**AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ**

**Prof.Dr. İbrahim Aşık**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Algoloji Bilim Dalı**

|  |
| --- |
| GİRİŞ |
| TANIM |
| NÖROFİZYOLOJİ  Nosisepsiyon  Dorsal boynuz anatomisi  Assendan spinal yolaklar  Supraspinal projeksiyonlar  Supraspinal sistemler |
| AĞRININ MODÜLASYONU  Periferik sensitizasyon  Santral sensitizasyon  Desandan modülasyon |
| AĞRI MEKANİZMALARI TEORİLERİ  Kapı kontrol teorisi  Nöromatriks teorisi |
| SONUÇ |
| ANAHTAR KAVRAMLAR |

**GİRİŞ**

Hekimlik mesleğinin kutsal bir konuma yerleşmesinin belki de en büyük ve en önemli nedeni ağrı tedavisidir. Bu şekilde düşünmemizin nedenini, insanlık tarihi boyunca en büyük çaresizliğin, ağrı ve acı karşısında yaşanmasına bağlayabiliriz. Albert Schweitzer ağrıyı, ”Ağrı, insanlık için zalim bir hükümdar hatta ölümden daha korkunçtur” diye tanımlarken, eski bir Hint atasözünün Latince’de hayat bulan; ‘’sedare dolorem opus divinum’’ (Ağrı dindirmek Tanrı sanatıdır) deyimi ile ağrıya ve ağrı tedavisine verilen önemin düzeyini değerlendirmek mümkündür.

20. yüzyıla kadar birçok hekimin kafasında geçerli olan teori, 300 yıl kadar önce Rene Descartes’in ileri sürdüğü görüşler olmuştur. Descartes, Galileo ve diğerlerinin fizik konusunda yaptığı deneysel çalışmalara dayanarak insanın bir makineye benzer olduğunu ileri sürmüştür. Descartes’in bu teorisinin etkisi muazzam olmuştur. Anatomi ve fizyoloji ile ilgili çalışmalar başlatılmış, ağrı lifleri ve sinirleri üzerinde ve ağrının merkezi olarak beyin üzerinde çalışmalar yüzyıllar boyunca yürütülmüştür. Descartes’in teorisine dayanarak geliştirilen nöroşirurjikal, cerrahi, anesteziyolojik ve fizik tedavi ile ilgili yöntemler belirli gerçeklere göre belirli tedaviler üretmiştir. Kordotomiler, rizotomiler, kortikal ablasyonlar, geçici başarılar sağlamıştır. Ama hekimler genellikle kısa sureli başarıları ön plana çıkarıp uzun sureli başarısızlıkları göz ardı etmeyi tercih etmişlerdir.

Descartes’in geliştirdiği görüşler fizyoloji ve anatomi konusundaki kavramlarımızın içine o denli işlemiştir ki hala atmamız mümkün olmamaktadır. Bu teori haraplanmanın belirli ağrı reseptörlerini uyardığı, spinal yollarla ağrılı uyaranın beyne taşındığını ve beynin algıladığını ileri sürmektedir. Yani ağrı deneyimi periferde meydana gelen haraplanma ya da patoloji ile eşdeğer tutulmuştur.

**TANIM**

Ağrı sadece bir duyu çeşidi değil aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası ağrı çalışma derneği (IASP) ağrıyı **‘hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehditi ile birlikte bulunan, duyusal ve hissi deneyim’** olarak tanımlamaktadır. Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik duyusal yönlerini aynı zamanda subjektif, hissi, ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır. Nosisepsiyon terimi (nosi: latincede zarar veya yaralanma) sadece travmatik veya noksioz uyarıya nöral yanıtı tanımlamakta kullanılır. Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur fakat ağrı sadece nosisepsiyon nedeni ile oluşmaz. Bu nedenle ağrının iki kategoriye bölünmesi yararlıdır. 1) Akut ağrı: Hemen her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır 2) Kronik ağrı: nosisepsiyon kaynaklı olabilir, fakat psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar1-3.

Ağrıya yanıt farklı kişilerde çok değişken olabildiği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişebilmektedir. Ayrıca; hastaların kültürü, eğilimleri, inançları ve kişilikleri akut ağrı durumundaki davranışları önemli bir şekilde etkilemektedir. Bu tip ağrı şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkan nöroendokrin stresle birliktedir2. Sıklıkla nosiseptif ağrı da denilen bu tip ağrı doku hasarının yerini tayin etme ve sınırlamaya yöneliktir. En sık görülen örnekler postoperatif, posttravmatik, obstetrik ağrı ve aynı zamanda akut hastalık durumlarına eşlik eden myokard enfarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı ağrısıdır2. Akut ağrıların çoğu kendiliğinden geçer veya tedavi ile birkaç gün veya haftada kaybolur. Ağrı, iyileşmenin gecikmesi ile veya yetersiz tedavi nedeniyle geçmez ise kronik hale gelir. Bu nedenle akut ağrı, doku hasarı ile tetiklenen, yaygın ve kalıcı bir nosiseptif-davranışsal kaskadın başlangıç fazı olarak görülmelidir2-6.

#### Ağrı ile ilgili sık kullanılan terimler

Ağrının teşhis ve kontrol edilmesinde klinisyenlerin ağrı ve kontrolü ile ilgili spesifik terminolojiyi iyi bilmeleri gereklidir1. Ağrı ile ilgili sık kullanılan terimler Tablo 1’de belirtilmiştir. Ayrıca Wilson ve Pendelton6, ağrının tanınmasında ve tedavisinde yetersizlik durumunda *oligoanaljezi* terimini ortaya atmışlardır. Bunun nedeninin ise, ağrıya gereken önemin verilmemesinden kaynaklandığını vurgulamışlardır.

**Tablo 1.** Ağrı için sık kullanılan terimler6.

|  |  |
| --- | --- |
| **TERİM** | **TANIMI** |
| **Algoloji** | Ağrı fenomeninin bilimini ve bununla ilgili çalışmaları içerir |
| **Allodinia** | Normalde noksioz olmayan uyarının noksioz olarak algılanması |
| **Analjezi** | Normalde noksioz olan bir uyarıya ağrı algılanmasının olmaması |
| **Anestezi** | Tüm duyuların algılanmasının yok olması |
| **Anestezi doloroza** | Duyusu olmayan bölgede ağrı olması |
| **Disestezi** | Uyarı olsun ya da olmasın hoş olmayan anormal duyu |
| **Hipoaljezi** | Noksioz uyarıya azalmış yanıt |
| **Hiperaljezi** | Noksioz uyarıya artmış yanıt |
| **Hiperestezi** | Hafif uyarıya artmış yanıt |
| **Hiperpati** | Hiperestezi, allodinia ve hiperaljezinin bulunması genellikle aşırı reaksiyon ile ilişkili veya duyunun stimulusdan sonra da devam etmesi |
| **Hipoestezi** | Azalmış kütanöz duyu (ör: hafif dokunma, basınç veya ısı) |
| **Nosiseptör** | Noksioz stimulusa sensitif olan reseptör |
| **Noksioz stimulus** | Potensiyel veya gerçek doku hasarına yol açan stimulus |
| **Nöralji** | Bir sinir veya bir grup sinirin dağılım alanında ağrı |
| **Parestezi** | Belirgin bir uyarı olmadan algılanan anormal duyu |
| **Radikülopati** | Bir veya daha fazla sinir kökünde fonksiyonel anormallik |

Diğer bilinçli duyular gibi ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının alınması ve onun uygun şekile dönüştürülerek taşınması ve santral sinir sistemine iletilmesine bağlıdır. Duyu genellikle **protopatik** (noksioz=hoş olmayan, kötü) veya **epikritik** (non noksioz=kötü olmayan, iyi) olarak sınıflanır. Epikritik duyular (hafif dokunma, basınç, propriosepsiyon ve ısı ayırımı) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genellikle kalın, myelinli sinir lifleriyle iletilirler. Buna karşılık protopatik duyular ise (ağrı) yüksek eşikli, ince, az myelinli (A-delta) ve myelinsiz (C) grubu liflerle iletilir4,5 (Tablo 2).

###### NÖROFİZYOLOJİ

**Nosisepsiyon**

Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanmasıyla son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne **nosisepsiyon** adı verilir. Nosisepsiyon dört bölümden oluşur; 1) Transdüksiyon, 2) Transmisyon, 3) Modülasyon, 4) Persepsiyon3,6.

*Transdüksiyon*, noksioz stimulusun sensoryal sinir sonlarında elektrik sinyaline dönüştürülmesini ve spinal korda iletilmesini içerir. Noksioz uyarıları algılayıp ileten reseptörlere, **nosiseptör (ağrı reseptörü)** adı verilir. Bu reseptörler spesifik modalitedeki enerjiyi aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Nosiseptörler sıklıkla **‘serbest sinir uçları’** olarak adlandırılır. Bunlar kapsülsüz sinir uçlarıdır. Doku hasarını tehdit eden veya doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olurlar. Tüm nosiseptörler küçük çaplı myelinli (Aδ) veya myelinsiz sinir lifleriyle (C) innerve olur6. Primer afferentlerin aksonları myelinli ve myelinsiz liflerden oluşur. Periferik sinirler iletim hızlarına, çaplarına, myelinizasyon derecelerine veya fonksiyonlarına göre sınıflandırılır. En çok kullanılan Gasser Erlanger sistemidir. Sadece kasları innerve eden sinirler içinse Lloyd-Hunt sistemi kullanılabilir4. Bu sistemler Tablo 2’de görülebilir.

