

REVIEW ARTICLE

## AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ: TIPLERİ VE MEKANİZMALARI

İlteriş Ahmet ŞENTÜRK<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Algoloji Kliniği, SBU Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli

### ÖZET

Ağrı, bize erken yaşlardan itibaren eşlik eden en yaygın hastalık belirtilerinden birisidir. Kavram her insan için bireyseldir, ağrı her zaman öznel ve her birey erken yaşlardaki yaralanmalarla ilişkili deneyimleri sayesinde bu kelimenin anlamını öğrenir. Vücudumuzun kendi sistemine kalıcı olarak yerleştirdiği bir savunma mekanizması biçiminde hareket ederek, çevremizdeki uyaranlara karşı bir tepki olarak hissettiğimiz bir duyum kavramı olarak düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, Mekanizmalar

### ABSTRACT

Pain is one of the most common symptoms that accompany us from an early age. This concept is individual to every human being, the pain is always subjective, and each individual learns the meaning of this word through experiences associated with injuries at an early age. Pain which is the form of active is defense mechanism that our bodies permanently place in their system, conceived as a sense of sensation that we feel as a reaction to the stimuli in our environment.

**KeyWords:** Pain, Mechanism

Cite this article as: Şentürk İA. Ağrı Değerlendirilmesi: Tipleri Ve Mekanizmaları. Medical Research Reports 2018; 1(3):78-81

### GİRİŞ

#### 1.1. Tanım

Uluslararası ağrı çalışmaları birliği (International Association for the Study of Pain-IASP) ağrısı, gerçek ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkili ya da bu hasar ile tanımlanan, hoş olmayan bir duygusal ve duygusal (emosyonel) deneyim olarak tariflemektedir. Bu tanım, devam eden doku hasarının yokluğunda da (örneğin iyileşmiş bir ampütasyondan sonra hayalet ağrı) ağrının yaşanabileceğini kabul eder. Ağrı, bedeninin bir bölümünde ya da bazı bölümlerinde tartışmasız bir duyumdur, fakat aynı zamanda hoş olmayan bir histir ve bu nedenle de duygusal bir deneyimdir [1-2].

#### 1.2. Patobiyoloji

##### 1.2.1. Ağrı Durumlarının Sınıflandırılması

Ağrı durumlarını süre, anatomik kaynak ve etiyoloji temelinde tanımlamak için çoklu sınıflamalar kullanılmıştır. Akut ağrı, vücudun yaralanmasını takip eder ve genellikle bedensel yaralanma iyileştiğinde ortadan kaybolur ve otonomik sinir sistemi

aktivitesinin objektif fiziksel belirtileri ile ilişkilidir (örn., taşikardi). Akut ağrı yaşamın kaçınılmaz temel deneyimlerinden biridir ve konağın sayısız tehde karşı korunmasında kritik rol oynar [2-3]. Akut ağrının aksine, kronik ağrı belki de en iyi şekilde, yararlı bir amaca hizmet etmeyen bir "hastalık" olarak yorumlanabilir. Akut ağrıdan kronik döneme geçiş için net bir eşik olmamasına rağmen, beklenen iyileşme süresinin ötesinde devam eden ağrının patolojik olduğu genellikle kabul edilir [2].

##### 1.2.1.1. Somatik ve Visseral Ağrılar

Ağrı somatik ve visseral yapılardan kaynaklanabilir. Somatik ağrı tipik olarak iyi lokalize olur ve genellikle deri, kas-iskelet sistemi yapıları ve eklemlerin yaralanma veya hastalığından kaynaklanır. Visseral ağrı, iç organ işlev bozukluğundan kaynaklanır ve iltihap, iskelet, kapsüller veya organ distansiyonu (örn. kolesistit) ile sonuçlanan akım oklüzyonu ve fonksiyonel hastalıklar (örn. İrritabl barsak sendromu) sonucu görülebilir. Somatik ağrının aksine,

visseral ağrı genellikle yaygındır ve iyi lokalize edilemez, sıklıkla somatik bölgelere (örn. kola yayılan miyokardiyal iskemisi) yayılır ve abartılı otonomik refleksler ve daha büyük emosyonel özellikler ile ilişkili olma eğilimindedir. Somatik ve visseral ağrılar arasındaki bu farklılıkların bazı nedenleri arasında düşük yoğunluk ve visseral yapıların nosiseptörlerin farklı türleri (örn. distansiyon duyarlı) içermesidir [4-5].

