

— Derleme —

A Ğ R I

(Türleri, Yolları, Teorileri, Mediatör ve Reseptörleri)

Dr. Zeynep ESENER*

Ağrı, Latince "poena" (ceza, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Hastayı doktora getiren en önemli neden olup, onun koruyucusu olabildiği gibi, yaşamından bıktıran bir etken de olabilmektedir. Koruyuculuğu, hastayı tanıya yönelik araştırmaya yöneltmesindedir. Ancak bunun ötesinde, başlı başına tedavi gerektiren bir hastalık haline gelebilmektedir.

Çok çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı derecede olanları ağrıya neden olmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Ağrı, kaynak ve nedenlerine göre birçok şekilde sınıflandırılmakta olup, en sık kullanılanı, ağrıyı yüzeysel, derin, visseral, yansıyan ve psikojenik olmak üzere ayıran sınıflandırmadır (17, 24). Yüzeysel ve derin ağrılara, aynı yolları kullandıkları için somatik ağrı da denilmektedir. Daha sonra ağrı yolları ve mediatörleri konusunda değinileceğinden, yüzeysel ağrıya burada değinilmeyip, özelliği olan bazı ağrı türlerinden söz edilecektir.

Derin ağrı : Eklem, tendon, kas ve fasyadan kalkan uyarılar cilt-tekilere benzer şekilde ince liflerle taşınır ve aynı yollarla iletilir. Derin ağrı, genellikle künt ve zonklayıcı olup, beraberinde gelişen otonom yanıtlar nedeniyle nahoş duyuyla birlikte. İyi lokalize edile-

* Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Doçenti.

mez ve yayılma eğilimi gösterir. Derin ağrı liflerinin sonları, kimyasal maddeler, kas liflerinin gerilmesi gibi mekanik etkenler veya intermitten klodikasyonda olduğu gibi metabolik ürünlerle uyarılmaktadır (5, 24).

Visseral ağrı : İç organlardan kalkan ağrılı uyarılar, otonom sistem, genellikle de sempatik sisteme ait afferent yollarla taşınırlar. Visseral ağrıya neden olan uyarılar arasında, kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmaları ve kan akımının azalması sayılabilir. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç olup, kan basıncı ve nabız sayısında azalma, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birlikte dir (5, 24).

Yansıyan ağrı : Visseral veya somatik ağrılar, yanlış algılanarak uyarı yerinden farklı bir yerde duyulabilmektedir. Kardiak ağrının sol kol, diafragmatik ağrının sol omuza yansması iki klasik örnektir. Yansıyan ağrının açıklanması için pekçok hipotez ileri sürülmektedir. Bir görüşe göre olay, anatomik olup endodermal yapıların ağrısı aynı segmental kökenli dermatoma yansmaktadır. Nörofizyolojik olarak ise, birçok cilt ve visseral afferent lifin, ağrı yolu üzerinde aynı ikinci nöron üzerine konverjansı ile açıklanmaktadır (5, 24).

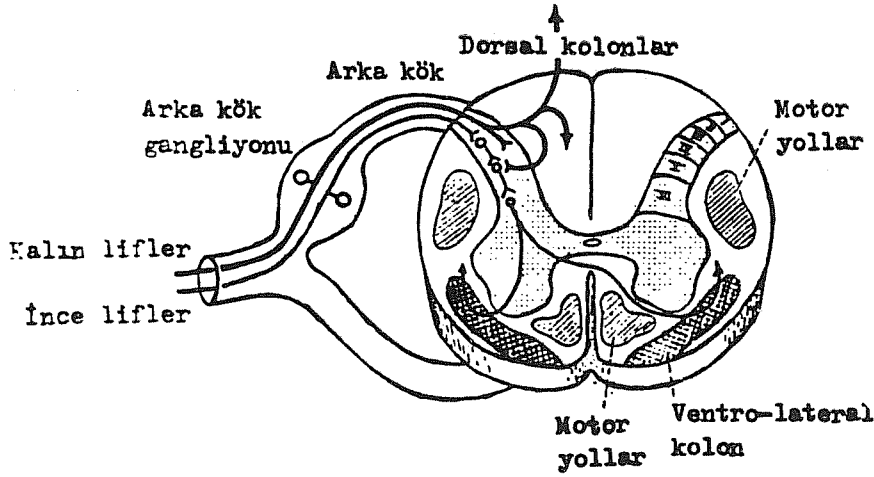
Tetik noktaları (trigger alanları, miyaljezik noktalar) : Bu kavram yansıyan ağrı ile yakından ilgilidir. Tetik noktaları, cilt, kas ve bağ dokusunda küçük, yuvarlak, hipersensitif alanlar olup genellikle yansıyan ağrı bölgesinin periferindedir. Uyarıldıklarında yansıma alanı ve ilgili organda ağrıya neden olurlar. En sık olarak miyofasyal yapılarda (miyofasyal sendromlar) görülmektedirler. Akut yaralanmalardan sonra da, yaralanan alan dışında tetik noktaları oluşmaktadır. Bu noktalar, basınç, iğneleme, hareket, gerilme, aşırı sıcak veya soğukla aktive olabilir (5). Kas - iskelet sistemindeki birçok tetik noktasının yerleşimi, klasik akupunktur noktalarına uymaktadır (4). Tedavide, noktanın iyice belirlenmesi ve prokainle bloke edilmesi de etkili olmaktadır. Bu şekilde tetik nokta ile yansıma alanı arasındaki sinirsel bağlantılar kesilmekte, sadece ağrı değil birlikte görülen kas spazmı da ortadan kalkmaktadır (5).