**Tablo 2.** Periferal sinirlerdeki liflerin klasifikasyonu4.

**Lif grubu İnnervasyon Ortalama çap Ortalama iletim hızı**

**(μm) m/sec**

**Erlanger/Gasser klasifikasyonu (afferet ve efferentler)**

**Aα (alfa)** İskelet kasında primer kas iğciği (motor) 15(12-20) 100(70-120)

Aβ (beta) Kütanöz doku ve basınç afferentleri 8(5-15) 50(30-70)

**Aγ (gamma)** Kas iğciği motor 6(6-8) 20(15-30)

**Aδ (delta)** Mekanoreseptör, nosiseptör <3(1-4) 15(12-30)

**B** Sempatik preganglionik 3(1-3) 7(3-15)

**C** Mekanoreseptör, nosiseptör, 1(0.5-1.5) 1(0.5-2)

(Sempatik postganglionik)

**Lloyd/Hunt klasifikasyonu (sadece kas afferentleri)**

**Ia** Kas iğciğinin annulospiral son ucu 13(11-20) 75(70-120)

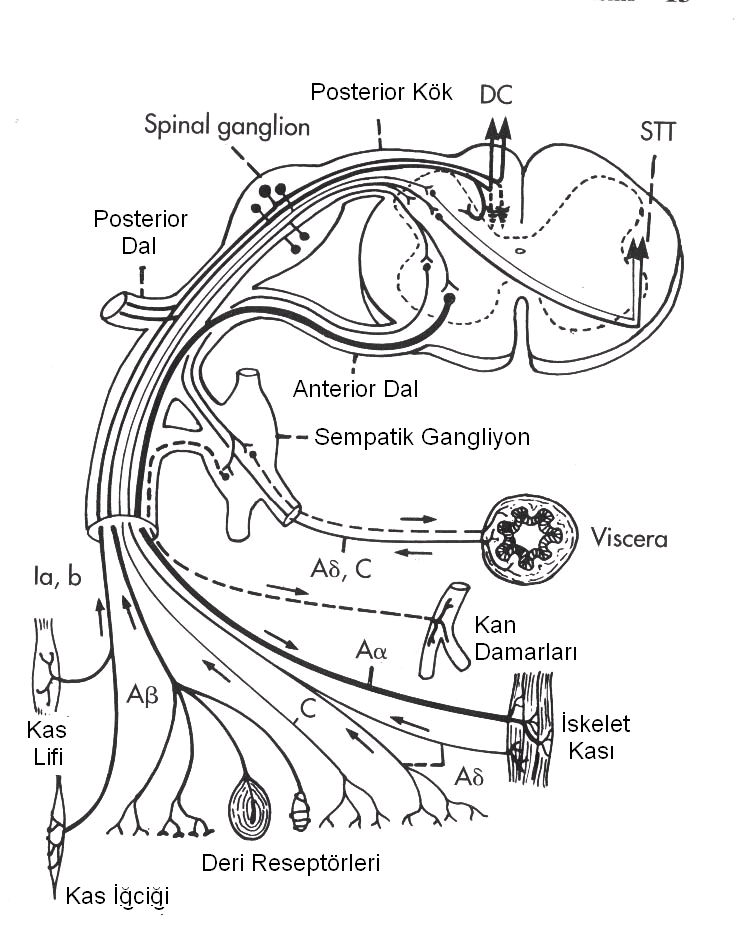
**Ib** Nörotendinöz iğciği

**II** Nöromüsküler iğciğin ucu 9(4-12) 55(25-70)

**III** Kas nosiseptörlerindeki basınç sensörü 3(1-4) 11(10-25)

**IV** Myelinsiz C lifleri, mekanik nosiseptörler 1(0.5-1.5) 1(0.5-2)

Sonuçta ağrı, yüksek eşikli, ince, az myelinli (A-delta) ve myelinsiz (C) grubu liflerle iletilir (Şekil 1). Aδ lifler hızlı iletime sahiptir (12-30 m/s) ve primer olarak iyi lokalize, keskin, delici ağrıdan yani **ilk ağrı**dan sorumludur6. Bu lifler, yüksek eşikli mekanotermal reseptörlere sahiptir, yani ateşlenmeleri belirli bir eşik değerden sonra oluşur. Ancak aktive olduktan sonra, stimulus yoğunluğu arttıkça ateşlenme hızı da artar. C-polimodal lifler ise serbest sinir uçlarında sonlanan myelinsiz liflerdir. Mekanik, termal ve kimyasal noksioz uyarıya daha düşük hızda cevap verir5-7 (< 2 m/s). Künt, yanıcı ve zor lokalize edilebilen ağrıdan sorumludur. Bu ağrı **ikinci ağrı** olarak bilinir çünkü ilk ağrı duyumundan çok az sonra algılanır8. Bu sinir uçlarının stimülasyonunu sağlayan maddeler, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi, asetil kolin, histamin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddelerdir. Aδ ve C-polimodal nosiseptörler, aynı zamanda sensitizasyona yol açabilir. Sensitizasyon, nöral impuls aktivasyonunun normalden daha düşük eşikli stimulusla oluşmasıdır. C- polimodal nosiseptörler aynı zamanda reseptif alanlarını genişletebilir ve rölatif olarak uzamış deşarj yeteneğine sahiptir3,4.

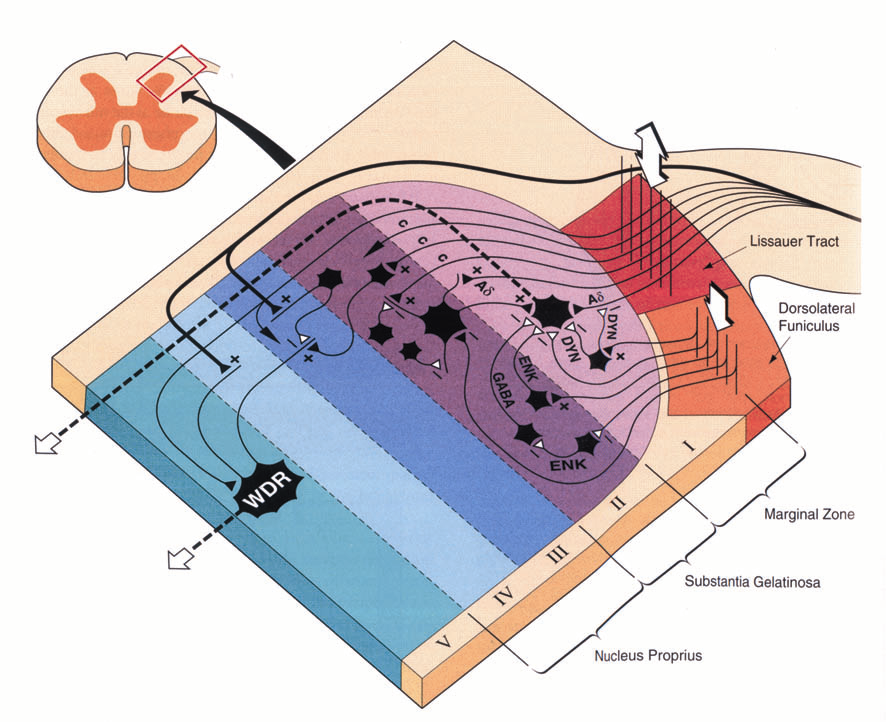
****

**Şekil 1.** Periferdeki reseptörleri spinal korda bağlayan mikst tip spinal sinirlerin grafik illüstrasyonu8.

*Primer Afferent Fonksiyonun Özellikleri*

Sinir uçlarında elde edilen ağrı mesajları primer afferent sinirlerle spinal korda taşınır. Eğer ağrı mesajları baş ve boyundan kaynaklanıyorsa kranial sinirlerle beyin sapına taşınır. Baş seviyesinin altındaki dokuların innervasyonunu sağlayan primer afferent liflerin çoğunun I. nöronları spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda bulunur. V, VII, IX, ve X. kranial sinirlerde, primer afferent liflerin I. nöronları ise sensorial ganglionda bulunur. Büyük afferent sinirlerin terminallerinde, “pacinian” cisimciği şeklinde sinir uçları morfolojik olarak özelleşmiş olabilir3. Burada mekanik stimülasyon, geçici olarak sodyum kanallarının açılmasına yol açarak, aksiyon potansiyeli oluşturur. Diğer tarafta, özellikle C liflerinde, bu sinir terminalleri bariz fiziksel bir farklılık göstermeksizin “serbest sinir uçları” şeklinde sonlanır. Böyle bir terminal; mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara yanıt verir. Afferent aksonların çoğunu yavaş lifler oluşturur. Bu lifler, yüksek eşikli termal, mekanik ve kimyasal stimulus ile aktive olur ve “C-polimodal nosiseptör” adı verilir3,4.

