayırıp incelediler: 1. Nosiseptör ağrı, 2. Nöropatik ağrı, 3. Deafferent ağrı, 4. Reaktif ağrı ve 5. Psikosomatik ağrı.

Araştırmalara göre ağrı uyarısı alan reseptörler her organda bulunur (nosiseptör). Bu reseptörleri aşırın başında C.S. Sherington açıkladı ve 1969'da P.Bessau ile E.R. Perl gösterdi. Bu reseptörler vücudun periferinde meydana gelen tahripleri merkeze haber veren serbest sinir uçlarıdır. Bunlar sensoriyel sinir liflerinin dallanması sonucu oluşur. Kuvvetli fiziksel ve potansiyel olarak zarar verebilecek uyarıları alır (içi boş organların genişlemesi, ısı etkisi gibi). Bu uyarılar afferent (getirici) sinir lifleri tarafından SSS'ne iletilir. Sinir uçlarının organizmanın kendisi tarafından yapılan kimyasal maddeler (mediatörler) aracılığıyla hassaslaştırılması veya doğrudan uyarılması ilginçtir. Histamin, bradykinin, prostaglandinler gibi birçok ağrı yapıcı maddenin biyokimyası ve farmakolojisi aydınlığa çıktıkça, bunların karşıtı ilaçların ağrı tedavisinde kullanımı da artmaktadır.

Bu mediatörler nöroaktif oldukları kadar vazodilatörler de. *Madde P* isimli mediatör sinir uçlarından salgılanır ve travmadan sonra ortaya çıkan iltihaptan sorumludur (nörojenik enflamasyon). İskemik kalp ağrılan da, oksijensiz ortamda ortaya çıkan maddeler sonucu nosiseptörler aracılığıyla algılanmaktadır. Romatizmalarda prostaglandinler ve leukotrienler rol oynarken, migrenlerde histamin, serotonin gibi vazo ve nöroaktif maddelerin karşılıklı etkileşimi rol oynamaktadır.

Periferik etkili ağrı kesiciler, örneğin asetilsalisilik asit buradaki nosiseptörleri bloke ederek etki gösterirler. Asetilsalisilik asit, ibuprofen, diclofenac, indometasin, phenylbutazon vb. ağrı kesiciler arachidonik asitten prostaglandin sentezi yapan cyclooxygenase enzimini bloke ederek etki yaparlar. Bu



gerçek, bu maddelerin iltihabı önleme mekanizmalarını da kısmen açıklar. Ayrıca adı geçen maddelerin morfin ve türevlerinde olduğu gibi santral etkileri de vardır. Bu etki ateş düşürücü özelliklerinde gözlenir.

Sinir liflerinin herhangi bir yeri uzun süre sıkıştırsa, sinirde uyan (empül) boşalması olur ve sonuçta nosiseptif sinirlerin anormal aktivasyonu ortaya çıkarak "ağrı" algılanmasına yol açar. Bu mekanizma bize *nöropatik ağrıyı* açıklar (örneğin, nevrallji, lumbalji, karpal, tünel sendromu). Burada ağrı, o sinirin çevredeki (periferdeki) bölgesine yayılmış olarak hissedilir (*projeksiyon ağrısı*). Nörotoksik ortam ve etkileşimler de böyle bir ağrının oluşmasına yol açar (örneğin, şeker hastalığı, sinir ağrılan). Bu etki tek bir sinirle sınırlı kalmadığından ortaya çıkan tablo için polinöropati (birçok sinirin hastalığı) deyiimi kullanılır. Burada nosiseptörler yanında mekanoreseptörler (basınç algılayıcı uçlar) de etkilendiğinden ağrı ile birlikte karıncalanma gibi hisler de vardır.