### 1.2.1.2. Nöropatik, Nosiseptif ve Miks Ağrı

Nöropatik ağrı, periferel lifler ve merkezi nöronlar dahil olmak üzere somatosensoryel sistemin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanır ve genel popülasyonun % 7-10'unu etkiler. Eksitator ve inhibitör somatosensoryel sinyalleme arasındaki dengesizlikler, iyon kanallarındaki değişiklikler ve ağrı mesajlarının merkezi sinir sisteminde modüle edilmesindeki değişkenlik, nöropatik ağrıya rol oynar [6]. Travmatik sinir, omurilik veya beyin hasarı (inme de dahil olmak üzere), diyabetes mellitus, insan immün yetmezlik virüsü / AIDS, postherpetik virüsler, multipl skleroz, kanser, kemoterapötik ajanların toksik etkileri ile ilişkili olabilir. Belirtiler ve semptomlar arasında allodini (zararlı olmayan uyarılarla tetiklenen ağrı), hiperaljezi (zararlı uyarılara artmış ağrı yanıtları), spontan ağrı (elektrik şoku benzeri veya çekim ağrısı) ve bazen de nedensel ya da aralıksız yanan ağrı bulunur [7-8]. Nosiseptif ağrı genellikle deri, kas, tendon ve bağlar, kemik ve eklemler gibi somatik yapıları etkileyen bir yaralanma veya hastalıktan kaynaklanır [2].

### 1.2.2. Ağrı Mekanizmaları

#### 1.2.2.1 Akut Ağrı Mekanizmaları

En basit haliyle ağrı, santral sinir sistemini (SSS) harekete geçiren zararlı bir uyarı tarafından üretilir. Ağrı şikayetine yol açan doku hasarı, dört aşamadan oluşan nosisepsiyon adı verilen bir süreçle sonuçlanır: transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve idrak. Transdüksiyon ile, zararlı uyarı, nosiseptörler olarak da bilinen serbest sinir uçlarında bir elektrik sinyaline dönüştürülür. Nosiseptörler vücutta somatik ve visseral dokularda yaygın olarak dağılırlar. Transmisyonla ile elektrik sinyali SSS'ne doğru sinir yolları üzerinden gönderilir. Ağrı sinyalini artıran veya bastıran süreç olan modülasyon, esas olarak omuriliğin dorsal boynuzunda oluşur. İdrak, nosiseptif süreçteki son adımdır ve ağrı sinyali serebral kortekse ulaştığında ortaya çıkar. Nosisepsiyondaki ilk üç adım, ağrının duyuşsal ve ayırt edici yönleri için önemlidir. Dördüncü adım, idrak, öznel ve duyuşsal deneyimin ayrılmaz bir parçasıdır [9-10].

Bir uyarıcı (termal, basınç veya kimyasal olabilir), nosiseptörleri uyarır ve sonuçta oluşan impuls, spinal korda doğru primer aferent sinir lifleri

ile iletilir. Bu aferentler daha hızlı, miyelinli Aδ lifleri ve daha küçük, daha yavaş miyelinsiz C liflerinden oluşur ve spinal kord dorsal boynuzuna bilgiyi, dorsal kök ganglionunda (DRG) bulunan birinci sıra nöronlar aracılığı ile iletirler. Tüm bu eksitator primer duyuşsal lifler spinal kord dorsal boynuzda lamina I, lamina II (substantia gelatinosa), lamina IV ve bazıları lamina V'de sinaps olur. İkinci sıra lifler daha sonra spinotalamik ve spinoretiküler yollarda talamusa taşınırlar ve burada sinaps yaparlar. Talamustan, üçüncü sıra nöronlar somatosensoryel korteks, anterior singulat girus ve insular korteks yönelirler. Bu kortikal seviyede bir uyarının ağrı olarak idrak edilmesidir [9-10].