Doku hasarına yol açan stimulusun aktive ettiği sistemler, kompleks bir düzende işlemektedir. Normal koşullar altında, nosiseptif primer afferentlerin, çok küçük spontan aktivitesi mevcuttur, fakat doku hasarından sonra, bu aktivitede progresif bir artış olur. Bunun nedeni, doku hasarının serbest sinir uçlarını hassaslaştıracak veya uyaracak aktif faktörlerin salınımına yol açmasıdır. Serbest sinir uçlarıyla ilişkili yapısal bir reseptör olmamasına rağmen, nosiseptif sensoryal entegrasyonun periferal komponentleri, nosiseptörlerin etrafındaki dokuda yerleşmiştir. Aδ ve C liflerinin uçları, küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrilidir9. Bu üçlü, çevredeki komşu sinir terminalleri ile birlikte fonksiyonel üniteyi oluşturmaktadır. Doku hasarının başlattığı periferal terminallerin antidromik aktivasyonu, periferde P maddesi ve glutamat’ı da içeren nörotransmitter (aspartat, kalsitonin gen ilişkili peptid-C-GRP, kolesistokinin-CCK, galanin, somatostatin ve diğerleri) salınımına neden olur10,11. Doku hasarı aynı zamanda araşidonik asit metabolitlerinin (örn. prostaglandin ve lökotrienler) lokal konsantrasyonlarını arttırır. Bu metabolitler ya direkt olarak diğer C liflerini aktive eder, mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar ya da plazma ekstravazasyonuna ve ödeme yol açar. Mast hücrelerinden salınan maddeler (histamin ve sitokinler) nosiseptörlerin sensitizasyonu veya aktivasyonuna yol açar. Çeşitli yerlerden kaynaklanan bu ajanlar, hep beraber reseptör sensitizasyonu ve afferent nosiseptif sinir liflerinin deşarjını sağlar. Yani, nosiseptif terminaller gerçek veya tehdit edici doku hasarını, aksiyon potansiyellerine dönüştürmek için diğer hücrelerdeki kimyasal ürünleri kullanırlar10. Bu fenomen, plazma ekstravazasyonu sırasında salınan kan kaynaklı aktif faktörler, lokal inflamatuar hücreler tarafından salınan ajanlar ve primer afferent liflerin son bölgelerinden salınan nörotransmitterler tarafından mediate edilir. Primer afferent lifler (Aδ ve C) tarafından bu iyi tanımlanmış **‘ağrı mesajları’** spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Lissauer traktı % 80 oranında A-delta ve C liflerinden oluşur ve spinal kordu, dorsal boynuz yoluyla penetre eder (Şekil 2). Spinal korda girdikten sonra, A-delta ve C lifleri dorsal boynuzda bulunan ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, bir veya iki segment aşağı veya yukarı doğru gider. Dorsal boynuz, ağrı mesajlarının assendan merkezlere iletildiği veya desendan sistemlerle mesajların inhibe edildiği kavşak bölgesidir. Dorsal boynuza ulaşan mesajlar, özellikle iki tip nörona taşınır (Şekil 2): Bunlar 1) ***Nosiseptif spesifik*** ve 2) Ağrılı veya ağrısız uyaranlara geniş bir stimulus yoğunluğunda, dereceli bir şekilde cevap veren, wide-dynamic range (***WDR)*** hücreleridir11,12. WDR nöronlarının reseptif alanları, nosiseptif spesifik hücrelerden daha fazladır ve deri, kas ve visserayı içerir. Bu nöronlar direkt olarak veya multisnaptik yolaklarla kalın Aβ, Aδ ve C afferent liflerden input alır. Bu kadar geniş spektrumdan inputun tek bir hücreye gelmesi; bu hücrelerin konverjansı, afferent trafiğin yoğunluğunu ve lokalizasyonuna göre ayarlamasını sağlar. Diğer bir deyişle, WDR hücreleri, uyarı trafiği akışını düzenler. Somatik ve visseral yapılardan kaynaklanan aksonların konverjansı sonucunda, *‘yansıyan ağrı durumu’* oluşur13. Dorsal boynuzda, impulsların bir kısmı direkt olarak veya ara nöronlar aracılığıyla, aynı spinal kord segmenti ve komşu spinal kord segmentlerinin anterolateral kısmı ve anterior segmentindeki somatomotor ve preganglionik sempatik nöronlara geçerek onları aktive eder. Bu da segmental reflekslerin doğmasına neden olur.



**Şekil 2.** Spinal kordun dorsal boynuzunda, primer afferent nosiseptör inputları ve bağlantılarının şematizasyonu7.

*Transmisyon*; ağrı impulsunun, sensoryal sinir sistemi boyunca, periferden santrale taşınmasını içerir. Anatomik olarak, ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan, üç nöronlu sinir yolakları bulunur. Primer afferent nöronlar, dorsal kök ganglionunda bulunur, lokalizasyonu her spinal kord seviyesinde, vertebral foramenler içindedir. Her bir nöronun bir aksonu, innerve ettiği periferik dokuda, diğeri ise spinal kordun dorsal boynuzundadır. Dorsal boynuzda, primer afferent nöron, ikinci sıradaki nöronla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları, orta hattı geçip kontr-lateral spinotalamik traktusdan yukarı çıkarak, talamusa ulaşırlar (Şekil 2). İkinci sıradaki nöronlar, talamik nükleusda üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yaparlar, bu üçüncü nöronların projeksiyonları ise, internal kapsül ve korona radiatadan geçerek, serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır4.

*Modülasyon*; nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilmesini içerir. Bu modülasyon, başlangıçtaki sinyalin ortadan kaldırılması veya daha şiddetlendirilmesi şeklinde olabilir. Modülasyonun yapıldığı en önemli yer, spinal kordun dorsal boynuzudur. Modülasyon internöronlarla veya talamus ve beyin sapından kalkan desendan inhibitör yolaklarla gerçekleşir10. Bu yolaktaki nöronlar, inhibitör nörotransmitter salar. Bu nöronların saldığı norepinefrin, serotonin, gama-aminobütirik asit, glisin, ve enkefalin gibi nörotransmitterler; P maddesi, glutamat ve diğer eksitatuar maddelerin salınımını bloke eder5.

*Persepsiyon* (algılama); nosiseptif bilginin oluşacak psikolojik duruma olan etkisini yansıtır. Başka bir deyişle, ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir. Bu deneyim, kişinin psikolojisini değiştirerek, bir sonraki ağrı duyumu üzerine olan etkisini de değiştirebilecektir5.

**Dorsal Boynuz Anatomisi**

Gri cevher, Rexed tarafından tanımlanmış 10 adet laminadan oluşur. Genel olarak A-delta lifleri, Lamina I, Lamina II’nin ventral kısmında ve Lamina V’te sonlanır. Kalın myelinli lifler (A-beta), lamina IV ve derin dorsal boynuzda (Lamina V ve VI) sonlanır. İnce myelinsiz C lifleri, lamina I ve II boyunca ve santral kanal etrafında lamina X’da sonlanır3 (Şekil 2).

*Anatomik lokalizasyon*

Marjinal Zon (Lamina I), başlıca A-delta ve C liflerinden input alır ve yoğun kutanöz ve kas stimülasyonuna yanıt verir. Marjinal nöronlar, kontralateral ventrolateral yolaklarla kontralateral talamus ve parabrakeal bölgeye projekte olurlar. Diğer marjinal nöronlar, dorsal ve dorsolateral beyaz cevherde intra ve intersegmental projeksiyonlar yapar. Substantia Jelatinosa (Lamina II), sayısız hücre tipi içerir. Lokal eksitabiliteyi regüle edebilecek inhibitör ve eksitatör internöronları içerir. Buradaki nöronlar, C liflerinden direkt, A-delta liflerinden ise lamina I ve dorsal boynuzun derininden indirekt input alır. Nukleus Propriustaki (Lamina III, IV, ve V) nöronlar dendritlerini üstteki laminaya gönderir. Bu organizasyonla uyumlu olarak, bu nöronlar ve dendritleri kalın liflerden input alır (A-beta). Ek olarak bu nöronlar, direkt veya eksitatuar internöronlar aracılığı ile yüzeyel dorsal boynuzda sonlanan ince liflerden (A-delta ve C) input alır. Santral kanal (Lamina X), ince primer afferent liflerin dalları bölgeye girer. Bu alan, peptidden zengindir ve küçük reseptif alanlardan yüksek eşikli ısıya ve ağrılı sıkıştırma duyusunu algılar3-5.

**Assendan spinal yolaklar**

Ventral Funiküler Projeksiyon sistemleri: spinoretiküler, spinomezensefalik, spinotalamik ve spinoparabrakeal yolaklardır. Dorsal funiküler projeksiyon sistemleri: Sensorial bilgiyi taşıyan en önemli yolak medial lemniskal yolaktır. Taktil duyumu ve propriosepsiyonu taşır. Spinal korddan ipsilateral olarak çıkar ve medullada sinaps yapar, aksonlarını ise medial lemniskusa gönderir. İntersegmental sistemler: nosiseptif bilginin rostrad yayılımını sağlayan Lissauer’in lateral yolağı, dorsolateral propriospinal sistem ve dorsal intrakornual yolaktır3,4.

**Supraspinal projeksiyonlar**

Spinoretikülotalamik projeksiyonlar, ağrılı uyarana kardiovasküler cevap ve global kortikal aktivasyon ile ilgilidir. Spinomezensefalik projeksiyonlar, PAG ve mezensefalik retiküler formasyonda sonlanır ve otonomik cevapla ilgili yolaklardır. Spinoparabrakial projeksiyonlar: Bu assendan yolaklar başlıca kontralateral laminalardaki nöronlardan kaynaklanır. Bu nöronların projeksiyonları, parabrakial alandaki bir grup nöronda sonlanır. Buradan ise, aksonlarını amigdalanın santral çekirdeğine, talamusta ventral medial çekirdeğin posterior kısmına (VMpo) gönderir. VMpo, primer olarak insulaya projekte olur3-5.

