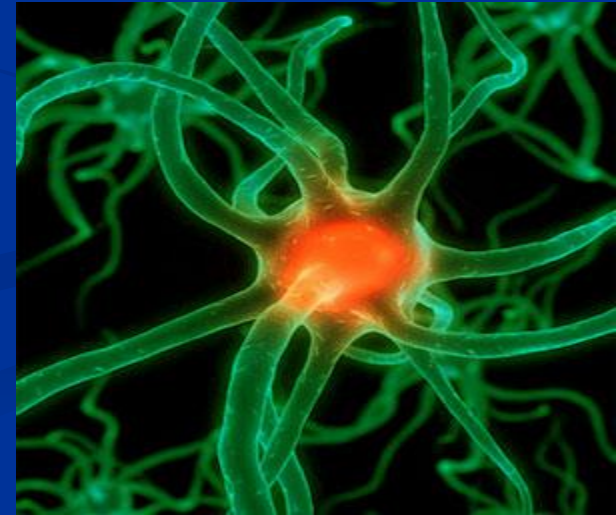




PERİFERİK AĞRI MEKANİZMALARI

Dr.Saime AY
Ufuk Üniversitesi, FTR AD





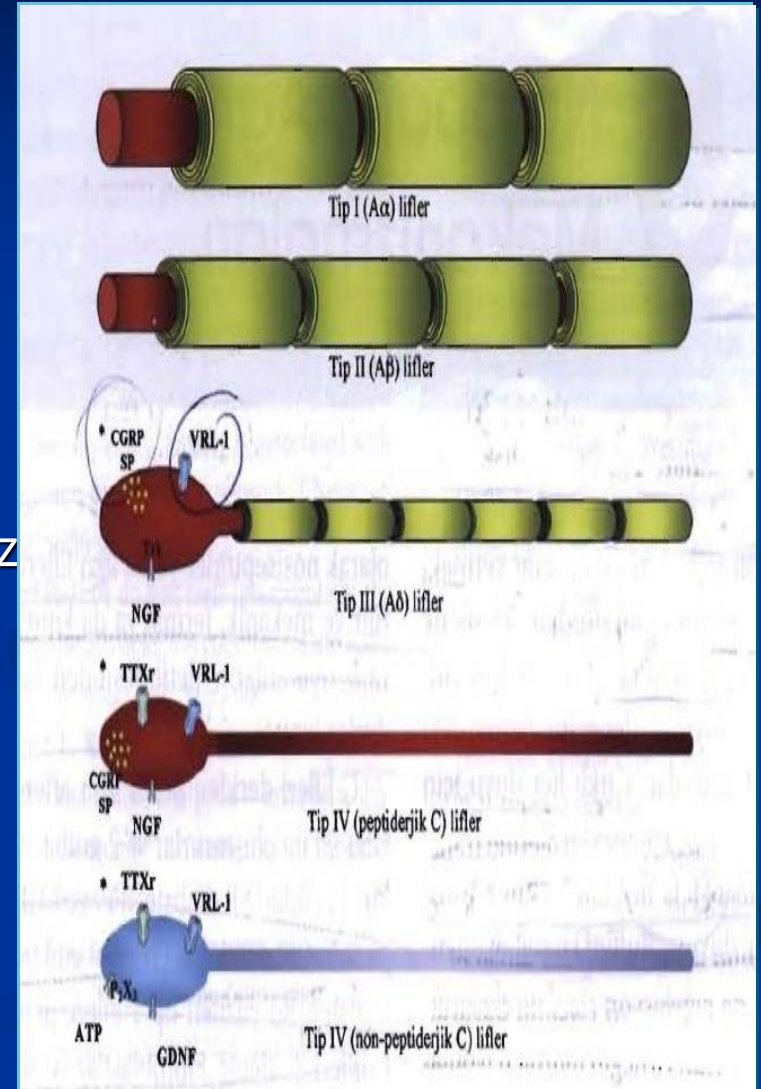
AĞRI

- Uluslararası Ağrı çalışmaları Birliği Tanımına göre;
gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan,
hoş olmayan duysal ve emosyonel deneyim
AĞRI'dır.
- İnsanoğlunun en karmaşık duyumu

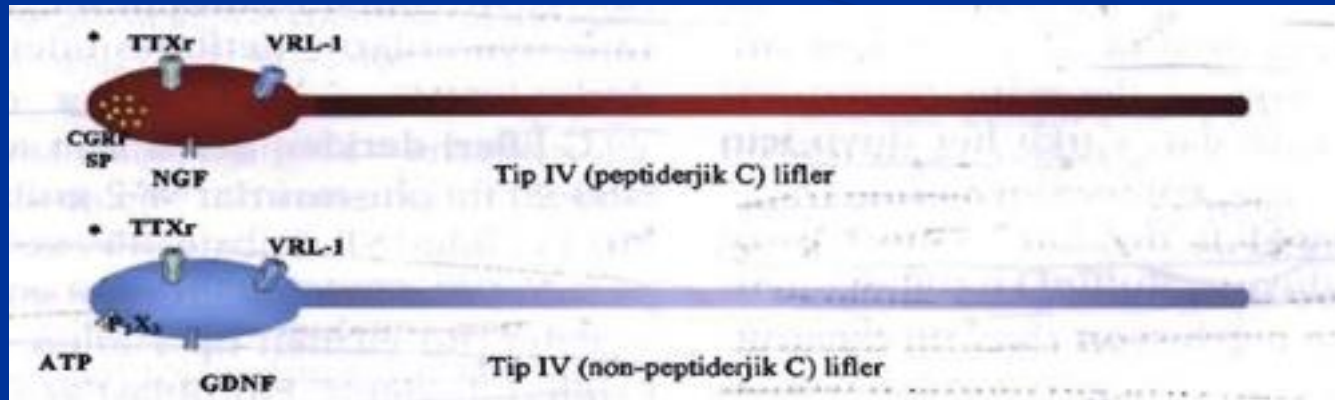
Duyu iletiminden sorumlu lifler

- **Grup I lifler ($A\alpha$):** Kalın miyelinli, hızlı iletim hızı
Kas içcikleri ve golgi tendon organından çıkan afferent uyarılar
- **Grup II lifler ($A\beta$):** Daha ince miyelinli, daha yavaş iletim hızı
Yüzeyel dokunma duyusu Meissner res bağlantılı, aktivasyon eşikleri düşük
- **Grup III lifler ($A\delta$):** ince miyelinli, düşük iletim hızı
Termal ve mekanik uyarılara yanıt **aktivasyon eşikleri yüksektir** .LAMİNA 1-4-5
- **Grup IV lifler (c):** En küçük çaplı, miyelinsiz, en düşük iletim hızı
Aktivasyon eşiği en yüksek olan liflerdir.
Seçici olarak nosiseptif ya da ağrılı uyarıları saptarlar.

