

## **AĞRI ve İNFLAMASYON**

Yrd.Doç.Dr. Levent Yazmalar  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilimdalı

### **AĞRI**

Ağrı tarihi insanlık tarihi kadar eskidir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Tanımı

Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan

Bir doku harabiyetine bağlı olan /olmayan,

Kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili

Hoş olmayan

Emosyonel ve sensoriyal bir duyu

Her zaman organik neden belirlenemeyebilir

Psikolojik faktörlere bağlanması gerekmez

Algılamada kişisel deneyim-çevre etkisi.

Subjektif semptom

### **AĞRININ KİMYASAL MEDİATÖRLERİ**

Doku lezyonları oluşturacak kadar kuvvetli olan zararlı uyarılar birçok algenik ve pro-enflamatuar kimyasal medyatörlerin salınımına yol açar.

### **AĞRININ KİMYASAL MEDİATÖRLERİ**

- Bradikinin; Delta ve C tipi lifleri direkt uyarır.

Prostaglandin yapım ve salınımını artırır.

Plazma kininojenden üretilir.

- Serotonin; Nosiseptörleri duyarlılaştırır.

Trombositlerden salınır.

- Histamin; Nosiseptörleri duyarlılaştırır.

Mastositler, bazofiller ve trombositlerden salınır.

- P maddesi; Venüllerde dilatasyona yol açar

Histamin salınımını tetikler.

Dokularda yapılan bir polipeptit.

- Prostaglandinler ve lökotrienler; Hasarlı doku hücrelerinden sentezlenir.

### **Ağrı algılama basamakları**

Transdüksiyon

Transmisyon

Modulasyon

persepsiyon

### **Transmisyon**

Bilinçli aktive için reseptörden duyunun M. Spinalise gitmesi ve yukarıya giden ve Talamus ve kortekse giden resiprokal bağlantıların tümü.

### **Transmisyon**

Projeksiyon nöronlar

Lokal eksitatör ara nöronlar

İnhibitör ara nöronlar rol oynar

### **Eksitatör nörotransmitterler**

Glutamat

P maddesi

Nörokinin A

Kolesistokinin

Nitrik Oksit(NO)

### **İnhibitör nörotransmitterler**

Endojen opioidler

GABA

Asetil Kolin

Glisin

Somatostatin

Nörotensin

### **Modulasyon**

Ağrının algılanması

Ağrıya cevap

### **Modulasyon**

Reseptörden gelen uyarının perifer veya merkezde

Değişime uğraması.

Suprese edilmesi ve düzenlenmesi

Modulasyon M. Spinalis seviyesinde olur.

### **Persepsiyon (algılama)**

Supraspinal seviyede olur.

Korteks

### **AĞRI DUYUSU**

Ağrı duyusuna ait duyu organları vücudun tüm dokularında yer alan çıplak sinir uçlarıdır

Ağrı impulsları merkezi sinir sistemine 2 lif sistemi ile aktarılır:

Bu nosiseptif sistemlerden biri 2-5  $\mu\text{m}$  çapta ince, **miyelinli A $\delta$  liflerden** yapılmış olup ileti hızı 12-30 m/s'dir

Diğeri 0.4-1.2  $\mu\text{m}$  çaplı **miyelinsiz C liflerinden** kuruludur. Bunlara dorsal kök C lifleri adı verilir. Bu liflerin ileti hızı 0.5-2 m/s'dir

Ağrıyı ileten primer afferent lifler tarafından salgılanan sinaptik transmitter **P maddesidir**

### **AĞRI MERKEZLERİ VE AĞRI YOLLARI**

#### **NÖRONLAR**

Motor nöronlar: Beyin ve medulla spinalisten gelen mesajları istemli kaslara iletirler.

Duysal nöronlar: Duysal girdileri alırlar.

(ağrılı, termal)

Assosiyatif nöronlar (İnternöronlar): Mesajları nörondan nörona iletirler.

#### **AĞRININ ALGILANMASI**

Deri veya derin dokulardaki (kaslar, iskelet, organlar) bütün reseptörler aferent sinir lifleriyle sinir merkezlerine (omurilik ve beyin) bağlıdır.

### **SİNİR LİFLERİ**

3 gruba ayrılabilir:

#### **Primer,**

reseptörden omuriliğe uzananlar

#### **Sekonder,**

omurilikten talamusa uzananlar

#### **Tersiyer,**

talamustan serebral korteksin

ilgili alanlarına uzananlar.