Spinotalamik traktus (STT), nosiseptif bilginin taşınmasında en önemli yolaktır ve spinal kordun anterolateralinde yer alır. STT nöronlarının hücre gövdeleri, dorsal boynuzda yer alır, aksonlarının çoğu, orta hattı spinal kordun beyaz kommisüründe geçer ve karşı tarafta anterolateralde yukarıya seyreder. Vücudun distal tarafından gelen nöronlar (örn. sakral bölge), STT içinde daha lateralde yer alırken, proksimal (servikal ) bölgeden gelen medialde yer alır. Lateral talamusa projekte olan nöronlar lamina I, II ve V’ten kaynaklanır ve buradan da somotasensorial bölgeye projekte olan liflerle sinaps yapar. Medial talamusa projekte olan nöronlar, VI ve IX gibi derin laminalardan kaynaklanır. Nöronlar, beyinsapı ve ortabeyinin retiküler formasyonuna, periaquaduktal gri cevhere, hipotalamusa veya direkt olarak bazal önbeyin ve somatosensorial korteksin diğer alanlarına kollateraller gönderir. Bu nöronların ağrının otonomik refleks cevapları, uyanıklık hali ve duygusal yönleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir4-6.

Spinohipotalamik traktus, dorsal boynuzda bulunan nöronlardan nosiseptif ve nonnosiseptif bilgileri hipotalamusa taşır. Bu yolak uyku, iştah, ısı regülasyonu ve stres cevap ile ilgili beyin alanlarına bilgi gönderir. Ağrının bu fonksiyonlarla olan ilişkisi bu yolak sayesinde sağlanır4.

**Supraspinal sistemler**

Yüksek merkezlerde ağrının entegrasyonu komplekstir ve tam anlaşılmamıştır. Ağrılı stimulusun entegrasyonu ve işlenmesi temel olarak şu şekilde ele alınır. Diskriminatif (ayırıcı) komponent: Bu komponent somatotopik olarak spesifiktir, primer ve sekonder sensorial korteksi içerir. Bu seviyedeki entegrasyon ağrılı uyaranın yerini saptar. Visseral ağrıdan ziyade somatik ağrının entegrasyonu bu seviyede yapılır. Affektif komponent: Ağrının affektif komponentinin entegrasyonu çok komplekstir ve değişik limbik yapıları içerir. Ağrının affektif komponentinde özellikle singulat korteks ve amigdala yer alır. Ağrının hafıza ile ilişkisi ise anterior insulada sağlanır. Ağrıya motor cevabın entegrasyonu ise korteksin motor alanlarında sağlanır.

Talamus, kompleks bir yapıya sahiptir ve gelen nosiseptif stimulusu dağılımını sağlar. Talamusun iki önemli bölümü nosiseptif girdi alır. Birincisi ventrobazal kompleks tarafından oluşturulan lateral bölümdür. Burada NS ve WDR nöronlarından gelen ağrılı uyarılar sinaps yapar. Somatotopik olarak organize olur ve somatosensorial kortekse projekte olur. İkincisi ise posterior ve santrolateral çekirdeği içeren medial bölümdür. Bu çekirdeklerin ağrının affektif komponentini içeren limbik yapılara projekte olduğu düşünülür çünkü yüksek kortikal merkezlere NS bilgi taşıdığını gösteren belirti yoktur4,9,12,13.

Medial ve intralaminar çekirdek birçok assendan yolaktan özellikle spinotalamik trakt ve retiküler formasyondan input alır. Bu çekirdeklerin somatotopik olarak organize olduğunu gösteren bulgu yoktur. Ventrobazal talamus somatotopik olarak organize olmuştur ve ikiye ayrılır ; a) *ventral posterior lateral çekirdek*; başlıca spinotalamik trakttan, dorsal kolon sisteminden ve projekte olduğu somatosensorial korteksten input alır b) *ventral posterior medial çekirdek*; trigeminotalamik trakt yoluyla yüzden input alır ve yüzün somatosensorial kortikal bölgelerine projekte olur. Posterior talamusa gelen input başlıca STT, spinokortikal trakt ve dorsal kolon çekirdeğinden gelir. Reseptif alanları geniş ve bilateraldir ve somatotopik organizasyondan mahrumdur. Posterior çekirdek somatosensorial kortekse projekte olur ve ağrının sensorial duyumunda rol alır. STT, motor aktivitede rol alan santrolateral çekirdeğe projeksiyonlar gönderir4-6.

Hipotalamus, vissera gibi derin dokular dahil tüm vücuttan ağrılı ve ağrısız uyaran alır. Hipotalamik nöronlar somatotopik olarak organize olmamıştır ve ağrının ayırıcı yönlerini ve lokalizasyonunu sağlamaz. Bazı hipotalamik çekirdekler hipofizeal sap, beyinsapı ve spinal kord yoluyla hipofiz bezine projeksiyonlar yollar. Hipofiz ağrı dahil strese karşı otonomik sinir sistemi ve nöroendokrin cevabı regüle eder.

Limbik sistem telensefalon, mezensefalon ve diensefalon gibi subkortikal bölgeleri içerir. Limbik sistem STT, talamus, retiküler formasyondan input alır ve serebral korteksin çeşitl bölümlerine özellikle frontal ve temporal kortekse projekte olur. Limbik sistem, mizaç ve ağrı deneyimi dahil ağrının motivasyonel ve emosyonel yönlerini içerir.

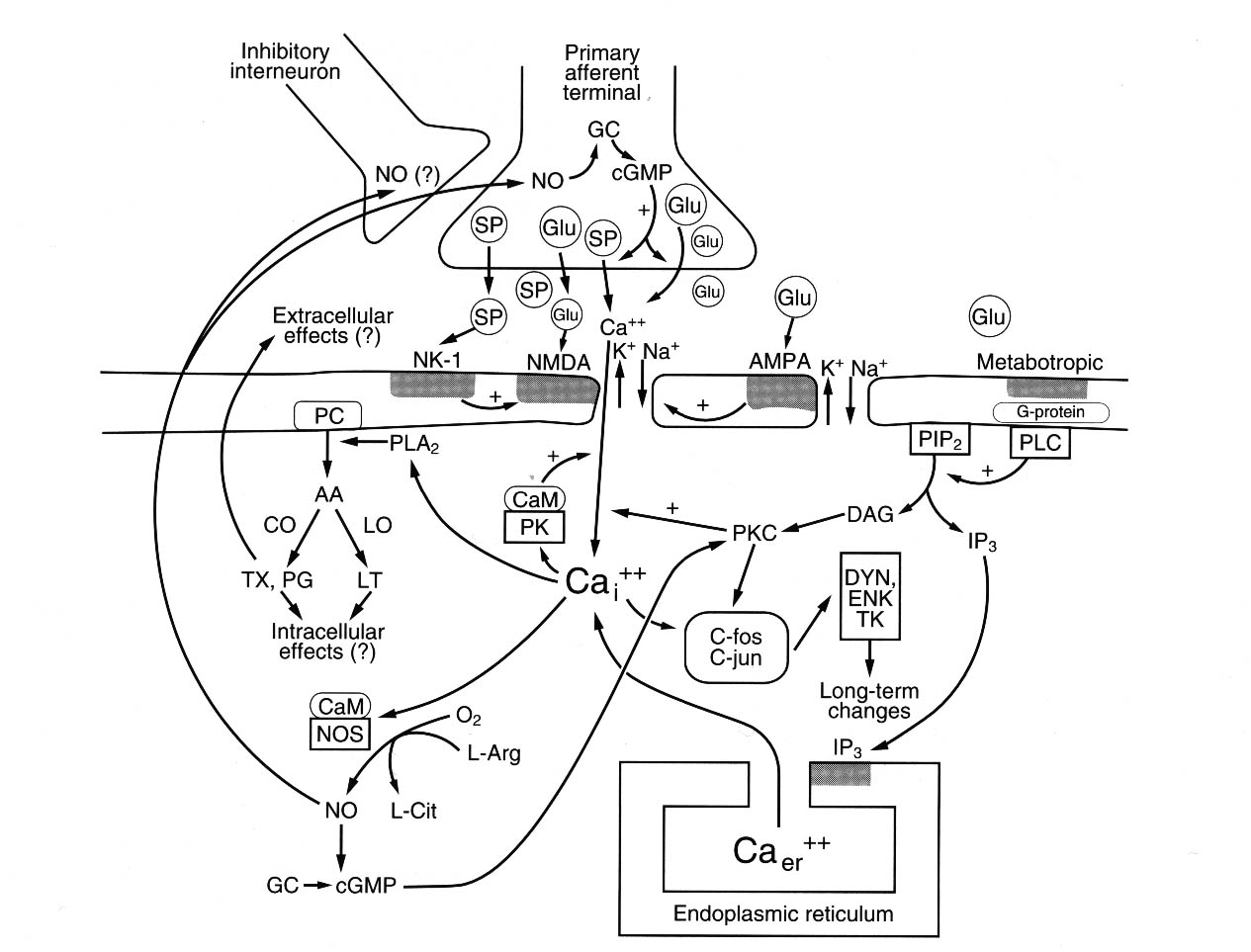
Serebral kortekste, somatosensorial korteks ve singulat korteks ağrının algılanmasında rol alır. Nosisepsiyon için somatosensorial korteks en önemli alandır ve beynin santral sulkusunun posteriorunda yer alır. Talamusun birçok çekirdeğinden input alır. Somatosensorial korteks ağrının diskriminatif yönleri ve lokalizasyonunda önemli rol alır. Somatosensorial korteksten afferent lifler talamusa geri gelir ve dessendan nosiseptif sisteme katılır.