Polimodal nosiseptör-mekanik, kimyasal, termal



- C-lifleri ; peptiderjik ve nonpeptiderjik olarak ayrılır.
- **Peptiderjik C-lifleri** ; SP, CGRP peptidleri ve TrkA res (NGF bağlanır) içerir.
- Bu liflerden salgılanan peptidler periferik sinirde veya çevrede istirahat mast hüç. Aktive eder ve histamin salgılanır(lokal inf. Kızarıklık, ödem deride hiperaljezi)
- **Arka boynuzun lamina I ve II nin dış tabakasına projekte olurlar.**
- **Nonpeptiderjik C-lifleri**; GDNF (Glial derived Neurotrophic faktör) bağlandığı Trk-RET res ve ATPnin bağlandığı P2X3 res taşırlar.ağrıda daha önemli
- **Arka boynuzdaki lamina II nin iç tabakasına uzanır.**



- Grup III ($A\delta$) ve Grup IV (C) liflerine ortak olarak **nosiseptörler** ya da **ağrı lifleri** adı verilir (Termal, kimyasal ve mekanik uyarıların iletiminden sorumludur)
- Ağrı duyusu için özel bir reseptör yoktur ve subepidermal serbest sinir sonlanmaları tarafından algılanır.

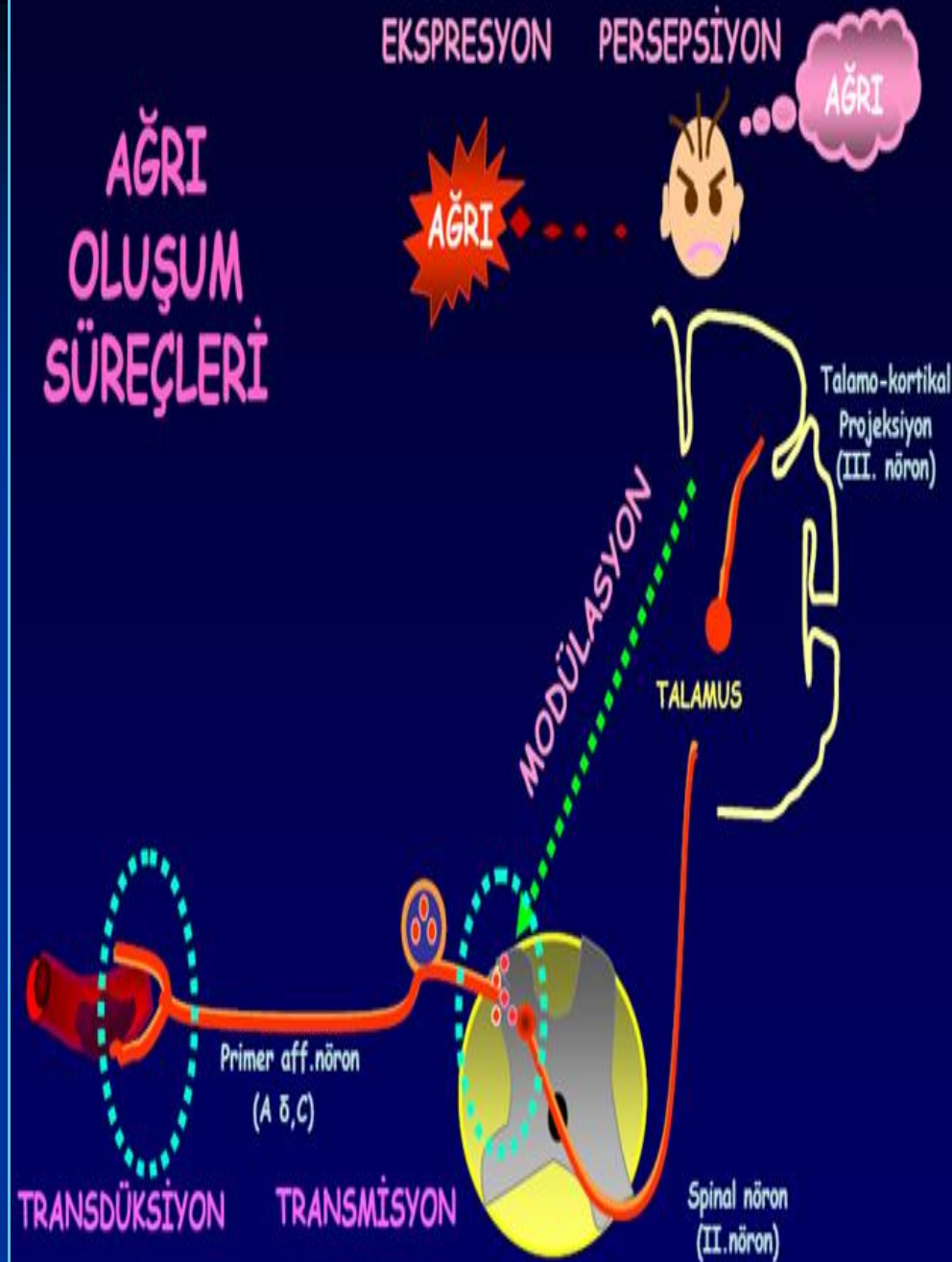
Nosiseptif nöronlar yüksek eşikli

- Uyarıyla membran depolarizasyonu, reseptör aktivasyonu
- **C lifleri**, lokalize edilmeyen, yanıcı, künt ağrı
- **A delta**, lokalize, batıcı ağrı.