AĞRI YOLLARI

Epidermis ve dermiste ağrının algılanmasından sorumlu iki tür sinir lifi vardır. Bunlar kalın, miyelinli ve iletimin hızlı olduğu A-alfa ve A-beta lifleri ile ince, miyelinsiz, iletimin yavaş olduğu C lifleridir. (5). Deneysel çalışmalar C liflerinin, inflamasyonda olduğu gibi ge-

çikmiş, yanıcı ve inatçı karakterde ağrıdan sorumlu olduğunu göstermektedir. Mekanik veya elektrik uyarıların neden olduğu keskin ağrı ise kalın liflerce taşınmaktadır. Kalın lifler daha çabuk uyarılır ve uyarı hızı lifin çapı ile doğru orantılıdır. Uyarı şiddeti arttıkça ince lifler de uyarılmaktadır (24).

Ağrılı uyarıyı taşıyan liflerin hücre cismi (ağrı yolunun 1. nöronu) arka kök gangliyonda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve bir kısmı doğrudan dorsal kolon içinde talamusa giderken (neospino-talamik trakt), diğerleri arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Bu nöronun aksonu orta hattı geçerek karşı tarafta lateral spino-talamik traktı oluşturur (Şekil 1). Bu yol da yukarı çıkarak talamusun lateral çekirdeğinde sonlanır (3. nöron). Buradan çıkan uzantılar da kortekste post-sentral girusa gider. Bu klasik ağrı yoluna ek olarak, buradan çıkan bazı kolateraller retiküler sisteme giderek sinapslar yapmaktadır. Bu şekilde multisinapslarla beyin sapının retiküler formasyonu uyarılmakta ve ağrılı uyarıların geniş bir korteks alanını etkilemesi sağlanmaktadır (5).



Şekil 1 : M. Spinalis düzeyinde ağrı yollarını gösteren kesit.
Romen rakamları arka boynuz laminalarını göstermektedir.

Talamus ve korteksin ağrı algılanmasındaki önemleri hala tartışılmalıdır. Kortikal lezyonlar ağrı algılanmasında sadece geçici ve minimal bozukluk yaparken, talamusun tahribi vücudun karşı tarafında bütün ağrı hissini ortadan kaldırmaktadır. Talamik duyular kaba ve lokalizasyonları belirsiz olup, ağrının lokalizasyonu ve şiddetindeki

değişikliklerin belirlenmesinde sensorial korteks esastır. Bazan çok önceden geçirilmiş ve ortadan kalkmış bir lezyondan sonra veya spinal ve periferik sinirleri etkileyen bazı durumların sekeli olarak, hastalar inatçı ve sürekli ağrı duyarlar. Bu durum talamokortikal yollarda anormal bir aktivitenin oluşması ile açıklanmakta ve ağrı, afferent yolun daha aşağı seviyede kesilmesi gayretlerine karşın sürmektedir. Böyle hastalarda kordotomi, periferik sinir veya köklerin tahribi etkili olmazken, sensorial korteksin lokal tahribi semptomları ortadan kaldırmaktadır (5, 24). Sonuç olarak, ağrının bilinçte değerlendirilmesi, sağlam bir korteks ve talamus aktivitesine bağlıdır. Bu şekilde kişi ağrısını yorumlar ve ağrı deneyimine göre, kişisel reaksiyonunu oluşturur. Bu da büyük ölçüde hastanın önceki deneyimleri, kişilik, zeka ve kültür seviyesine bağlıdır. Konu ile ilgisi nedeniyle ağrı eşığı kavramına burada değinmekte yarar vardır.