Singulat korteks, limbik sistemin bir komponentidir. Limbik sistem, sensorial ve kortikal impulslar alır, visseral ve somatik effektörleri aktive eder, ağrı davranışının ve duygulanımının fizyoloisine katkıda bulunur. Limbik sistem, subkallozal, singulat, parahipokampal gyrus ve hipokampal formasyonu içerir. Ayrıca; amigdala, septal nukleus, hipotalamus, anterior talamik çekirdek ve bazal gangliondaki çekirdek de limbik sistemde yer alır. Son zamanlarda insanlarda ağrılı uyaran ile singulat gyrusun aktive edildiği gösterilmiştir. Ağrının ve acının giderilmesi için, singulat korteks lezyonları kullanılmıştır4,13,14.

**AĞRININ MODÜLASYONU**

**Periferik sensitizasyon**

Aδ mekanotermal ve C polimodal sinir liflerinin serbest sinir uçları, ağrılı stimulusun algılandığı nosiseptörlerdir ve normalde aktivasyon için yüksek bir eşik değerine sahiptir. Bu nosiseptörlerin direkt olarak uyarılması sonucu ağrı oluşur, ancak doku travması sonucu gelişen inflamasyon, nosiseptörlerin başka bir stimulusa karşı sensitivitesini arttırır ve aktive olmaları için gerekli eşik değerini düşürür. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan aljezik maddeler, “**inflamasyon çorbasını**” oluşturur ve bunlar nosiseptörleri etkileyerek, **yüksek eşik** değerlerini **düşük eşik** değerlerine dönüştürür14. Sonuçta *periferal sensitizasyon* gelişir. Bu şekilde doku hasarı olan bölgede düşük yoğunlukta bir mekanik uyarı ve artmış sensitizasyon sonucunda ağrı olarak algılanır. Buna, primer hiperaljezi de denir5,7,14. Afferent sinir aksonları, nosiseptif bilginin elektriksel iletimini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda da ağrı oluşumunda da yer alır. Sinir hasarı sonucunda, growth faktörü de içeren peptid üretimi artar ve bu da diğer sinirlerin ağrılı uyarıya verdiği cevabı etkiler. Hasarlı sinirlerin uçları da spontan olarak ateşlenebilir ve sensitizasyonda yer alır5,10,14.



**Şekil 3.** Doku hasarını ve yoğun nosiseptif stimülasyonu takiben dorsal boynuz nöronlarının sensitizasyonuna yol açan olaylar. Primer afferent nöronun yoğun aktivasyonu sonucunda glutamat (Glu) ve P maddesi (SP) salınımı stimüle olur. Fizyolojik Mg++ seviyelerinde NMDA reseptörü başlangıçta glutamata cevapsızdır. AMPA reseptörünün glutamat ile ve NK-1 reseptörün SP ile depolarizasyonu sonucunda glutamata cevap vererek Ca++  girişine izin verir. Glutamat metabotropik reseptör üzerinde G-protein aracılığıyla fosfolipaz C (PLC) aktivasyonunu stimüle eder. PLC fosfotidilinositol 4,5 bifosfattan (PIP2) inositol trifosfat (PIP3) ve diaçilgliserol (DAG) hidrolizini katalizler. DAG protein kinaz C (PKC) üretimini stimüle eder. PKC yüksek oranda intrasellüler Ca++ varlığında aktive olur. IP3 endoplazmik retikulumdaki intrasellüler depolardan intrasellüler Ca++ salınımını stimüle eder. PKC membran permeabilitesini uzun süreli arttırır ve artmış intraselüler Ca++ ile birlikte c-fos ve c-jun gibi protoonkojenlerin artmış ekspresyonuna yol açar. Bu protoonkojenler tarafından üretilen proteinler enkefalin, dinorfin ve taşikinin gibi nöropeptidlerin kodlanmasını sağlar. Artmış intraselüler Ca++ aynı zamanda kalsium/kalmodulin bağımlı protein kinazı (CaM PK) aktive eder. CaM PK, membran permeabilitesinde kısa bir artışa yol açar ve kalsium/kalmodulin mekanizmasıyla fosfolipaz A2 (PLA2) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonunu oluşturur. PLA2 fosfotidil kolinden prostaglandin ve tromboksan ve lökotrien oluşumunu katalize eder. NOS, nitrik oksit (NO) ve L-arjininden L-sitrüllin üretimini katalize eder. NO eriyebilir guanilat siklazı (GC) aktive eder ve bu da intrasellüler cGMP içeriğini arttırır. GC, PKC gibi protein kinaz üretimin arttırır ve gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar. NO, diffüzyon ile hücreden çıkarak primer afferent terminale geçer ve GC/cGMP mekanizmasıyla glutamat salınımını arttırır. NO’nun inhibitör nöronlarından inhibitör nörotransmitter salınımı ile etkileştiği öne sürülmektedir (7).

**Santral sensitizasyon**

Spinal kord dorsal boynuzdaki ağrı iletimini sağlayan sistemlerin, nosiseptif transmisyon özelliğine ek olarak, dinamik bir komponentleri vardır. Bu sistemler, asendan ve desendan olarak regüle edilebilirler. Assendan, yani yukarıya doğru regüle edilmesinin (fasilitasyon veya sensitizasyon*) ‘hasar sonrası oluşan ağrı durumu’* ndan sorumlu olduğu kabul edilmektedir10. Santral sensitizasyon, akut ağrı oluşumunda yer alabilir. Burada dorsal boynuzdaki primer afferent terminallerin ve internöronların modülasyonu söz konusudur. Santral sensitizasyonun en önemli elementleri, dorsal boynuzda WDR nöronlarının konsantre olduğu Lamina V’dedir6. Dorsal boynuzda sinir transmisyonu primer afferent terminallerinden glutamat, P maddesi ve diğer nörotransmitterlerin salınımına yol açan afferent stimulus ile başlar. P maddesi nörokinin 1 (**NK1**) reseptörünü, glutamat ise alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (**AMPA**) reseptörünü aktive eder, hızlı ve tam bir depolarizasyona yol açar6,10. Bu değişiklikler, WDR nöronlarında membran depolarizasyonunu oluşturur. Daha sonra yine WDR nöronlarında bulunan N-metil-D-aspartat (**NMDA**) reseptörleri, daha yavaş olarak aktive olur (saniyeler içinde) ve artmış bir iletime ve aksiyon potansiyellerin birikimine neden olur6. NMDA reseptörünün bu başlangıç aktivasyonuna *wind-up* (ateşlenme, kurgulanma) denir. Burada tekrarlayıcı şekilde düşük frekansta (0.33 üstünde) C liflerinin stimülasyonu deşarj frekansını dereceli arttırır ve bir süre sonra nöron sürekli deşarş haline geçer. Bu wind-up, santral sensitizasyonun erken ve önemli bir komponentidir. Nosiseptif bilgi gelişinin devam etmesiyle birlikte diğer reseptörler aktive olur. Bunlara **metabotropik glutamat** reseptörleri adı verilir5,6,8. Bu reseptörlerin aktive olması için dakikalar ve saatler gerekir. Metabotropik glutamat reseptörler; ikincil mesajcı sistemlerin aracılığıyla bir dizi hücre içi olayı başlatır. Hücre içi Ca++ artışına ek olarak anahtar olaylardan biri protein kinaz C tarafından NMDA reseptörünün fosforilasyonudur (Şekil 3). Bu fosforilasyon, NMDA reseptörünün aktivasyonunu daha da artırır ve santral sensitizasyon siklusunu oluşturur5,10. Membranın sürekli olarak depolarizasyonu nöronun hipereksitabilitesine ve kısır döngü şeklinde fasilitasyonuna yani santral sensitizasyon siklusuna yol açar. Santral sensitizasyon, dorsal boynuz nöronların reseptif alanını genişletir, eşik değerini düşürür ve stimulusa karşı verilen cevabın yoğunluğunda ve süresinde uzama oluşturur5,10. Bununla birlikte wind-up ve sensitizasyon, opioidler, alfa –2 agonistler, NMDA antagonistler, norepinefrin, gabaminerjik, serotonerjik ve diğer ajanlar tarafından modüle edilebilir5. Buna ek olarak siklooksijenaz inhibitörleri ve nitrik oksit sentaz inhibitörleri de allodinia ve hiperaljezi gelişimini bloke eder. Ayrıca deneysel çalışmalarda sensitizasyonda rol oynayan N- tipi kalsium kanalları, intraspinal sentetik *ω-conopeptid* ile bloke edildiğinde akut ve kronik ağrı oluşumu önlenmiştir5,10.

**Desandan Modülasyon**

Beyinde ağrılı uyaranın intrensek modülasyonunda yer alan birçok merkez vardır. Somatosensorial korteks, hipotalamus, ortabeyin PAG cevher, lateral tegmental alan ve rafe magnusu içeren ponsdaki alanların elektriksel olarak insanlarda ve hayvanlarda uyarılması analjezi oluşturur. Bu santral yapılardan direkt veya indirekt olarak dorsolateral funikulus yoluyla lifler spinal korda iner ve lamina I ve V’e projeksiyonlar gönderir. Desandan analjezik sistemin aktivasyonunun, dorsal boynuz düzeyinde ağrılı uyarının geçişi ve entegrasyonu üzerine direkt etkisi vardır. Nosiseptif bilginin kontrolünde yer alan nöronlar rafe magnusta yer alır. Bu nöronlar fonksiyonlarına göre “açık” veya “kapalı” hücreler olarak adlandırılır. “Açık” hücreler dorsal boynuzda nosisepsiyon iletimini arttrırırken, “kapalı” hücreler ise ağrılı uyarı ile inhibe olur. Elektrik uyarısı ve morfin ile uyarılır. “Kapalı” hücreler dorsal boynuzda ağrı iletimini bloke eder1-3.