AĞRI OLUŞMASI

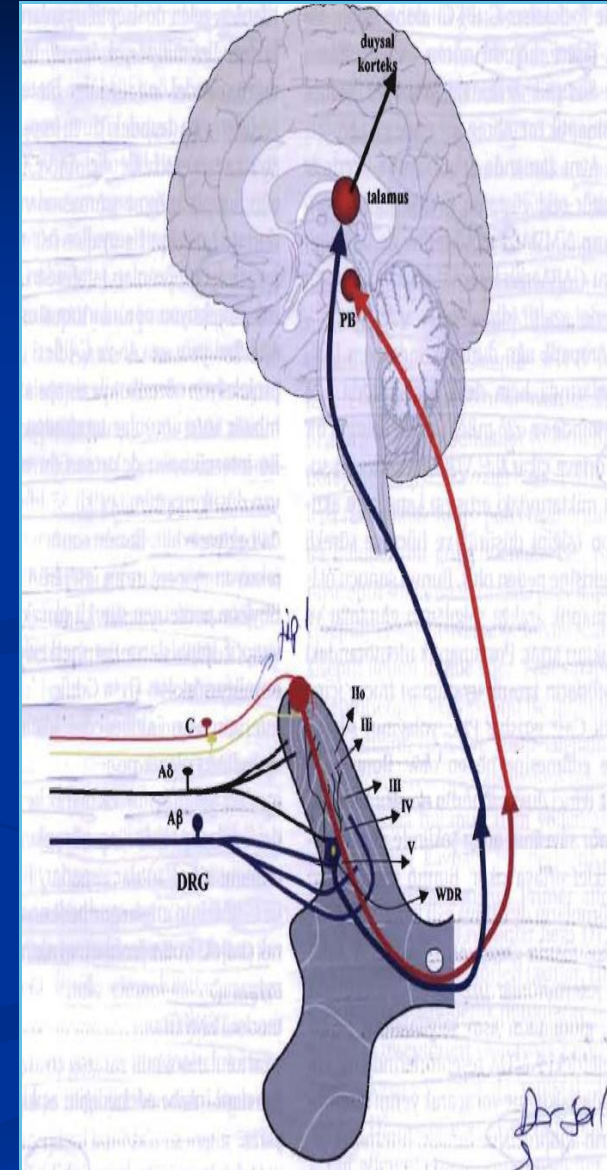
- **TRANSDÜKSİYON** (Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesi, ısı- ağrı)
- **TRANSMİSYON** (Nosisseptörler tarafından algılanan ağrının üst merkezlere doğru iletilmesi, C ve A delta)
- **MODÜLASYON** (Arka boynuz; Lamina I, II, V-üst merkezlere iletilir)
- **ALGILAMA – YORUMLAMA-PERSEPSİYON** (Talamus, insula, Somatosensoriyal Kor.)

Kidd BL, Urban LA. Mechanism of inflammatory of pain. British Journal of Anaesthesia 2001

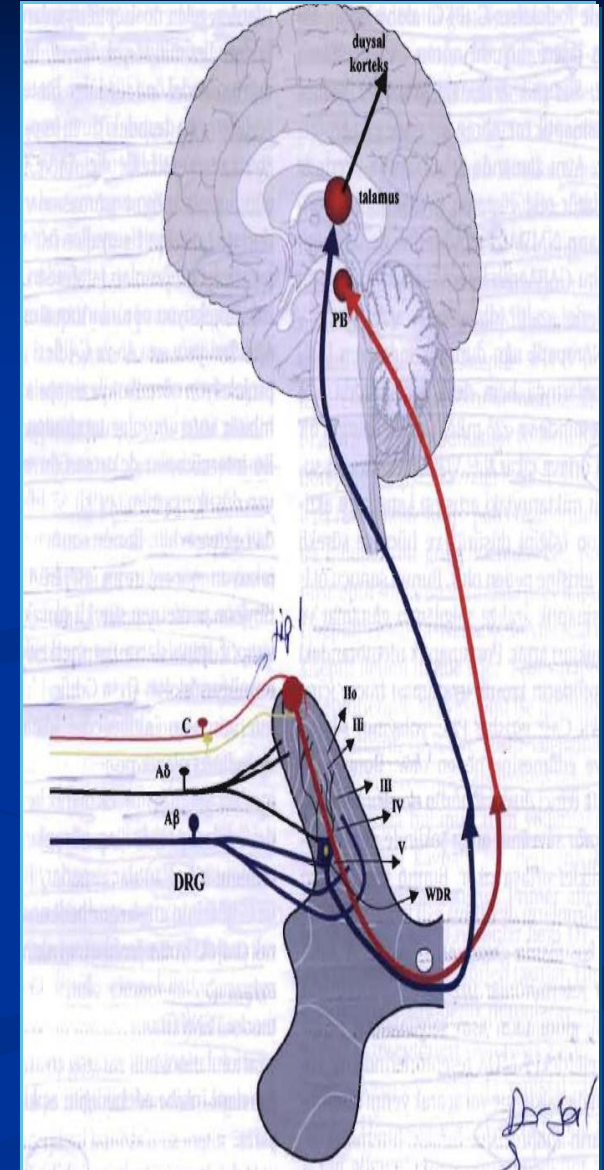


AĞRI OLUŞUMU

- Mekanik, termal, kimyasal uyaranlar, doku harabiyeti, inflamasyon nosiseptörleri uyarır.
- *Nosiseptif bilgiler* genellikle ilk laminalarla ilgilidir.
- **Tip 1 (peptiderjik) C lifleri**; **Lamina I** (marjinal zon) ve **Lamina II** (substansiya jelatinoza) dış tabakalarında
- **Tip 2 (nonpeptiderjik) C lifleri**; **Lamina II**'nin iç tabakalarında *internöronlarda*
- **A δ liflerinin** ; **Lamina I** (az bir bölümü), asıl **Lamina IV** ve **V**
- **Lamina I** deki nöronların büyük kısmı **zararlı** (ağrı-soğuk) uyaranlara karşı spesifiktir.
- **Lamina IV ve V** ağrı yanında diğer duyularla ilgili nöronlar (**WDR**: Wide Dynamic Range) olup **zararlı ve zararsız** uyaranların iletilmesinde rol oynar.