Ağrı eşığı, sensorial algılama alanlarını uyarak talamus ve kortekste ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanmaktadır. Birçok etkenler, ağırlı uyarıların algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasını etkileyerek ağrı eşığını değiştirmektedir.

1. Psikolojik etkenler : Davranış biçimi, ilave sıkıntılar, dikkat ve önceki deneyimler gibi etkenler ağrının algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasında çok etkilidirler. Örneğin, müzik dinlenmesi gibi bazı basit yöntemlerle dikkat odağının değiştirilmesi ağrı eşığını % 35 oranında yükseltebilmektedir (7). Telkin, hipnoz, sempati kuvvetli analjezikler kadar etkili olabilmektedir (23).

2. Yapısal etkenler : Kişiler yaşlandıkça hayatın baskı ve streslerini daha iyi kabul etmekte ve ağrıya dayanıklı hale gelmektedir. Cinsiyet te önemli bir etkendir. Ağrı eşığı, erkeklerde gün boyunca periodik olarak değişirken, kadınlarda menstrüel sıklusa bağımlı olarak değişmektedir (5).

3. Nörolojik etkenler : Ciltteki fizik değişiklikler kişiyi ağırlı uyarana karşı daha duyarlı kılmaktadır. Ağrının süresi de ağrıya yanıfta önemli bir etken olup, derin dokulardaki ağırlı uyarılar ne kadar uzun sürerse, kişi o kadar az reaksiyon gösterirken, yüzeysel bölgelerdeki ağrılar zamanla artmaktadır (5).

AĞRI TEORİLERİ

Ağrının iletilmesi, algılanma ve değerlendirilmesini açıklamaya yönelik birçok teori ileri sürülmüştür :

Spesifik Teori (5, 24) : Bu teoriye göre, ağrılı uyarıları periferden spinal korda, oradan da talamus ve korteksteki spesifik merkezlere taşıyan spesifik ağrı yolları vardır. Yani ağrı diğer duylularda olduğu gibi kendine özgü yollarla taşınmaktadır. Ancak bu teori, tetik bölgeleri, uyarının kalkmasında sonra da ağrının sürmesi, patolojik ağrı (uyaranın şiddeti ile bağdaşmayan derecede ağrı), aynı şiddetteki uyarının bazan daha az, bazan daha çok ağrıya neden oluşu, bazı durumlada sinirin kesilmesinden sonra da ağrının sürmesi gibi klinik durumların açıklanmasında yetersiz kalmaktadır.

Model (pattern) Teorileri (3, 9) : Bunlara göre, bütün duyu türlerine ait uyarılar aynı afferent yollarla taşınmakta, ancak farklı özellikler çeşitli aktivite modellerinin santral analizinden doğmaktadır.

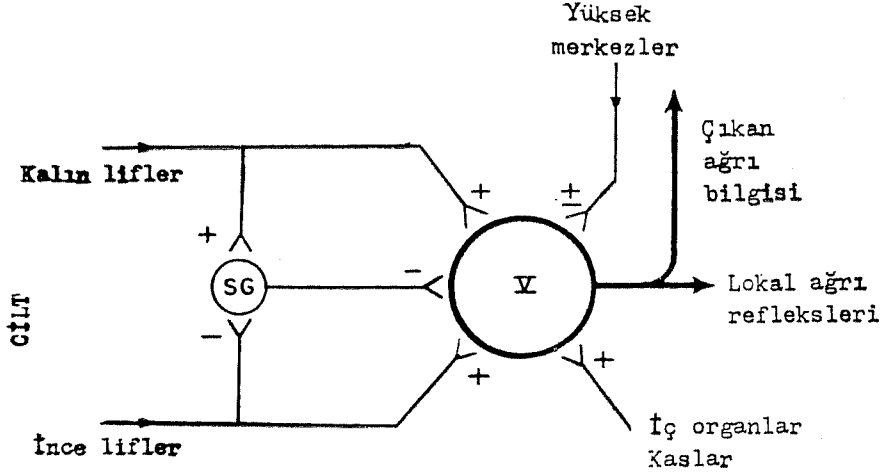
Yoğunluk (intensity) Teorisi (5) : Buna göre ağrı, dokunma, ısı, görme, koku veya tat duylularını ileten sinir uçlarının aşırı şekilde uyarılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu uyarılar orta şiddette iken hoşça gittiği halde, şiddetlenmeleri nahoş ve ağrılı duylular oluşturmaktadır. Buna göre herhangi bir duyu yolu ağrı yolu olarak düşünülebilir.