Aksonların travmaya uğraması veya omurilikte sinapslarda beslenme değişiklikleri ortaya çıkması ile de aksonal iletim engellenir ve engelleme "ağrı algılanmasına" yol açar. Bu ağrı tipine "deafferent ağrı" (afferent iletimin bloke olması nedeniyle ağrı) denir. Hayalet (fantom) ağrı bunun tipik bir örneğidir. Bacak kesildikten sonra sinirin kesintiye uğradığı yerde (güdükte) rejenerasyon (sinir uzaması) meydana gelir. Bu olay sonucu "neurom (neuri-nom)" oluşmuşsa, nöropatik ağrı ortaya çıkar. Hayvan deneylerinde yeni oluşmuş sinir liflerinde, sürekli uyarıların varlığı gösterilmiştir. Bacak kesilmesinden (amputasyondan) sonra güdükte ağrı ortaya çıkması (neurom ağrısı), hatta küçük yara ve ameliyat sekellerinde ağrı olması bu mekanizma ile olur.

Sempatik efferent (götürücü) liflerin etkisiyle periferdeki nosiseptörler etkilenebilirler (kojalji). Sempatik bozukluklarda ortaya çıkan yanıcı tip ağrılar buna örnek gösterilebilirler. Sempatik sistemin ağrıyı artırıcı etkisini sadece yaralanmaya maruz kal-

* İç Hastalıkları Uzmanı

miş periferik sinir bölgesinde değil, bazı klinik sendromlarda da görmekteyiz (örneğin Sudeck atrofisi). Böyle bozukluklar "sempatik algodistrofi" (sempatik sinirlere bağlı ağrı ve doku beslenme bozukluğu) olarak adlandırılır. Bu ağrı tipinin mekanizmalarından birisi, o dokuya uygun olmayan lokal kanlanmadır. Bu, ya az kan gelişi (iskemi) ile seyreden aşırı damar daralması (vazokonstriksiyon) ya da artmış kapiller (kılcal damarsal) kanlanma ile seyreden aşırı damar genişlemesi (vazodilatasyon) şeklinde olur ve neticede nosiseptörlerin fizyolojik-kimyasal ortamı zarara uğramış olur. Bu "reaktif ağrı" tipi kronikleşerek sürüp gidebilir. Burada sempatik reflex distrofi (doku beslenemeyişi) söz konusudur. Sudeck atrofisinde sempatik sistemin yanlış çalışması vardır. Böyle durumlarda lokal anestezi ile sempatik blokaj yapmak hem teşhis ve hem de tedavi açısından anlamlıdır. İskelet adelesinin sinirlerle anormal uyanması da reaktif ağrı oluşturabilir. SSS'nin anormal uyanlarıyla kaslardaki gerginliğin (tonüsün) artması, adelenin ve kirisin nosiseptörlerinde aşırı uyanmalara ve dolayısıyla ağrıya yol açar. Vücudun yanlış duruşlarına bağlı ağrılar, adele krampları ve myalji-ler böyledir. Lokal anestezi ile iletim blokajı yapmak tedavi açısından anlamlıdır. Lokal anestezinin yanında afferent (getirici), sinirlerin aşırı uyanmalarına da hareket sistemini ve sempatik sistemi etkileyerek ağrıyı (reaktif ağrıyı) ortadan kaldıracaktır. Bunlara örnek olarak deriyi geçerek sinir uyanılması (akupunktur) ve yumuşak doku masajı verilebilir. Bu manipülasyonlar aynı zamanda merkezi sinir blokajı da yapmış olur. Böylece hareketle ilgili yanlış uyanlar giderilmiş olur.

Ruhi gerillimlerin bedensel rahatsızlıklara ve ağrılara yol açması olağan hallerdendir (örneğin bel ağrısı). Birçok durumun organik bir açıklaması olmaksızın ağrıya yol açması ve problemin çözülmesiyle ağrının geçmesi (baş ve bel ağrısı gibi) gözlemlenen olaylardır.