- Lamina I (az bir kısmı) + Lamina V deki 2. duysal nöron liflerinin aksonları
→Spinotalamik traktus (STT)
→talamus lateral çekirdekleri →primer duysal korteks →insular korteks ulaşır.
- Bu yol nosisepsiyonun **duysal ayrımı** için önemlidir.
- Lamina I deki 2. duysal nöronların önemli bir kısmı traktus spinoparabrakiyalis →periakvaduktal gri cevher (PAG) ve parabrakial nükleus (PBN) →Amigdala ve hipotalamus
- Bu yol **korku, kaçınma, anksiyete gibi emosyonel davranışlar, otonomik reaksiyonlar**



PERİFERİK MEKANİZMALAR

Doku hasarı ile ilişkili uyarılar , artiküler ve periartiküler yapıları etkileyen inf., eklemdaki yapısal değişiklikler reseptör molekülünde şekilsel değişikliğe ve membran depolarizasyonuna yol açar.

- İNFLAMATUAR-İMMUN DEĞİŞİKLİKLER
- PERİFERİK SENSİTİZASYON
- İYON KANAL DEĞİŞİKLİKLERİ:

- Termal reseptör iyon kanalları (TRPV, TRPM8)
- ASIC (asite sensitif iyon kanalı-)



kanalların duyarlılığı
inflamatuvar
aracılar ve
ortam PH, asidi
ortam etkiler

İNFLAMATUAR AKTİVİTE

- Zararlı uyaran sonrası istirahatteki immun hücreler aktive olur.
- Mast hücre, Makrofaj, lenfosit göçü
 - İnf. Nöropeptit (SP, PGE₂), serotonin, histamin, bradikinin, sitokin (TNF α , IL-1, IL-6) salınımı
- Hasarlı hücreler, mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından kininler, kemokinler, histamin, BK, PG, LT, ve NGF sitokinler (TNF alfa, IL1-6-8, ATPnin içinde bulunduğu ortam
- Bu çorba nosiseptörleri direkt olarak aktive eder ya da uyarılma eşiklerini düşürerek duyarlı hale getirir.

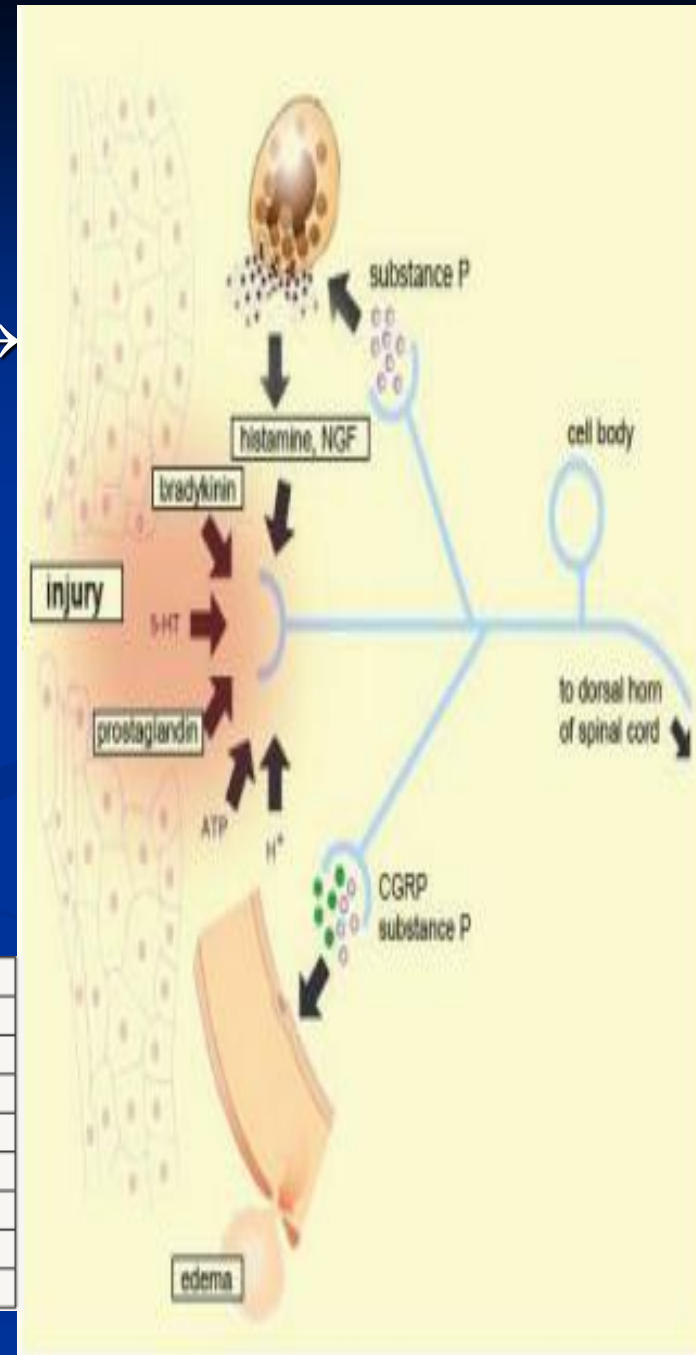
Eklemlerde sinovyum, kapsül, menisküs latreali, subkondral kemik, kartilaj hasarı, subkondral erozyon, ligamanlar, tendon kılıfları, kaslar, osteokondral bağlantılar, tuzaklanmalar ağrı gelişiminde rol alır

- SP ve diğer mediatörlerin salınımı → VD → ödem
- Serotonin, bradikinin hücre membranındaki fosfolipidlerden araşidonik asitleri aktive eder → siklik endoperoksit → PG, LT serbest hale gelir
- Nosisseptör duyarlılığı, VD ↑ daha fazla algojenik madde → ödem, yangı, ağrı

Madde	Kaynak	Sinir sonundaki etkileri
Substans P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombosit, mast hücre	Aktivasyon
Protonlar	İskemi, zedeli doku	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, Zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon
TNF-α	Mast hücre	Aktivasyon ve Sensitizasyon