Bu teorilerin hiçbiri ağrıyı tam olarak açıklayamamakta, ancak ağrı hakkındaki bilgileri tamamlayıcı katkıları olmaktadır. Ağrı hakkında mevcut bütün bilgileri içeren, hem fizyolojik hem de psikolojik etkenlere ağırlık veren en yeni teori kapı kontrol teorisidir.

Kapı (gate) Kontrol Teorisi : İlk kez 1965'te Melzack ve Wall (15) tarafından ileri sürülen bu teoriye göre, ağrılı uyarılar ağrı şeklinde algılanmadan önce, bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmekte (modüle edilmekte)dir. Bu teoriden söz etmeden önce spinal mikroanatomi ve fizyolojiye değinmekte yarar vardır.

Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları, spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler, Rexed tarafından 10 lamina'ya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek, laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. İkinci ve 3. laminalardaki küçük hücreler, Substantio Gelatinosa'yı (SG) oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Malzack ve Wall (15) bu hücrelerin, 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle ettiğini ileri sürmektedir. Buna göre SG hücreleri, 5. laminada bulunan ve sensorial bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmission (T) cells üzerinde inhibisyon yaparak fren işlevi görmektedir. Yani SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi

arttırmakta, inhibe edilmesi ise frenleyici etkiyi azaltmaktadır. Bu bilgiler ışığında kapı kontrol teorisi şu aşamalarda toplanabilir (2, 5, 9, 24) (Şekil 2) :



Şekil 2 : Şematik olarak kapı kontrol teorisi. SG : S. Gelationsa hücresi, V:5. lamina (T) hücresi, +:Eksitator etki, -:İnhibitör etki.

1. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmektedir. Bu spinal kapı olup' SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

2. Kapı kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta (kapıyı açmakta)dır.

3. T hücreleri ağrı hakkındaki bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG, hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri, T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıları taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır ve bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup, amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır. Herpes Zoster ve benzeri nöropatilerde olduğu gibi, kalın periferik liflerin selektif dejenerasyonunda, kapı ince liflerin göreceli üstünlüğü ile açılır ve hastaların şiddetli ağrı duymalarına ne-

den olur. Ağrı kaynağındaki kalın liflerin ovma; kaşıma, masaj veya stimülatörle uyarılması, kalın liflerdeki iletimi arttırarak, duyulan ağrının şiddetini azaltır. Hardal yakıları, buz torbaları veya şişe çekilmesi gibi çok eskiden beri halk arasında yaygın olarak kullanılmakta olan yöntemlerin de aynı şekilde etkili olduğu bildirilmektedir (4).

4. Kalın liflerle iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Filogenetik olarak korteksle birlikte en son olarak gelişen bu yol ağrının tabiatı, yeri, uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar. Bu şekilde daha yavaş yollarla iletilen ağrılı uyarılar hakkında önceden bilgi edinilmiş olur. Bu sistem santral algılama alanlarını harekete geçirerek, daha önceki deneyimler, heyecan, tanıma ve ağrıya yanıt gibi bazı selektif mekanizmaları aktive eder. Buradan kalkan ve bu bilgileri taşıyan efferent lifler de aşağı inerek, daha T hücreleri tam aktive olmadan spinal kapı üzerinde etkili olur.

Özet olarak, SG modülasyonundan geçen afferent uyarılarla, inen uyarıların kombinasyonu, T hücrelerinden geçecek uyarı miktarını düzenlemektedir. Bu geçiş kritik düzeyi aştığında beyin aksiyon mekanizmaları uyarılarak, ağrı hissi ile birlikte onu izleyen refleksler, davranış biçimi ve istemli hareketler ortaya çıkmaktadır.