Melzack ve Wall tarafından 1965'te kapı kontrol teorisi önerildi. Bu teoriye göre; kalın Aβ liflerinin zararlı olmayan uyarılmasının, geniş dinamik aralıktaki (WDR) nöronların (birincil olarak lamina V'de bulunan WDR nöronları) zararlı uyarılarına yanıtını, ağrı hissine aracılık eden küçük liflerin girişini düşürerek azaltmaktadır. Daha yüksek merkezlerden (periaqueductal gri madde ve rostral ventral medulla) spinakorda inen giriş de omurilikte nöral aktiviteyi modifiye eder, ağrı hissini azaltır veya artırır. Bu inen girdi, duyuşsal ve bilişsel faktörlerin ağrı idrakini modüle ettiği mekanizmalardan biridir [9-10].

#### 1.2.2.2. Patolojik Ağrı Mekanizmaları

Kronik ağrı, klinik uygulama ve temel bilim için büyük bir zorluğu temsil eder. Akut, fizyolojik ağrı vücudumuzda bir alarm sistemi görevi görür ve yüksek aktivasyon eşiği ile karakterizedir ve tipik olarak süresi içinde geçicidir. Bununla birlikte, doku/sinir hasarı, iltihap, metabolik bozukluklar ve kanser gibi fenomenler, nosiseptif yollar boyunca plastik değişimleri tetikleyerek, fizyolojik ağrıyı, patolojik ağrıya dönüştürebilir [2,10].

Sinir sistemi hasarlanmasında önemli bir patolojik ağrı örneği periferel duyarlılaşmadır. Bu ağrı şekli, yaralanmış sinirlerde ve dorsal kök gangliyon hücrelerinde spontan ektopik aktivitenin gelişmesi ve ayrıca mekanik, termal veya kimyasal uyarılara karşı arttırılmış duyarlılık ile karakterize edilir [2,10]. Yoğun uyarım veya kalıcı yaralanma santral sesitizasyon olarak bilinen merkezi nosiseptif devrelerin plastisitesine neden olabilir. Primer afferent terminallerden presinaptik nörotransmitter salınımının plastisitesi ve dorsal boynuz nöronlarının postsinaptik yanıtları, daha yüksek beyin merkezlerinde plastisiteye neden olduğu gibi, bunların hepsi de ağrı idrakinde kalıcı değişikliklere katkısı tanımlanmıştır. Bazı durumlarda, bu plastisite, miyelize Aβ liflerinde parestezi ve dizesteziye yol açan bilginin anormal işlenmesine ve Aδ ve C liflerinde artan akım sonucu oluşan bıçaklanma hissine

neden olmaktadır. N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat ile aktivasyonu santral sesitizasyon mekanizmaları açısından önemlidir. Glutamaterjik sinapsların sinaptik plastisitesi, metabotropik glutamat reseptörlerinin glutamat aktivasyonunu ve daha önce sessiz olan NMDA reseptörlerini içerir. NMDA reseptör antagonistleri, potansiyel analjezikler olarak geliştirilmiştir, ancak klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, ciddi SSS yan etkileri nedeniyle umut vermemektedir. Çalışmalar nöronlar, mikroglia ve astrositlerde fonksiyonel değişimlerin de santral sensitizasyon gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir [11].