Aydın O. Ağrı Mekanizmaları ADÜ Dergisi 2002

Bourne S. Basic anatomy and physiology of pain pathways 2014





Kidd BL, Urban LA. Mechanism of inflammatory of pain. British Journal of Anaesthesia 2001
Wals D.et al. Mechanism, impact of pain in RA. Rheumatol 2014

- Bradikinin: doku yaralanmasında salınır ve inflamatuvar kaskadına erken dönemde önemli bir katkı sağlar. Aff. Nöronlarda direkt aktivasyon hem de duyarlılaştırıcı, PG oluşumunda rol alır (VD, ağrı, inflamasyon, hiperaljezi)
 - Sitokinler: noziseptörler üzerinde etki eder veya prostaglandinler salınımını uyarabilir. Akut fazlarda sitokinler, reseptörle ilişkili kinazlar ve iyon kanallarının fosforilasyonu yoluyla duyarlılığı indükler gibi görünürken, kronik enflamasyonda reseptörlerin transkripsiyonel yukarı regülasyonu ve ikincil sinyalleşme daha önemli hale gelir.
 - IL-1:
 - IL-6
 - IL-8
 - IL-17
 - TNF α
-  mekanik hem de termal hiperaljezi (A ve C uyarımı)

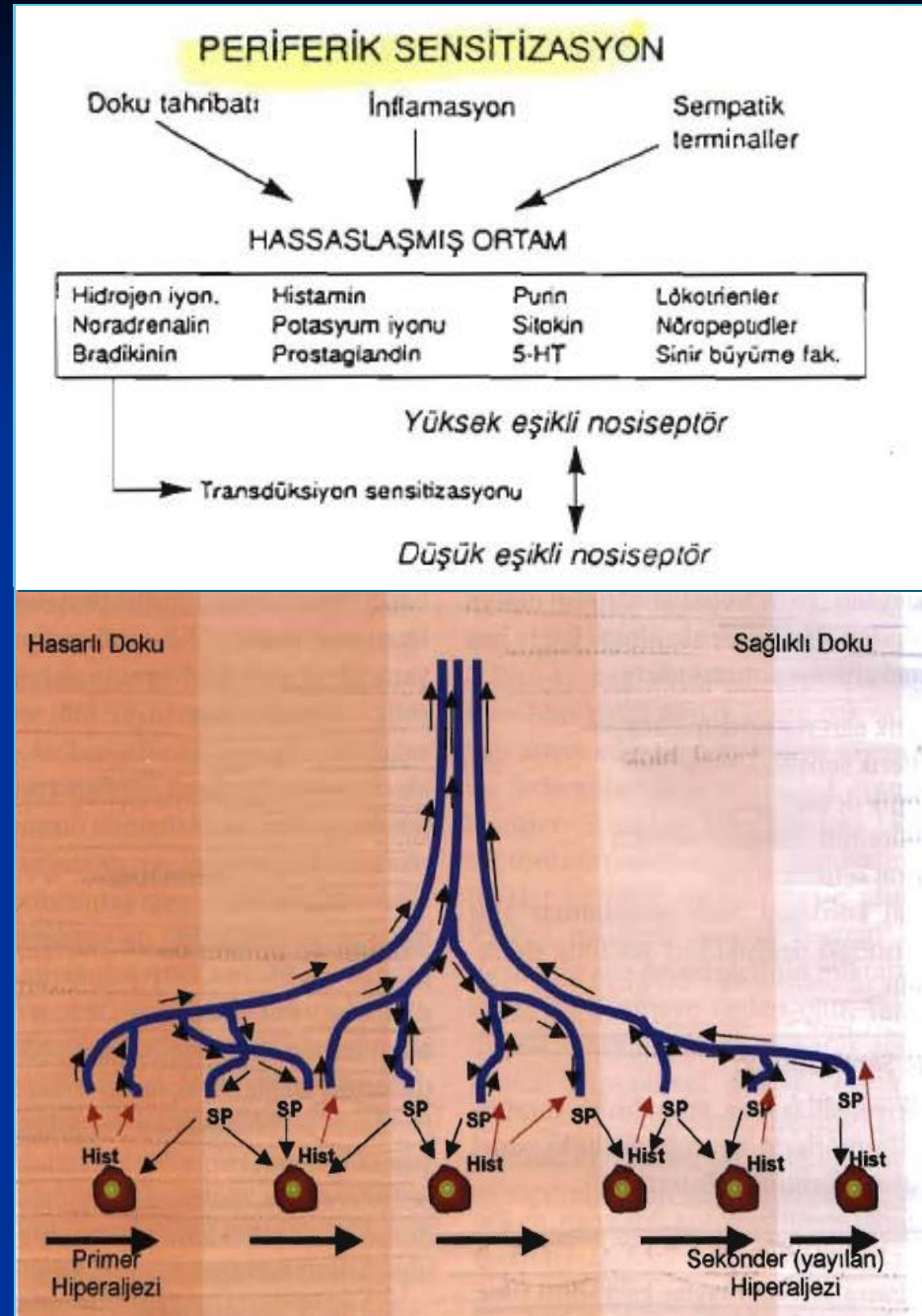
PERİFERİK SENSİTİZASYON

- Doku hasarı devam etmezse durum normale döner
nosiseptif ağrıyı başatmak için tekrar yüksek
şiddetli uyarı gereklidir
- Komşu reseptörlerin aktivasyonu
- **Aktivasyon alanının genişlemesi (HİPERALJEZİ)**
- Uzun süreli nosiseptif ağrı nosiseptif yolda
nöroplastik değişikliklere yol açarak exitasyon-
inhibisyon arası denge bozularak kronik patolojik
ağrı dönüşebilir