Desandan modülasyonda çeşitli supraspinal yapılar (özellikle periaquaduktal gri madde ve nukleus rafe magnus) spinal korddan aşağıya lifler göndererek dorsal boynuzdaki ağrı iletimini inhibe ederler. Bu lifler dorsal boynuzda özellikle lamina I, II, IV, V, VI, ve X’da sonlanır. Bu yapılar etkilerini opioid veya nonopioid analjeziklerin spinal salınımı ve “endojen analjezi sistemi” üzerinden gösterirler10. Burda etkili olan nörotransmitterler; enkefalin, serotonin (5-hidroksitriptamin), norepinefrin (NE) ve inhibitör aminoasitlerdir (GABA ve glisin). 5-HT ve NE’nin etkilerini presnaptik ve postsnaptik mekanizmalarla gösterdiği düşünülmektedir. 5-HT reseptör subtipleri G proteinleri aracılığıyla adenilat siklaza negatif şekilde bağlanarak potasyum kanallarını açar ve hiperpolarizasyona neden olur15,16. Bu iki monoaminin etkisini monoamin oksidaz inhibitörleri ve monoamin reuptake inhibitörleri potansiyalize eder. Bu ajanlar spinal kordda ekstraselüler ortamda 5-HT ve NE seviyelerini arttırarak ağrı eşik seviyesini yükseltir10.

**AĞRI MEKANİZMALARI TEORİLERİ**

**Spesifite Teorisi**

Stimüle edilen ciltten spesifik bir beyin merkezine direkt iletim olduğu fikri ilk olarak 1644 yılında Descartes tarafından ileri sürülmüştür. On dokuzuncu yüzyılda deneysel araştırmalardaki artışla birlikte Mueller, spesifik sinir enerjisi doktrinini ortaya atmıştır. Buna göre; enformasyon yalnızca duyu sinirleri ile beyine iletilir ve duyunun niteliği beyinde sonlanan sinirlerin kendisi tarafından belirlenir. Sinir aktivitesi, stimülusa uyan kodlanmış bilgiyi yansıtır. Mueller beş klasik duyu tanımlamıştır. Her bir tip duyu sinirini takip eden terminal bir beyin merkezi araştırmıştır.

Modern spesifite teorisinin babası Max Von Frey'dir. 1895 yılında Frey tarafından ileri sürülen spesifite teorisinde derinin, uyarıldıklarında ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyuları algılayan ayrı duysal noktalardan oluşan bir mozaikten oluştuğunu iddia edilmiştir. Onun bakış açısıyla bu duyuların her biri deride ayrı bir son-organa sahiptir ve her uyarana özel son-organ beyne özel bir yolla bağlanır.

Spesifite teorisinin analizinde iki yanlış yapılmıştır;

1 - Anatomik: Spesifik son organlarla spesifik duyular arasında ilişki olup olmadığı histolojik çalışmalarla desteklenmemiştir. Örneğin göz ile görme duyusu arasındaki ilişki gibi.

2 - Psikolojik: Duyu niteliğinin spesifik sinir impulsları ile beyine iletildiği düşünülmüştür. Spesifik sinir impulslarının beyine iletiminde psikolojik komponent hiç düşünülmemiştir.

**Pattern (kalıp, model) Teorisi**

Bu ikinci teori Goldscheider’e aittir. Goldscheider, ağrı duyusunun son ve kritik belirleyicisinin uyarının süresi ve stimülusların toplamı olduğunu ileri sürmüştür. Bu, pattern teorilerinin temelini oluşturur ve toplama (bir araya gelme) üzerine kurulmuştur. Ağrıyı uyaran sinir impulsları, ciltten algılanan duyuların arka boynuz hücrelerinde toplanması ile oluşturulur ve bu hücrelerin output'u kritik bir seviyeyi aşarsa (bu birikim belli bir seviyeyi geçerse) ağrı hissedilir. Bu teoriyle daha önce belirttiği ağrı noktaları (basınç noktalarının yeterince uyarılması sonucu ağrı oluşması şeklinde buluşunu çürütmüştür. Son teoriye göre, ayrı ayrı ağrı reseptörleri yoktur ve ağrı duyusu cilde uygulanan basınç veya ısı uyaranlarınca oluşturulan implusların sumasyonunun sonucudur. Bu teoriye özgün olarak intensivite teorisi adı verilmiş, daha sonraları ise pattern veya sumasyon teorisi denmiştir.4

Goldsheider arka boynuzda sinir impulslarının merkezi birikiminin ağrıyı belirleyen önemli etkenlerden birisi olduğunu ileri sürmüştür. Bu ana düşünceden çıkan üç temel pattern teorisi ileri sürülmüştür:

**a - Primer periferik kalıp:**

Nonspesifik reseptörlerden gelen (periferde oluşan) stimülusların toplamıdır. Duyunun niteliği, stimülusun şiddeti ile belirlenir ve oluşturulur. Stimülasyon aşırı olduğunda ağrı duyusu olarak algılanır.

**b - İmpuls kalıbı ve santral toplama:**

Livingstone’a göre ağrı, impulsların spesifik santral mekanizmalarda toplanmasıyla oluşur. Bu fikir kozalji ve hayali ekstremite ağrısı gibi değişik kronik ağrı durumlarını açıklamakta kullanılabilir. Periferdeki reseptörlerin anormal stimülasyonu (travmatik bölge), kendi kendini uyaran sinir devreleri oluşturur veya omuriliğin arka boynuzundaki nöronların aktif kalması sonucu anterolateral hücre kolonu yoluyla beyine yaylım impuls ateşi gönderilmesi, kısır bir döngüye neden olur. Beyin bu durumu ağrı olarak algılar. Bu omurilik eksitasyonunun yayılımı, otonom ve motor bulguları açıklamakta önemlidir.

**c - Duyusal etkileşim teorisi:**

Bu, hızlı sinir iletimi sistemi ile yavaş iletim sistemi arasındaki etkileşimi ve sonucunu belirtir. Etkileşim, yavaş sistemin hızlı sistem tarafından ya inhibe edilmesi ya da dengelenmesi şeklindedir. Bu, miyelinli ve miyelinsiz duyusal sinir impulsları arasındaki ilişki olarak tanımlanabilir. Bu teoriye göre, periferik sinir yaralanmasından sonra impuls iletimi ince liflerde (kalın liflere göre) bir artma gösterir. Kalın liflerin inhibe edici veya dengeleyici etkisi ortadan kalkar. Bu da birçok patolojik ağrı tiplerini açıklayabilir.

Livingston Goldsheider’in ileri sürdüğü arka boynuzdaki bu birikimi açıklamak için belirli devreler olduğunu fikrini dile getirmiştir. Noordenbros kalın sinir liflerinin ince lifleri inhibe ettiğini ve arka boynuzda substantia gelatinoza’nın dinamik süreçlerde yer aldığını ileri sürmüştür. Genellikle yetersiz olan bu teoriler “Kapı Kontrol Teorisi”ne doğru giden yolu açmıştır.

**KAPI KONTROL TEORİSİ**

1965 yılında Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından ileri sürülen teori ağrı konusunda bir devrimdir.2 Diğer teorilerde olmadığı biçimde kapı kontrol teorisi merkezi sinir sistemine hak ettiği yeri vermiştir. Dünyada ağrı biliminin babası olarak kabul edilen Bonica kapı kontrol teorisini son 100 yıl içerisinde ağrı ile ilgili kavram ve kuramlarımızı değiştiren en büyük devrim olarak nitelendirmiştir. Bu teorinin ileri sürülmesi ile birlikte periferden merkezi sinir sistemine kadar büyük araştırmalar başlamıştır. Bu araştırmalar sonucu enkefalin, endorfin ve diğer nörotransmiterlerin saptanması, spinal kordda meydana gelen önemli değişiklikler, inen kontrol sisteminin çalışması ortaya konmuştur.

Geçtiğimiz 25 yılda spinal kordun dorsal boynuzunun anatomik yapısı ve fizyolojisi hakkında önemli ilerlemeler kaydedildi. Kapı kontrol teorisine göre 14 dorsal boynuza giren Aδ ve C liflerin kapıyı açma eğiliminde, A-β kalın liflerin aktivasyonunun ise kapıyı kapama eğiliminde olduğu öne sürüldü. Böylece spinal kord gri cevherdeki büyük sensoryal transmisyon nöronlarının deşarjı regüle edilebilmekte ve stimulus ağrılı veya ağrısız olarak algılanabilmektedir. Kalın liflerin stimülasyonunun (TENS ve spinal kord stimülasyonunda olduğu gibi) kapıyı kapatarak ağrı oluşumunu ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Bu kapıdan sorumlu kesin sinaptik düzenleme hakkında spekülasyonlar mevcuttur. Bununla birlikte substantia gelatinosa tabakasındaki küçük nöronların kapıyı ayarlamada internöron olarak görev aldığı yaygın bir görüştür16.

Melzack ve Wall, kalın miyelinli liflerin periferik uyarılmasının negatif arka kök potansiyelleri oluşturduğunu ve ince C liflerinin (ağrı lifleri) uyarılmasının ise pozitif arka kök potansiyelleri oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Presinaptik inhibisyon ve eksitasyonun bir yansıması olan bu potansiyellerin arka boynuzdaki sekonder transmitter nöronların (T hücreleri) aktivitesini düzenlediğini ve inhibitör hücrelerin (I) bu düzenlemeye aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu teorinin temeli, kalın liflerin I hücrelerini eksite ettiği ve T hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna neden olduğu; tersine, ince ağrı afferentlerinin I hücrelerini inhibe ederek T hücrelerini uyarılmış durumda bıraktığıdır. Melzack ve Wall, arka boynuzdan gelen ağrı uyaranlarının beyin sapı, talamus ve limbik sistemin inen liflerinin de kontrolü altında olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu noktada kapı kontrolden beyine doğru ağrı teorisinin geliştirilmesi gerekmiştir. Bu yeni geliştirilen “conceptual kuramsal” modelde ağrının üç boyutu dile getirilmiştir.5

1. Sensoryal (duyusal) diskriminatif
2. Motivasyonal affektif
3. Kognitif (bilişsel) değerlendirme

Bu modelde ağrı sadece nosiseptor ve sinir liflerinin uyarılmasından ibaret olmaktan çıkmış çok boyutlu bir deneyim haline gelmiştir. Yukarıda sözü edilen üç öğe bütün ağrı deneyimlerinin kendiliğinden boyutu haline gelmiştir.