Wind-up fenomeni, yaklaşık 1 sn'lik aralıklarla afferent C liflerinin elektriksel stimülasyonu tekrarlandığında, spinal kord nöronlarının kısa süreli tepkileridir ve temeli tekrarlayan C lif ateşlenmesi ile dorsal boynuz nöronlarında uzamış eksitatuvar post-sinaptik potansiyellerdir. Tekrarlayan uyaran durdurulduğunda, Wind-up hızlıca kaybolur. Tekrarlayan ağrılı uyarılara karşı kısa süreli yanıt artışı sağlar. Uzun süreli güçlendirme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) periferik sinir uyarımı sonrası sinaptik aktivitenin uzun süreli değişimleridir. C lifleri için yüksek frekanslı bir elektriksel uyarının uygulanmasından sonra, özellikle inen inhibitör sistem etkilenmesi ve kesilmesi durumunda LTP kısa bir gecikmeyle sağlanabilir [12].

### 1.2.2.3. Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi

Nöropatik ağrıya yol açabilecek durumlarda, hasarlanma bölgesinde enflamatuar mediatörlerin salınması primer afferent nöronların özelliklerinde değişiklikleri tetikler. Bu nöronların uyarılabilirliği artar ve böylece ektojik, uyarıcı bağımsız aktivitenin ortaya çıkmasına yol açar. Değişmiş aktivite, çeşitli voltaj kapılı Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarının özelliklerinde ve/veya ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanır. Duyusal sinir hasarlandıktan sonra, atrofik değişiklikler (wallerian dejenerasyon) hücre gövdesi ve akson diyamater boyutunda azalma ve sonunda nöron ölümüne neden olur ve intraepidermal nosiseptör yoğunluğunda azalmaya yol açar. Sinir hasarının tipine bağlı olarak, bu durum duyu kaybına veya paradoksal olarak hiperaljeziye ve artan ağrıya (deferentiasyon ağrısı) neden olabilir. Duyusal aksonlarda hasarlanma, spinal kord duyusal haritalanma organizasyonunda değişiklikleri getirir. Periferik sinir hasarlanması, eksitator glutamat reseptörlerini aktive ederek omurilikteki nöronal uyarılabilirliği artırır. Artan bölgesel glutamat NMDA ve AMPA ve mGlu reseptörlerinin kalıcı ve güçlendirilmiş aktivasyonuna neden olabilir ve bu daha düşük aktivasyon eşiklerine ve artan nöronal uyarılabilirliğe ve nörotoksositeye yol açar. Spinal glutamaterjik aktivite, daha sonra, omurilikte

uzun süreli nöroplastik değişiklikler ile sonuçlanır. Kronik ağrılı hastaların beyinleri, talamus ve singulat korteks gibi bölgelerde nörotransmitterlerin bölgesel konsantrasyonları ve metabolizmaları, ağrısız olanlardan farklıdır. Nöropatik ağrılı hastalarda, kortikal reorganizasyon yaralanmadan sonra meydana gelir ve değişikliklerin derecesi ağrı derecesi ile genellikle korelasyon gösterir. İnen inhibisyon, insanların ağrıyı nasıl yaşadıklarını belirlemede önemli bir rol oynar. İnhibisyon ve amplifikasyon arasındaki denge dinamiktir ve şartlar, davranış, duygular, beklentiler, zamanlama ve patolojiden etkilenir [13-14].

## 1.3. Sık Karşılaşılan Ağrı Durumları

### 1.3.1. Cerrahi Sonrası Ağrı (postoperatif)

Cerrahi insizyonlar ve yaralar sinir sonlanmalarını uyarır ve beyinde ağrılı bir his üretir. Cerrahi, sinirlere zarar verebilir ve periferik ve santral duyarlılığa yol açan doku iltihaplanmasına yol açabilir. Cerrahi stres ve ağrı, zararlı etkilere yol açan nöroendokrin hormonların ve sitokinlerin salınımını içeren tutarlı ve iyi tanımlanmış bir metabolik yanıt ortaya çıkarır [15].