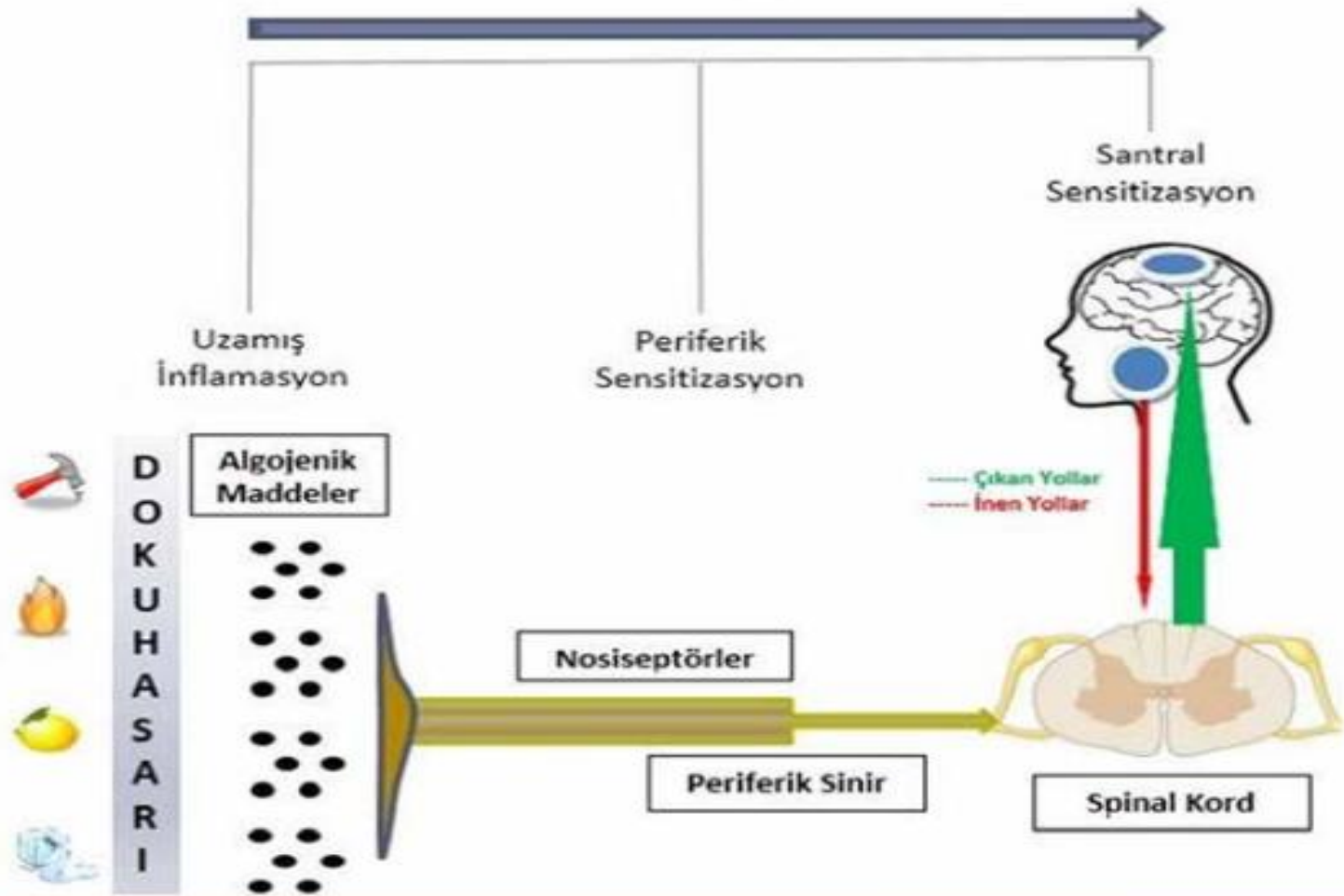
- İnflamatuvar mediatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinir ucundan SP ve CGRP gibi substansla sinir aktivasyonu; **primer hiperaljezi**

- inflamatuvar substanslar sonucu **sinir ucunda** oluşan depolarizasyon dalgası proksimale giderken akson refleksi yoluyla aynı sinire ait diğer **hasarsız sinir uçları**na da yayılarak bu bölgelerde de SP, CGRP salgılanmasına neden olur.

- SP mast hüç üzerindeki NK-1 res bağlanarak histamin salgılanmasına neden olur.
- Mast hüç. Hem lezyon bölgesinde hem de lezyon bölgesi dışında aktive olur
- Hiperaljezinin yayılması **sekonder hiperaljeziye** neden olur.



AĞRI - KRONİKLEŞME SÜRECİ



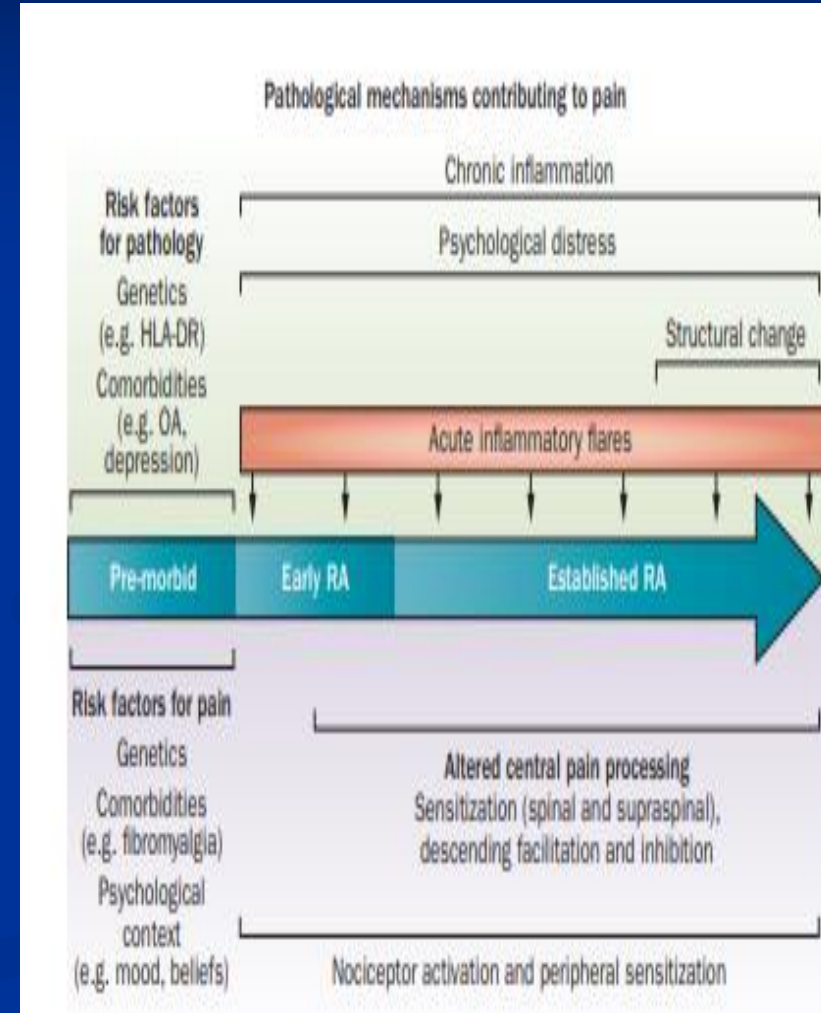
Eklemlerde sinovyum, kapsül, menisküs latreali, subkondral kemik, subkondral erozyon, ligamanlar, tendon kılıfları, kaslar, osteokondral bağlantılar, tuzaklanmalar ağrı gelişiminde rol alır