AĞRI MEDIATÖRLERİ

Ağrılı bir uyarının sıcak, soğuk, basınç, mekanik enerji veya kimyasal iritan olsun, bir sinir uyarısına nasıl dönüştüğü açıklığa kavuşmamıştır. Bu uyarıların, çıplak sinir uçlarını doğrudan uyararak veya doku hasarı sonucu ortaya çıkan bir mediatör aracılığı ile mi etkili olduğu konusu kesin olarak bilinmemektedir. Armstrong ve ark. (1) 1957 de iltihabi eksudada, muhtemelen polipeptid yapısında, ağrı uyarı bir madde izole etmişlerdir. Daha sonraları pekçok endojen maddenin çeşitli yollarla ağrı uyandırdığı gösterilmiş ve ağrı mediatörleri kavramı ortaya atılmıştır. Bu endojen, ağrı uyandıran (aljezik) maddelere ek olarak son zamanlarda bazı endojen peptidlerin ağrı hissini etkiledikleri ve ağrı hissinin iletiminde transmitter veya modülatör olabileceği anlaşılmıştır (12): Bu nedenle ağrı mediatörü olabilecek kimyasal maddeleri, ağrı hissini doğuran veya ağrı hissinin iletimini etkileyen endojen maddeler olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Endojen Aljezik Maddeler :

İnsanda ağrı meydana getirdiği saptanan endojen maddelerin çoğu aynı zamanda iltihapla ilgili olarak ortaya çıkan maddeler olduğundan, bunların bir kısmının iltihap ağrısında rol oynaması mümkün görülmektedir (12). Bu maddeler arasında asetilkolin, hidrojen iyonları, histamin, serotonin ve bradikinin en önemlileridir (9). Ancak bu maddelerin aljezik etkileri uygulama şekline göre değişmektedir. Cilt içine enjekte edilen histamin, serotonin, potasyum ve hidrojen iyonları ağrıya neden olmaktadır. Öte yandan, bu yolla verilen asetilkolin tek başına ağrı yapmadığı halde, histaminle birlikte verildiğinde ağrı yapmaktadır. Prostaglandin E₁ yara yüzeyinde ağrı yapmadığı halde, yüksek dozda cilt içine verildiğinde uzun süreli ağrıya neden olmaktadır (8). Bu maddelerin dokular içine, arter veya ven içine verildiklerinde yaptıkları etkiler de araştırılmış ve farklılıklar görülmüştür. Bunlardan hangisinin en önemli ağrı mediatörü olduğu konusunda kesin bir söz söylenememektedir. Ancak, asetilkolin, hidrojen ve potasyum iyonlarının yeterli yoğunlukta verildiklerinde uygulandıkları bütün dokularda ağrı meydana getirdikleri söylenebilir. Prostaglandinler, belki de kendi başlarına ağrı mediatörü olmayıp, diğer maddelerin etkisini arttırmaktadır. Örneğin, bradikininin aljezik etkisi buna dayanmaktadır. Aspirin, inflamasyon nedeniyle artmış prostaglandin sentez ve salımını inhibe ederek, ağrı reseptörlerinin mekanik uyarılar ve diğer mediatörlere duyarlılığını azaltmaktadır (8). Bu, aspirinin inflamasyon olmayan dokularda etkisiz oluşu ile, duyu sinirlerinin doğrudan uyarılması sonucu ortaya çıkan, bıçak saplanması şeklindeki ağrılarda etkili olmayıp, prostaglandinlerin sinir sinir sonunu sensitize ettiği, inflamasyon durumlarındaki künt, zonklayıcı ağrıda etkili oluşunu açıklamaktadır (12).

Ağrı Hissinin İletimini Etkileyen Endojen Maddeler :

Bu gruptaki maddeler peptid yapısında olup, en önemlileri P maddesi (Substance P) ile opioid peptidlerdir.