### 1.3.2. Kanser Ağrısı

Kanser ağrısı, farklı ağrı mekanizmalarını harekete geçiren çok sayıda fiziksel bileşene sahip olan karmaşık bir kronik ağrıdır. Ağrı, kanserle ilişkili en yaygın ve korkulan semptomlardan biridir. Yeni tanı almış hastaların yaklaşık ¼'ünde, tedavi alan hastaların 1/3'ünde ve ileri evre hastaların dörtte üçünden fazlasında ağrı görülür. Genel olarak, kanser hastalarının %75'i, hastalıkları sırasında opioidlerle tedavi gerektirecek kadar şiddetli ağrı hissederler [16].

### 1.3.3. Fantom Ekstremité Ağrısı

Fantom-ekstremité ağrısı, amputasyonlu vakaların % 50 ile % 80' inde uzvun hala varmış gibi ağrımamasıdır. Ağrı, zonklama, yanma, bıçak saplanması veya kramp gibi birkaç farklı niteliğe sahip olabilir. Birçok fiziksel (örn.; hava değişiklikleri veya kalan uzuv üzerindeki basınç) ve psikolojik faktör (örn., duygusal stres) ile ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir. Patofizyolojik süreçler tam anlaşılammışsa da, sinir hasarının, hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde bir dizi morfolojik, fizyolojik ve kimyasal değişikliklerin olduğu ve tüm bu değişikliklerin hayalet uzuv ağrısının oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir [17].

### 1.3.4. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromları

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromları (KBAS), en sık olarak otonomik ve trofik değişikliklerin eşlik ettiği ve genellikle doku hasarından sonra ortaya çıkan, şiddetli, yaygın, nondermatomal ağrı ile karakterize kronik bir ağrı sendromu olarak tanımlanır. Ağrı deri rengindeki değişiklikler, sıcaklık değişimleri, suda

motor disfonksiyon (terleme), ödem ve hareket kısıtlılığı ile ilişkilidir. Ağrı, keskin ve yanıcı vasıfta ve çoğu zaman başlatan olayla orantılı değildir [18]. Klinik olarak KBAS-1 ve KBAS-2 ayırımı yapılmıştır ve KBAS-2 periferik sinir hasarı kanıtı ile birlikte [18-19].

### 1.3.5. Bel Ağrıları

Bel ağrısı, ağrı kliniklerinde en sık görülen durumdur. Bel ağrısının yaygın nedenleri kas gerilmesi, lomber disk herniasyonu, lomber radikülopati, lomber faset eklem sendromu, sakroiliak eklem sendromu ve lomber spinal stenozdur. Hasarlanma sonrası akut lomber disk herniasyonu ciddi bel ağrısına neden olabilir. Hastalar genellikle belinde vurucu veya bıçak saplayıcı ağrılardan şikayet ederler. Bu hastalarda genellikle lomber paraspinal kasların üzerinde ciddi hassasiyet ve spazm vardır. Lomber faset eklem sendromu, bel ağrısı hastalarının % 35'inde bulunur. Lomber faset eklemlerinde sıklıkla artrit veya yaralanma ile ilişkilidir. Sakroiliak eklem sendromu, bel ağrısının bir başka önemli kaynağıdır. Lomber spinal stenoz; sıklıkla 60 yaşından sonra disk herniasyonu, osteofit veya dejeneratif spondilolistezis nedeniyle oluşur. Hastalar genelde belinde ve her iki bacağın arkasına doğru yayılan ağrıdan yakınır. Ayakta durma ya da yürüme ağrısı kötüleştirir. Hastalar genellikle kamburlaşarak yürürler ve ağrıyı gidermek için kısa bir mesafe (nörojenik kladiyasyon) geçirdikten sonra otururlar. Ağrının genelde azalması dakikalar alır, ayırıcı tanı açısından akıldaki tutulması gereken vasküler kladiyasyon da ise bu süre saniyeler ile ifade edilmektedir. Fizik muayenede, hastalar lomber omurga üzerinde akut lomber disk herniasyonu olanlara göre daha az hassasiyet gösterirler. Düz bacak kaldırma testi normal olabilir [20].