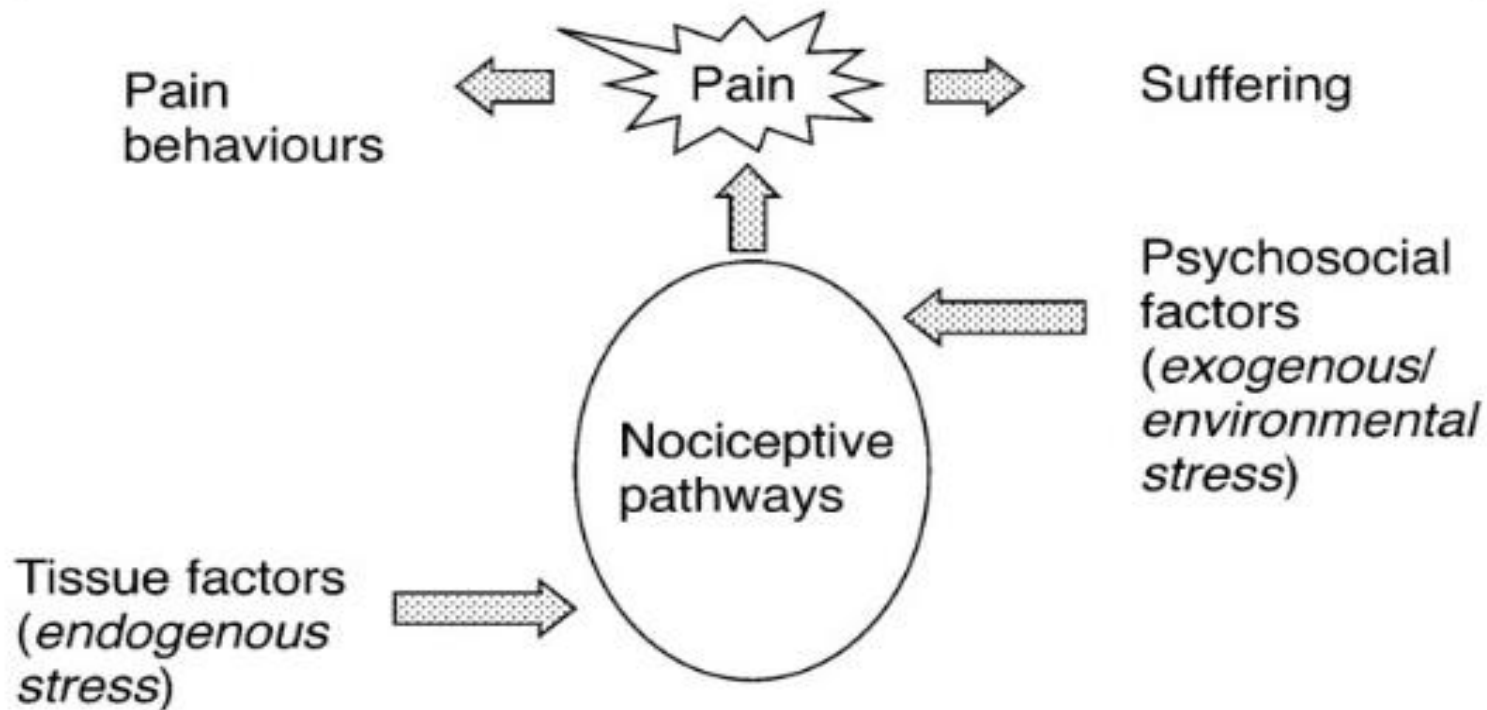
TERMAL RESEPTÖRLER

- Voltaj bağımlı olarak termal res. kanalları açılır
 - TRP (transient receptor potential) ion kanallarında eşik azalması
 - **TRPV1 -2** → sıcak termoreseptörü (43°↑)
 - **TRPA1** → soğuk termoreseptörü
 - **TRPM8** → zararsız ısı
 - **SICAK – SOĞUK HİPERALJEZİSİ**
- **TRPV1**
 - %50si arka boynuzda+
 - Perferde dermis ve epidermiste Meisnerr korpuskullerindeve miyelinsiz C lifleri üzerinde bulunur
 - Kronik inflamasyon ve sinir hasarı ile DKG da sayıları artar.perferle transpaort artar
 - Isı değişimi nosiseptif uyarı haline gelir- **allodini**

Romatooid Artrit

- Eklem patolojileri (inflamasyon, eklem hasarı), periferel ve spinal ve supraspinal, santral mekanizmalara bağlı ağrı
- Őiddeti periferel ağrı res. Direkt aktivitesi –nöronal duyarlılaşma bağlı
- Sinovyal sıvıda artmış **TNF **, **IL-1**, **IL-6**, **IL17**, **CGRP**, **NGF- **, **LTB4** nosisepitif uyarı
- Sinovyum, eklem kapsülü, subkondral kemik, subkondral erozyonlar, ligamanlar, tendonlar , kaslar ağrı kaynağı
- Anti-sitrüline protein antikorları, osteoklastlardan nosiseptif kemokinlerini (CXCL1/IL-8) salgılayarak ağrı tetikler
- Motor ve duyuşal nöropatiler (tuzaklanma, vaskülit, komorbidite)