P Maddesi : P maddesine bu ismin verilisinin, çoğu kez "pain" kelimesi ile ilgili olduğu zannedilirse de, bu madde ilk kez, toz halindeki (powder preparation) beyin ve barsak ekstrelerinden elde edildiğinden bu adı almış (12), daha sonra da sentetize edilmiştir (21). P maddesinin farmakolojik etkileri arasında vazodilatasyon, barsak ve düz kasların kasılması, tükürük salgısının artması, diürez ve santral sinir sistemi hücrelerinin depolarizasyonu sayılabilir (8, 13). Bu madde 11 aminoasit taşıyan bir polipeptid olup (12), deneysel çalışmalar arka

köklerde, gri maddede ve endorfin içeren nöronların sonlandığı alanlarda sonlanan nöronlar içinde yoğun şekilde bulunduğunu göstermektedir (10, 20). M. Spinalisteki bu yerleşimi, P maddesinin özellikle ağrı impulslarını taşıyan liflerle ilgili olduğunu düşündürmektedir. P maddesi ile yapılan çalışmalar, opioid peptidlerin analjezik etkilerinin açıklanmasına da yardımcı olabilir. Bu maddelerin izole preparatlarda P maddesinin açığa çıkmasını önledikleri gösterilmiştir. Ancak bu konu henüz deneysel aşamada olup, kesinlik kazanması için klinik çalışmalar gerekmektedir (12).

Opioid Peptidler ve Opiat Reseptörleri : 1973'te omurgalıların santral sinir sisteminde opiatlara ileri derecede spesifik reseptörlerin gösterilmesi, bu alandaki araştırmalarda yeni bir çığır açmıştır (16). Bu reseptörler beyin sapı, talamus, amigdala, arka hipofiz ve spinal kordun S. Gelatinosa'sında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opiat ve opiat antagonistleri ile spesifik olarak bağlanmaktadır. Bu kadar spesifik reseptörlerin bulunması, bu reseptörlere bağlanan endojen maddelerin olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca sıçanda beyin sapının elektriksel olarak uyarılmasının morfine benzer biçimde analjezi yapması ve bunun bir narkotik antagonisti olan naloksonla antagonize olması da vücutta morfine benzer endojen maddelerin bulunduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir (14). Bu çalışmalar sonucu morfine benzer etkisi olan iki polipeptid, Met-enkephalin ve Leu-enkephalin bulunmuştur (11). Daha sonra, alfa, beta, gama ve delta olmak üzere diğer endorfinler bulunmuştur. Endorfin (endojen morfin) opioid aktivitesi olan bütün peptidlere verilen jenerik isimdir. Endorfinler, beyin sapı ve spinal kordda bulunmakta olup, lokalizasyonları değişmektedir. Örneğin, enkefalinler, beyin ve spinal kordda yaygın olarak bulunurken, arka hipofizde buldukları gösterilememiştir. Aksine beta - endorfinler en yoğun biçimde burada bulunmaktadır (18).

Şimdiye kadar elde edilen veriler, bu peptidlerin ve özellikle enkefalinlerin analjezide rol oynadıklarını düşündürmektedir (12) :

1. Bu maddelerin birçok farmakolojik özellikleri opiatlara benzemekte ve beyinin belirli yerlerine uygulandıklarında morfin gibi analjezik etki yapmaktadırlar.

2. Opiat reseptörlerine affiniteleri olup, ağrı yollarının dağılımına benzer dağılım göstermektedirler.

3. Santral sinir sisteminin çeşitli yerlerinin elektrikle stimülasyonu ile analjezi oluşması, son zamanlarda pratik önem kazanmıştır. Vücudun çeşitli yerlerine implante edilen stimülatörlerle, hasta ken-

disi M. Spinalis veya beyinde paraventriküler alanları uyararak ağrısını giderebilmektedir. Bu etkinin naloksonla ortadan kalkması ve stimülasyondan sonra likörde opioid peptidlerin artması bu tip analjezide, opioid peptidlerin rolünü düşündürmektedir.

4. Arka kök gangliyon hücrelerinin uzantıları, enkefalinerjik ara nöronların bulunduğu S. Gelatinosa'da sonlanır ve opioid peptidler burada, arka kök terminallerinden P maddesinin açığa çıkmasını önler.

Opiaat reseptörlerinin gösterilmesi ve endorfinlerin ağrı algılanmasını düzenleyen maddeler olarak keşfi, endokrin ve sinir sistemi regülasyonu, heyecan ve davranış kontrolü, şoktaki sirkülatuar etkileri, narkotik toleransı ve bağımlılığı yanında ağrı tedavisi ve anestezinin geleceği ile ilgili önemli sonuçlar doğurabilir (18). Kesin olmakla birlikte, bazı anestetik ajanların, analjezik etkilerinin endorfin sistemi ile etkileşmelerinden ileri geldiği bildirilmektedir. Örneğin, siklopropan, halotan ve enfluran'ın etkilerinin naloksonla inhibe edilmesi bu görüşü desteklemektedir (6). Anestetik ajanların bu etkilerinin endorfin salımı yolu ile olabileceği bildirilmektedir (2). Spinal kordda opiaat reseptörlerinin gösterilmesi de akut ve kronik ağrı tedavisinde yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Örneğin küçük dozlarda narkotik ajanların intratekal veya epidural aralığa verilmesi ile, bu reseptörlerin etkilenmesi sonucu uzun süreli analjezi sağlanmaktadır (22).