1. **Duyusal diskriminatif boyut (Stimülusun lokalizasyonu, süresi, şiddetinin algılanması)**

Ağrının bu boyutu talamusun ventrobazal nükleusunda oluşturulur. Kalın liflerle (A-alfa) iletilen afferent uyarı neospinotalamik yolla yukarı çıkar ve talamusun bu bölgesine iletilir. Stimülusun lokalizasyonu, süresi ve kantitatif özellikleri hakkında ilk enformasyon burada yapılır. Ventrobazal nükleustan çıkan enformasyon santral sulkusun posteriorunda somatosensoryal kortekse (Brodman'ın I - II no' lu sahaları) iletilir.

1. **Motivasyonal-Affektif boyut (Hissi davranışın belirlenmesi, emosyonel komponent)**

Ağrı deneyimleri tektir. Duyusal uyarıya anlam ve önem serebral mekanizmalar tarafından verilir. Genellikle, zihinsel dikkati, normal cevabı değiştiren, düşünce ve davranışı bozan ağrılı stimülasyonun oluşturduğu hoş olmayan duruma duyusal bir nitelik verilir. Kişi nedenden kaçınmak ve ağrıyı durdurmak amacıyla aktivite içine itilir. Ağrının bu yönüne hizmet eden nörofizyolojik mekanizma, spinal T hücrelerinden gelen çıkan impulslarla başlar, omuriliğin anterolateralinde lokalize olan paleospinotalamik ve paleospinobulber traktuslara ait ikinci nöronlar tarafından taşınır. Bu yollar medüller retiküler formasyo ve orta beyinde gri maddede sonlanır. Geniş somatik ve visseral reseptör alanlar, görme ve işitme gibi özel duyusal sistemlerden gelen diğer birçok somatosensoryal lif bu bölgelerde birleşir. Bu alanlardan çıkan lifler iki sisteme girer:

1. **Talamusun medial intralaminer nükleusları:**

Bu nükleuslardan ikisi (parafasiküler ve santral nükleuslar) öncelikle ağrı ile ilgilidir. Bu nükleusların stimülasyonu anksiete ile birlikte hoş olmayan, lokalizasyonu zayıf bir duyu oluşturur. Beraberinde korkuya benzer cevaplar ve kaçınma davranışı ortaya çıkar. Bundan sonra iletim üçüncü nöronlarla korteks ve limbik sisteme iletilir.

1. **Limbik sistem:**

Bu santral elemanı hipotalamus olan birçok subkortikal yapıdan oluşur. Limbik sistem, anterior talamus, amigdal nükleus (nükleus amigdale), hipokampus ve bazal ganglionları içerir. Bu yapılar bir duyunun affektif (hissi) niteliğini verir; duyunun hoş olan veya hoş olmayan niteliği ile ısdırap çekme ve ödüllendirme sürecini limbik sistem ayarlar. Hafıza büyük ölçüde aktive edilir ve enformasyon kaydedilir. Bundan sonra her kişinin ağrı duyusuna karşı tavır ve hissi belirlenir. Bunun üzerine ağrılı stimülasyona göre çekinme ve kaçınma davranışı oluşturulur.

1. **Kognitif (bilişsel) boyut (Ağrının değerlendirilmesi ve motor cevabın belirlenmesi)**

Kortikal aktivite duyuya entellektüel bir boyut kazandırır. Duyusal uyarı seçilir ve bir spesifik dikkat süresi enformasyon işlemine verilir. Olası koruyucu veya uzaklaştırıcı stratejiler belirlenir, sonuçlar özellikle geçmiş dönemlerdeki deneyimler değerlendirilir. Tüm bunlar, ağrı deneyimine nitelik kazandıran ve en iyi stratejinin oluşturulması için bir kararın verildiği entellektüel işlemlerdir. Frontal korteks ve ilişkili olduğu beyin alanları bu zihinsel işlemlerde ve motor mekanizmalar tarafından oluşturulan cevabın belirlenmesinde santral bir rol oynar.

**Kapı kontrol teorisi**

Geçtiğimiz 20 yılda spinal kordun dorsal boynuzunun anatomik yapısı ve fizyolojisi hakkında önemli ilerlemeler kaydedildi. 1965’te Melzack ve Wall kapı-kontrol teorisini öne sürdü14. Spinal kord dorsal boynuzda bir mekanizmanın kapı gibi davranarak periferden gelen afferent informasyonu bloke ettiği veya geçişine izin verdiği bildirildi14,15. Dorsal boynuza giren Aδ ve C liflerini kapıyı açma eğiliminde, A-β kalın liflerin aktivasyonunun ise kapıyı kapama eğiliminde olduğu öne sürüldü. Böylece spinal kord gri cevherdeki büyük sensoryal transmisyon nöronlarının deşarjı regüle edilebilmekte ve stimulus ağrılı veya ağrısız olarak algılanabilmektedir. Kalın liflerin stimülasyonunun (TENS ve spinal kord stimülasyonunda olduğu gibi) kapıyı kapatarak ağrı oluşumunu ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Bu kapıdan sorumlu kesin sinaptik düzenleme hakkında spekülasyonlar mevcuttur. Bununla birlikte substantia gelatinosa tabakasındaki küçük nöronların kapıyı ayarlamada internöron olarak görev aldığı yaygın bir görüştür16.

**Nöromatriks teorisi**

Melzack, ağrı mekanizmalarını açıklarken fantom ağrısında olduğu gibi bazı ağrı tiplerinde kapı kontrol teorisinin yetersiz kaldığını fark ederek yeni bir teori öne sürmüştür17. Bu yeni teorisinde korteks - limbik sistem ve talamus – korteks arasında geniş yayılımlı nöron ağını bulunduran çemberlerin bulunduğunu bildirmiştir. Tüm bu nöron ağının yayılımının ve sinaptik bağlantılarının başlangıçta genetik olarak belirlendiğini, daha sonra sensorial inputlarla şekil verildiğini öne sürerek bu sisteme “nöromatriks” adını vermiştir. Bu çemberler nöromatriksin farklı komponentlerinde paralel işlem yapılmasına izin verir ve işlem sonucunda ortaya çıkan “çıktı”ların birbirleriyle etkileşmesini sağlar (Şekil 4). Tekrarlayan dairesel işlemler ve nöromatriks boyunca sinir impulslarının sentezi, karakteristik “nöroimza”nın oluşumunu sağlar. Nöroimza, tüm nöromatriks içinde sinaptik bağlantıların örnekleri ile oluşturulur. Nöromatriksin parçaları majör sensorial olayları içeren bilgileri işleyecek şekilde özelleşebilir. Bunlara nöromodül adı verilebilir ve nöroimzanın etkilerini taşır. Nöroimza bir dizi sürekli çıktı sayesinde beyinde farkında olma ve spinal korda kas reaksiyonlarını sağlar16,17.

Nöroimza, bir inputla tetiklenir veya module edilebilir ancak input sadece bir tetiktir, nöroimzayı oluşturmaz. Nöromatriks sinir impuls örneklerine dayanarak özgün nöroimzasını oluşturur. Nöromatrikste nöronların dizilmesi, imza örneğini oluşturacak spesifik fonksiyonu sağlayacak şekilde genetik olarak programlanmıştır. Sonuçta, entegre nöroimza paterni farkında olmayı ve hareketi oluşturacaktır17.

Nöromatriks programlarında birden fazla input rol alabilir. Bunlar 1) sensorial inputlar: kutanöz, visseral ve diğer somatik reseptörler, 2) kognitif durumları etkileyecek görsel ve diğer sensorial inputlar; 3) beynin diğer alanlarından fazik ve tonik kognitif ve emosyonel inputlar; 4) intrensek nöral inhibitör modulasyon; 5) vucüdun stres ayarlayıcı sistemlerin aktivasyonu: sitokinleri içerecek şekilde endokrin, otonomik, immün ve opioid sistemler. Nöroimza paterni, sensorial inputlar ve kognitif olaylarla modüle edilebilir. Kas, kemik ve sinir dokusunda lezyon oluşturan stresörler spesifik nöroimzayı oluşturarak kronik ağrı gelişimini indükler. Yani homeostazis sağlanmadığında nöromatriks kronik ağrı gelişmesi için şartları sağlayabilir.

C

S

A

NÖROMATRİKS İNPUTLARI

NÖROMATRİKS ÇIKTILARI

Kognitif ilişkili beyin alanları:

deneyim, dikkat, anksiete

Duysal işaret sistemleri

kutanöz, visseral, musküloskeletal girdiler

Duygusal ilişkili beyin alanları

Limbik sistem ve ilişkili homeostatik stres mekanizmaları

Ağrının Algılanması

duysal, kognitif ve

affektif boyutlar

Hareket programları

istemli veya istemsiz hareketler

Stres regülasyonu

kortizol, noradrenalin ve endorfin düzeyleri, immün sistem aktivitesi

Zaman

Şekil 4. Duysal, kognitif ve affektif nöromodüllerden oluşan nöromatriksin aktivite paternini etkileyen faktörler. Nöromatrikste oluşan çıktı paternleri, ağrı deneyiminin bir çok boyutunu, homeostatik ve davranışsal cevaplarını oluşturur17.