### 1.3.6. Fibromyalji

Fibromiyalji (FM) ağrı mekanizmaları ile ilgili güncel araştırmalar, bu sendromu nosiseptif işlem bozukluğu olarak tanımlamıştır. FM, klinik olarak tespit edilebilen herhangi bir nedenin yokluğunda ortaya çıkan, yaygın ağrı, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu ve düzensiz uyku ile ilişkili kronik bir hastalıktır. FM'ye sıklıkla anksiyete ve depresyon eşlik eder [21].

## 2. Özet

Klinik pratikte en sık karşılaşılan şikayetlerden biri olan ağrı tedavilerinde mekanizmaların daha net anlaşılması ile birlikte ilerleme kaydedilmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1-Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage Classification of Chronic Pain. IASP Task Force on Taxonomy. In Merskey H and Bogduk N. (eds). ISAP Press, Seattle; 1994.p 209-214
- 2-Pain. Cohen SP, Raja SN. Goldman-Cecil Medicine, 30, 133-143.e2, Copyright © 2016
- 3- Guidelines for Pain Management Programmes for adults. The British Pain Society. 2013
- 4-General considerations of chronic pain. In: Loeser JD, Butler SH, et all. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:241-254,
- 5- Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. Cohen SP. BMJ. 2014;348:g2323
- 6-Neuropathic pain. Colloca L, Ludman T, et all., Nature Reviews Disease Primers volume3, Article number: 17002 (2017).
- 7-Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications, Cohen SP, BMJ. 2014;348:g2323,
- 8-Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain, Sascha R. A. Alles, Pharmacol Rev 70:315-347, April 2018.
- 9-Anesthesiology Principles, Pain Management, and Conscious Sedation. Hernandez A and Sherwood ER. Sabiston Textbook of Surgery, Chapter 14, 360-392, Copyright © 2017 by Elsevier, Inc.
- 10-Patients in pain. Langford RM and Ramaswamy S. Hutchison's Clinical Methods, 11, 157-164, © 2018 Elsevier
- 11-Molecular Basis of Nociception. Ingram SL. Youmans and Winn Neurological Surgery, 167, e605-e612. Copyright © 2017 by Elsevier, Inc.
- 12-Peripheral and central mechanisms of pain generation. Schaible HG. HandbExpPharmacol. 2007;(177):3-28.
- 13- Cohen SP. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014;348:g2323
- 14- Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. Pharmacol Rev. 2018; 70:315-347.
- 15-Buvanendran A. Postoperative Pain and Its Management. Wall &Melzack's Textbook of Pain Sixth Edition. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 629-644
- 16- Grossman SA.Cancer-Related Pain. In: Niederhuber JE,ArmitageJO,Doroshov JH, Kastan MB, Tepper JE. ,Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. p. 608-619.
- 17-Phantom limb pain. Lone N, Springer JS. Practical Management of Pain Fifth Edition. Philadelphia: Mosby; 2014. p. 369-377.
- 18-Complex RegionalPain Syndromes. DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine Fourth Edition. Ramsey JA, Aboka AM, Elsevier; 2015. p. 254-266
- 19- Complex regional pain syndrome. Bruehl S. BMJ. 2015 Jul;351:h2730.
- 20-Dinakar P. Principles of pain management.In:Daroff RB,JankovicJ, MazziottoJC, PomeroySL,editors.Bradley's Neurology in ClinicalPracticeSeventh Edition. Elsevier;2016. p.720-741
- 21- Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. CurrRheumatol Rev. 2015;11(2):70-85.