Bütün bu çalışmalar ve yeni buluşlara karşın, ağrı konusundaki bilgilerimiz yeterli olmayıp, hastaların en önemli yakınma nedeni olan ağrının tedavisi konusunda zaman zaman çaresizliğe düşülmektedir. Hastalara daha çok yardımcı olabilmek için, bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalar yapılması gereği ortadadır.

KAYNAKLAR

1. Armstrong, D., Jepson, J.B., Keele, C.A. et al.: Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma. *J. Physiol.* 135: 350, 1957.
2. Berkowitz, B.A., Ngai, S.H., Fink, O.D.: Nitrous oxide analgesia: resemblance to opiate action. *Science*, 194: 967, 1976.
3. Calne, D.B.: *Therapeutics in Neurology*. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1975, p 253.
4. Chu, L.S.W., Yeh, S.D.J., Wood, D.D.: *Acupuncture Manual, A Western Approach*. Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1979, p 82, 158.
5. Collins, V.J.: *Principles of Anesthesiology*. Lea and Febiger, 2 nd ed., Philadelphia, 1978, p 911, 919, 926.
6. Finck, A.D., Ngai, S.A., Berkowitz, B.A.: Antagonism of general anesthesia by naloxone in the rat. *Anesthesiology*, 46: 241, 1977.
7. Gardner, W.J., Licklider, J.C.R., Weiss, A.J.: Suppression of pain by sound. *Science*, 131: 1583, 1960.
8. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed., Macmillan Pub. Co., New York, 1980, p 663, 684.
9. Gray, T.C., Nunn, J.F., Utting, J.E.: *General Anaesthesia*, 4th ed., V 2, Butterworths, London, Boston, 1980, p 108, 1127.
10. Hökfelt, T., Ljungdahl, A., Terenius, L. et al.: Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 74: 3081, 1977.
11. Hughes, J.W., Smith, T., Kosterlitz, H. et al.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 255: 577, 1975.
12. Kaymakçalan, Ş.: Ağrı mediatörleri. *Ankara Tıp Mecmuası*, 34: 159, 1981.
13. Marx, J.L.: Brain peptides: Is substance P a transmitter of pain signals. *Science*, 205: 886, 1979.
14. Mayer, D.J., Liebenskind, J.C.: Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: Anatomical and behavioral analysis. *Brain Res.*, 68: 73, 1974.
15. Melzack, R., Wall, P.D.: Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150: 971, 1965.
16. Pert C.B., Pasternak, G., Snyder, S.H.: Opiate antagonists discriminate by receptor binding in brain. *Science*, 182: 1359, 1973.
17. Schwartz, S.I., Shires, G.T., Spencer, F.C. et al.: *Principles of Surgery*, 3rd ed., McGraw-Hill Book Co. New York, 1979, p 1041.

18. Stoelting, R.K.: Opiate receptors and endorphins: Their role in anesthesiology. *Anesth. Analg.* 59: 874, 1980.
19. Tamsen, A., Sakurada, T., Wahlström, A. et al: Post-operative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebrospinal fluid. *Pain*, 13: 171, 1982.
20. Terenius, L., Tamsen, A.: Endorphins and the modulation of acute pain. *Acta. Anaesth. Scand. Suppl.*, 74: 21, 1982.
21. Tregear, G.W., Niall, H.D., Potts, J.T. et al.: Synthesis of substance P. *Nature*, 232: 87, 1971.
22. Wang, J.K., Nauss, L.A., Thomas, J.E.: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 50: 149, 1979.
23. West, L.J.: Psycho - physiology of hypnosis. *JAMA*, 172: 672, 1960.
24. Wylie, W.D., Churchill - Davidson, H.C.: *A Practice of Anaesthesia*. Lloyd—Luke Ltd., London, 1972, p 1035, 1039.