**SONUÇ**

Tüm bu bağlantılar doku hasarını *ağrı*’ya dönüştüren kodlama mekanizmalarında ve ağrının modülasyonunda yer almaktadır. Bununla birlikte ağrı çok boyutlu bir deneyimdir ve yer, zaman, yoğunluk ve submodalite gibi somatik sensoryal olayları içerir. Kaçma ve diğer tepkisel davranışları içeren motivasyonel-emosyonel mekanizmalarla birliktedir. Sensoryal, motivasyonel ve kognitif proseslerin kompleks etkileşmesi, entegre motor cevapları etkileyerek ağrıyı karakterize eden davranışı belirler. Bu mekanizmalar, davranışsal cevap patternlerine katkıda bulunan tüm beyin alanlarını içerir. Bunlar motor korteks, bazal ganglia, hipotalamus, beyinsapı ve ventral boynuzda cevap oluşturan mekanizmalardır.

Sonuç olarak denilebilir ki diğer bilinçli duyular gibi ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının alınması ve onun uygun şekile dönüştürülerek taşınması ve santral sinir sistemine iletilmesine bağlıdır. Bu ağrı, kompleks mekanizmalar sonucu oluşan; periferik, spinal ve supraspinal olarak modüle edilebilen, emosyonel ve davranışsal cevapları da içeren çok boyutlu bir deneyimdir.

**ANAHTAR KAVRAMLAR**

* Akut ağrı hemen her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır; kronik ağrı ise nosisepsiyon kaynaklı olabilir fakat psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar
* Epikritik duyular (hafif dokunma, basınç, propriosepsiyon ve ısı ayırımı) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genellikle kalın myelinli sinir lifleriyle iletilirler. Buna karşılık protopatik duyular ise (ağrı) yüksek eşikli, ince, az myelinli (A-delta) ve myelinsiz (C) grubu liflerle iletilir
* Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanmasıyla son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne **nosisepsiyon** adı verilir ve dört bölümden oluşur; 1) Transdüksiyon, 2) Transmisyon, 3) Modülasyon, 4) Persepsiyon
* Aδ lifler, hızlı iletime sahiptir (12-30 m/s) ve primer olarak iyi lokalize, keskin, delici ağrıdan yani **ilk ağrı**dan sorumludur. C-polimodal lifler mekanik, termal ve kimyasal noksioz uyarıya daha düşük hızda cevap verir (< 2 m/s). Künt, yanıcı ve zor lokalize edilebilen ağrıdan sorumludur ve **ikinci ağrı** olarak bilinir çünkü ilk ağrı duyumundan çok az sonra algılanır
* Dorsal boynuza ulaşan mesajlar özellikle iki tip nörona taşınır 1) ***Nosiseptif spesifik*** ve 2) Ağrılı veya ağrısız uyaranlara geniş bir stimulus yoğunluğunda dereceli bir şekilde cevap veren wide-dynamic range (***WDR)*** hücreleridir
* Gri cevher Rexed tarafından tanımlanmış 10 adet laminadan oluşur. Genel olarak A-delta lifleri Lamina I, Lamina II’nin ventral kısmında ve Lamina V’te sonlanır. Kalın myelinli lifler (A-beta) lamina IV ve derin dorsal boynuzda (Lamina V ve VI) sonlanır. İnce myelinsiz C lifleri lamina I - II boyunca ve santral kanal etrafında lamina X’da sonlanır
* Spinotalamik traktus (STT) nosiseptif bilginin taşınmasında en önemli yolaktır ve spinal kordun anterolateralinde yer alır. STT nöronlarının hücre gövdeleri dorsal boynuzda yer alır, aksonlarının çoğu orta hattı spinal kordun beyaz kommisüründe geçer ve karşı tarafta anterolateralde yukarıya seyreder
* Serebral kortekste, somatosensorial korteks ve singulat korteks ağrının algılanmasında rol alır. Nosisepsiyon için somatosensorial korteks en önemli alandır ve beynin santral sulkusunun posteriorunda yer alır
* Doku hasarı sonucu ortaya çıkan aljezik maddeler “inflamasyon çorbasını” oluşturur ve bunlar nosiseptörleri etkileyerek yüksek eşik değerlerini düşük eşik değerlerine dönüştürür. Sonuçta *periferik sensitizasyon* gelişir. Bu şekilde doku hasarı olan bölgede düşük yoğunluktaki bir mekanik uyarı, artmış sensitizasyon sonucunda ağrı olarak algılanır (**primer hiperaljezi**)
* Santral sensitizasyonun en önemli elementleri dorsal boynuzda WDR nöronlarının konsantre olduğu Lamina V’dedir. P maddesi **NK1** reseptörünü, glutamat ise **AMPA** reseptörünü aktive eder ve hızlı, tam bir depolarizasyona yol açar. WDR nöronlarında bulunan **NMDA** reseptörleri artmış bir iletime ve aksiyon potansiyellerin birikimine neden olur. NMDA reseptörün bu başlangıç aktivasyonuna *wind-up* (ateşlenme, kurgulanma) denir
* Dorsal boynuzdaki nöron membranının sürekli olarak depolarizasyonu nöronun hipereksitabilitesine ve kısır döngü şeklinde fasilitasyonuna yani santral sensitizasyon siklusuna yol açar. Santral sensitizasyon, dorsal boynuz nöronların reseptif alanını genişletir, eşik değerini düşürür ve stimulusa karşı verilen cevabın yoğunluğunda ve süresinde uzama oluşturur (**sekonder hiperaljezi**)
* Desandan modülasyonda çeşitli supraspinal yapılar (özellikle periaquaduktal gri madde ve nukleus rafe magnus) spinal korddan aşağıya lifler göndererek dorsal boynuzdaki ağrı iletimini inhibe eder
* Kapı kontrol teorisi; spinal kord dorsal boynuzda bir mekanizmanın kapı gibi davranarak periferden gelen afferent informasyonu bloke eder veya geçişine izin verir. Dorsal boynuza giren Aδ ve C lifleri kapıyı açma eğiliminde, A-β kalın liflerin aktivasyonu ise kapıyı kapama eğilimindedir
* **Nöromatriks** teorisi ; korteks - limbik sistem ve talamus – korteks arasında geniş yayılımlı nöron ağını bulunduran iç içe geçmiş daireler bulunur. Tüm bu nöron ağının yayılımı ve sinaptik bağlantılar, başlangıçta genetik olarak belirlenir, daha sonra sensorial inputlarla şekil verilir. Tekrarlayan dairesel işlemler ve nöromatriks boyunca sinir impulslarının sentezi, karakteristik “**nöroimza**”nın oluşumunu sağlar
* Ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının alınması, onun uygun şekile dönüştürülerek taşınması ve santral sinir sistemine iletilmesine bağlıdır. Bu ağrı, kompleks mekanizmalar sonucu oluşan, periferik, spinal ve supraspinal olarak modüle edilebilen, emosyonel ve davranışsal cevapları da içeren çok boyutlu bir deneyimdir

**KAYNAKLAR**

1. Neurophysiologic basis of pain. Gary Jay Brenner. In Ballantyne JC, ed. The Massachusettes General Hospital Handbook of Pain Management, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2006; 3-18.
2. Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. In Sandler AN, ed. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999;213-229.
3. Yaksh TL, Luo DZ. Anatomy of the pain processing system. . In Steven D Waldman, ed. Pain Management. Philadelphia, Saunders Elsevier 2007; 11-20.
4. Yaksh TL. Dynamics of the pain processing system. . In Steven D Waldman, ed. Pain Management. Philadelphia, Saunders Elsevier 2007; 3-10.
5. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol 1997;14:2-31.
6. Wilson JE, Pendelton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. Am J Emerg Med 1989;7:620-623.
7. Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesics: opioids and future options. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 3rd edn. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1998:915-983.
8. Raj PP. Pain mechanisms. In Raj PP, ed. Pain Medicine, 1st ed. Los Angeles:Mosby, 1996;12-23.
9. Battalgia G, Rustioni A. Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. J Comp Neurol 1988;277:302-312.
10. Hepler JR, Toomim CS, McCarthy KD, et al. Characterization of antisera to glutamate and aspartate. J Histochem Cytochem 1988;36:13-22.
11. Malberg AB, Yaksh TL. Effect of continuous intrathecal infusion of omega-conopeptides, N-type calcium-channel blockers, on behavior and antinociception in the formalin and hot plate tests in rats. Pain 1995;60:83-90.
12. Andrade R, Malenka RC, Nicoll RA. A G protein couples serotonin and GABAB receptors to the same channels in hippocampus. Science 1986;234:1261-1265.
13. Yaksh TL, Wilson PR. Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. J Pharmacol Exp Ther 1979;208:446-453.
14. Katz J, Melzack R. Measurement of Pain. In Sandler AN, ed. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999;231-252.
15. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A conceptual model. In Kenshalo D ed. The Skin Senses. Springfield, IL, Charles C Thomas 1968;423-443.
16. Melzack R, Katz J. A conceptual framework for understanding pain in the human. In Steven D Waldman, ed. Pain Management. Philadelphia, Saunders Elsevier 2007; 3-10.
17. Butterworth JF, Strichartz GR. The α-2 adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg 1993;76:295-301.