### **PRİMER AFFERENT LİFLER**

#### **AĞRININ HİSSEDİLMESİ**

Serebral korteksin bir çok bölgesi ağrının hissedilmesiyle ilgilidir

En önemlilerinden biri, santral sulkusun arkasına yerleşmiş olan Primer Somatoduysal Korteks'tir.

Primer somatoduysal korteksin, ağrının kaynağı ve yoğunluğunun ayırımının tek sorumlusu olduğuna inanılmaktadır.

Ağrı yolları

### **NOSİSEPTÖR KONSANTRASYONU YÜKSEK ALANLAR**

1. Mukozal membranlar
2. Periosteum
3. Derin fasya
4. Ligamentler
5. Eklem kapsülleri
6. Kornea
7. Subkutanöz doku

### **NOSİSEPTÖR KONSANTRASYONU ORTA ALANLAR**

1. İskelet Kası
2. Kalp Kası
3. Düz Kas

### **NOSİSEPTÖR KONSANTRASYONU DÜŞÜK ALANLAR**

1. Kemik
2. Kıkırdak
3. Kemik İliği

### **Ağrının Değerlendirilmesi-1**

Hekime götüren en önemli semptom

Subjektif bir durum

Kişisel deneyimler

Kültürel

Ekonomik

Sosyal

Çevresel

Ailesel

### **Ağrının Değerlendirilmesi-2**

- Ağrı gerçekten var mı?
- Ağrının özellikleri nelerdir?
  - Yeri-yayılmaması
  - Süresi
  - Ağrı paterni
  - Başlatan-tetikleyen faktörler
  - Artıran azaltan faktörler
  - Şiddeti
  - Kalitesi

### **Ağrının Değerlendirilmesi-3**

- Ağrıyı başlatan neden var mı?
- Ağrının günlük aktivitelere etkisi
- Ağrıya eşlik eden diğer semptomlar
- Diğer sistem sorgulaması

### **Ağrıyı Objektif Değerlendirme Amacı**

Doğru tanı

Doğru tedavi

Gerekli süre ve dozda tedavi

Tedavi etkinliğini belirleme

Ağrıyı etkileyen faktörleri belirleme

Tedavi boyunca ağrı seviyesindeki değişiklikleri belirleme

### **Ağrı Ölçüm Yöntemleri**

Algometre

McGill ağrı sorgulama formu

Ağrı haritası

Ağrı günlüğü

VAS

Ağrı yok----- Dayanılmaz ağrı

### **Enflamasyon**

Zararlı herhangi bir nedene karşı vücudun verdiği cevap

Dokuda oluşan hasara karşı vücudun yerel cevabı

### **Enflamasyon yanıtı belirleyenler**

Etkenin gücü

Temas süresi

Olayın genişliği –lokalizasyonu

Bölgenin damarlanması

Hastanın genel durumu

Yapılan tedavi

### **Ateş ve akut faz reaktanları-1**

**Ateş**, eksojen pirojene karşı doku hasarının bulunduğu bölgeden salınan proenflamtuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi ) PGE2 aracılığı ile oluşturduğu bir yanıttır.

Ateş organizmada zararlı etkene karşı nonimmün ve sellüler immün savunma mekanizmalarının harekete geçtiğinin bir göstergesidir.

### **Ateş ve akut faz reaktanları-2**

**Salınan sitokinler** KC parenkim hücrelerini uyararak değişik mekanizmalarla organizmanın non-spesifik savunmasına katkıda bulunan **antitripsin, antikimotripsin, seruloplazmin, kompleman 3 (C3), fibrinojen, CRP, ferritin** gibi **akut faz reaktanlarının** sentezlenmesine katkıda bulunurlar.

Akut faz proteinlerin fonksiyonu

Patojenlerin fagositozunu kolaylaştırır.

Doku hasarını önlerler

Hasar gören dokularda tamire yardımcı olurlar.

### **Fagositler ve NK hücreler**

Kan monositleri, doku makrofajları, nötrofiller gibi güçlü **fagositler**, mikroorganizmaları fagosit ederek onları öldüren hücrelerdir. **Fc** yüzey **reseptörleri** taşırlar ve lizozomal granüllere sahiptirler. Direkt sitotoksik etkilerini **apoptoz** aracılığı ile yaptığı sanılmaktadır.

Fagositik aktivitesi olmayan **NK hücreleri** fungus, protozoon ve özellikle virüslere ve tümör hücrelerine saldırarak onları tahrip ederler.

### **Fagositoz ve inflamasyon-1**

**Fagositoz** mikroorganizmaların/yabancı maddelerin görevli fagositler içine alınarak parçalanması ve sindirilmesi olayıdır.

Mikroorganizmaların fagositlere bağlanmasını kolaylaştıran antikorlara **opsonin** , bu olaya **opsonizasyon** denir.