Head 1893'te iç organ ağrılarının belirli deri yüzeylerinde de hissedildiğini belirledi. Bunun, iç organlardan ve dış yüzeyden gelen afferent (getirici) sinirlerin omurilikte bağlantı yapması sonucu olduğu kabul edildi. Janif ve Zimmermann, deriden ve iç organlardan gelen afferentlerin omuriliğin aynı nöronlarında toplandığını gösterdiler. Uyan beyne ulaştığında, ağrı iç organlarda değil de derideymiş gibi yanlış algılanır (yansıyan ağrı). Head bölgelerinin aşırı duyarlı (hiperaljezik) oluşu ve sempatik uyanlarla derideki nosiseptörlerin hassaslaşması karakteristiktir. Organ nosiseptörlerinin refleks olarak iskelet kası hareket sinirlerini harekete geçirmesi de o bölgede oluşan kas kramplarını açıklar. Refleks tedavisi adını verdiğimiz yöntemle deri üzerinde iç organlara etki yapılabilir. Bunun için deri-organ sempatik refleksi kullanılır (aynı zamanda deriden kasa giden sinirsel etki de söz konusudur). Masaj, yumuşak doku masajı, akupunktur, sıcak ve soğuk uygulanması ve de-

riden geçen (transkutan) elektriklerle siniri etkilemek de adı geçen tedavi yöntemlerindedir.

Afferent ağrı bilgilerinin önce omuriliğe geldiği, orada sinapslarda kimyasal araçlar (mediatörler) aracılığıyla nöronları etkilediği bilinmektedir. Bu etken maddelerden biri, bir nöropeptid olan "Madde P"dir. Omurilik nöronunun aktivitesi, onu etkileyen aracının olduğu kadar, bloke edici araçların etkisine de bağlıdır. Bloke edici sinapslarda *serotonin*, *enkephalin* gibi maddeler gösterilmiştir. 1969'de Reynolds, orta beynin elektrikle uyarılması yoluyla hayvanlarda analjezi (ağrıya duyarısızlık) sağlamıştır. Ağır vakalarda hastalar bile aynı yöntemle başarılı bir şekilde tedavi görmüşlerdir. Fakat bu gibi vakalarda pek de hoş olmayan korku, kaçma, donup kalma (kataton) ve uygunsuz duygular (disfori) gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu yan etkiler deriyoluyla sinirlerin elektrikle uyanması, omurilik stimülasyonu ve akupunktur metotlarında görülmüştür.

Ağrıyı bloke edici sistem beyin kökünden geçmektedir ve tamamen fizyolojik bir yoldur. Yukarıda adı geçen metotlarla bu yol harekete geçirilir. Stresin hayvanlarda aynı sistemi harekete geçirdiği ve ağrının algılanmasını önlediği gösterilmiştir; bunu insanlarda da görmekteyiz. Ruhsal faktörlerin bu sistemi etkileyerek ağrı algısını değiştirdiği kabul edilmekte ve buna *placebo* örnek gösterilmektedir.

Çalışmalar göstermiştir ki, orta beyne morfin enjeksiyonu analjeziye sebebiyet verir. Ayrıca morfin ve türevleri omurilikte sinaptik opium (afyon) reseptörlerini etkilemekte ve ağrıyı bloke etmektedir. Deriden sokulan bir kateterle beyin-omurilik sıvısına morfin vermekle bağımlılık, solunumun yavaşlaması ve uyuklama gibi yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Morfin, sentetik morfin benzerleri (buprenorphin, pentozocin, tilidin ve tramadol gibi) ve endojen opioidlerin (enkephalin, endorphin, dynorphin) sinir hücrelerinde bulunan opium (afyon) reseptörlerine bağlanarak etki yaptıkları moleküler biyolojik olarak gösterilmiştir. Mü, kappa ve delta reseptörleri şeklinde çeşitli opium reseptörleri olduğu ve morfin ve türevlerinin bunları değişik oranlarda bloke ettikleri, yan etkilerin ve ağrı blokajının farkı oluşundan anlaşılmaktadır. Sinir gazı, ketamin, nefopam ve flupirtin gibi maddelerin opium reseptörlerine etkisi yoktur, fakat etki mekanizmaları da kesin olarak bilinmemektedir. □

**BİLDİĞİNİ BİLENİN ARKASINDAN GİDİNİZ.
BİLDİĞİNİ BİLMİYENİ UYANDIRINIZ.
BİLMEDİĞİNİ BİLENE ÖĞRETİNİZ.
BİLMEDİĞİNİ BİLMİYENDEN KAÇINIZ.**