Öldürme işi esas olarak “**süperoksid- miyeloperoksidaz**” sisteminin kombine çalışmasıyla patlayıcı karakterdeki “**respiratory burst**” olayları sonucu oluşan güçlü **oksijen radikalleri** tarafından yapılır. Öldürülen organizmalar **litik** enzimlerle parçalanıp dağıtılır.

Bu sistemin zayıf olduğu kişilerde her zaman öldürme olmayabilir. Örn. klamidia, riketsiya ölmeden uzun süre makrofajlarda canlı kalabilir.

### **Fagositoz ve inflamasyon-2**

**İnflamasyon**, çeşitli etkenlerin neden olduğu doku hasarlarına karşı organizmanın selüler ve humoral düzeydeki güçlü ve abartılmış fizyolojik yanıtlarıdır.

**Amacı**; etkeni (bakteri gibi) ve ortaya çıkan ürünleri (immün kompleks gibi) ortadan kaldırmak, etkeni olduğu yerde sınırlı tutmak ve kontrol sağlandıktan sonra doku hasarının tamir ve yenilenmesine olanak sağlamaktır.

### **İnflamasyon Dört klasik belirtisi**

**kolor** (yerel ısı artışı),

**dolor** (yerel ağrı),

**rubor** (yerel kızarıklık),

**tumor** (yerel şişlik), ve

**fonctio laesa** (fonk.kısıtlanması)

Mikroorganizmaları tanıma yeteneğine sahip anahtar hücreler **lenfositlerdir**.

Lenfositlerin iki tipi vardır.

**1. T- hücreleri:** timus'da gelişir

**2. B- hücreleri:** kemik iliğinde gelişir

### **Ekstraselüler mikroorganizmaların eliminasyonu-1**

B- hücreleri enfeksiyona yanıtta sentezlediği **antikorları** kullanır.

İnfeksiyon etkeni ile ilk karşılaştığında kanda antikor yoktur.

7 - 10 gün sonra kanda düzeyi yükselir ve pik yaptıktan sonra baseline'a düşer (**primer yanıt**).

Aynı etken ile bir daha karşılaştığında 24 saat içinde kanda pik düzeye ulaşır (**sekonder yanıt**).

Antikorlar bakterinin yüzey yapılarını (protein/karbonhidrat/lipid) tanır.

### **Ekstraselüler mikroorganizmaların eliminasyonu-2**

Antikorlar çözünürdür ve ekstraselüler mikroorganizmaları etkilemek için dokulara difüze olabilirler. Mikroorganizmalara bağlanan antikorlar, onları elimine etmek için iki **efektör** mekanizmayı aktive eder:

1. **Kompleman sistemin aktivasyonu:** Bakteriyal lizis/ opsonizasyon

2. **Fagozitoz:** İntraselüler öldürme

### **Makrofajlarda uzun süre yaşayan mikroorganizmaların eliminasyonu**

Antikorlar ve kompleman sistem belirli bakterileri yok edebilirler, ancak makrofajlarda yaşayıp çoğalabilen "**Mikobakteriyum tüberkülozis**" gibi bazı mikroorganizmaları öldüremezler. Bunların eliminasyonu **T - Helper hücreleri** kullanılarak yapılabilir. Bu hücreler **T -hücre antijen**

**reseptörlerini** kullanarak intraselüler bakteri içeren makrofajları tanıyabilirler. Bunlar, makrofajların bakteriyal öldürme mekanizmalarını stimüle eden **sitokinleri** salgılamalarına yardım ederler.

## **FİBRİNOJEN**

Geç yükselir.

İnflamasyon geçtikten sonra hemen düşmez.

Saklanmış plazmada bakılamaz.

Yükselmesi, sedimentasyon hızındaki yükselmeden sorumlu faktör.

## **ESH'nın klinik kullanımı**

Avantajları: Ucuz ve kolay

Genel olarak hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir (RA, sistemik vaskülitler).

Polimiyaljiya romatika ve temporal arteritin tanısında ve izleminde kullanılan parametrelerden biri

## **ESH'nın klinik kullanımı**

Asemptomatik kişilerde tarama testi olarak kullanılmamalı

Nedeni bilinmeyen bir ESH yüksekliğinde hastanın öykü ve fizik bakışına uygun testler yapıp birkaç ay sonra tekrarlanmalı

## **C-reaktif protein (CRP)**

Hastalık aktivitesinin saptanmasında daha iyi bir belirleyici

Yaş,

Hb düzeyi,

Ig düzeyi gibi faktörlerden etkilenmez.