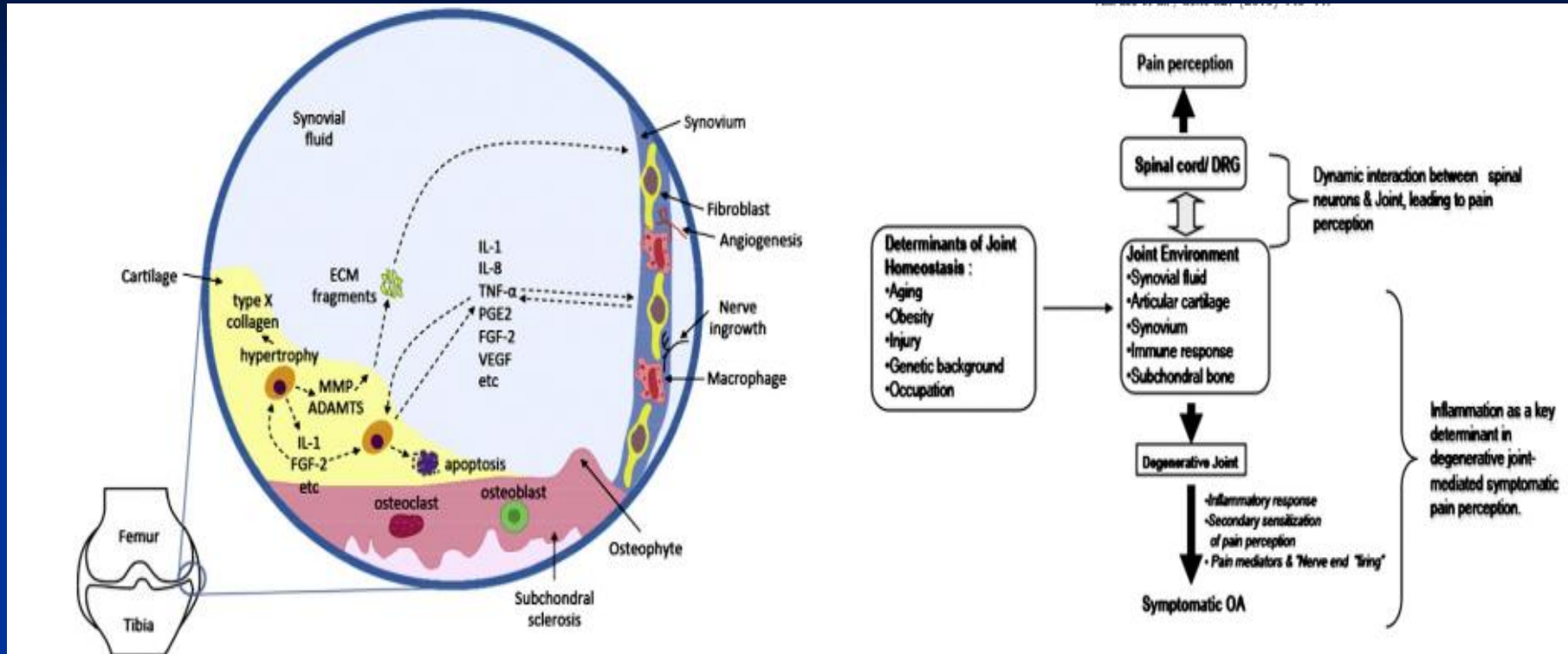
- Endojen stresörler, hem nöronal hem de nöronal olmayan dokularda hasar ve/veya inflamasyonu içerirken,
- eksojen stres psikososyal faktörler tarafından üretilebilir

Osteoartrit

- Periferal , spinal, supraspinal yolların uyarılması
- Eklemde nosiseptör uyarıcı dokular eklem kapsül, kartilaj, ligamanlar, sinovyum, kemik, periost, dizde menisküs dış bölümü
- Kartilaj hasarı ve biyokimyasal uyarıcılar İnflamasyon varlığı , inflamatuvar mediatörler, sinovit, efüzyon, kemik içi basınç artışı, kemik iliği lezyonları periferik uyarı ve DKG uyarım yolu
- Kartilaj hasarı,IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2, FGF-2 ve PKC δ (protein kinaz C alfa) kondrosit aktivasyonu, ECM(ekstrasellüler matrix) uyarımı

Inflammatory mediators	Signaling Mediators	Proteases
• TNF • IL-1β • IL-6 • IL-8 • IL-15 • IL-17 • IL-21 • PGE2 • Substance P • NGF • EGF • VEGF • FGF-2	• NFκB • ERK1/2 • p38 • JNK • PKCδ • TLRs • β-catenin • Gli1 • Pth • HHIP • HIF-2α • iNOS • RUNX2	• MMP-1 • MMP-3 • MMP-9 • MMP-13 • ADAMTS-4 • ADAMTS-5 • TACE

Osteoartritte Ağrı Mekanizması



- Aktive olan kondrositler, ECM'yi bozan proteazlar (MMP'ler, agrekanazlar), pro-inflamatuar sitokinler (örn. IL-1) ve katabolik büyüme faktörleri (örn. FGF-2) üretir.
- tip X kollajen ekspresyonlarının gösterdiği gibi hipertrofik değişikliklere uğrar.
- fibroblastlar ve makrofajlar ayrıca eklem kıkırdağı ve sinoviyumu olumsuz etkileyebilecek proteazları ve sitokinleri aktif olarak sentezler. Sinoviyositlerdeki patofizyolojik değişiklikler, OA ağrısını açıklayabilen anjiyogenez ve innervasyonların yolunu açar

Sonuç

- Ağrı çok kapsamlı bir kavramdır
- Romatolojik hastalıklarda farklı birçok mekanizma ile gelişir
- Artiküler, periartiküler yapıları etkileyen inflamasyon
- Eklemlerde gelişen yapısal değişiklikler
- Periferik ve santral mekanizmaları içerir
- Genetik ve komorbid durumlar etkiler, psikolojik ve sosyal etkenler de unutulmamalıdır



TEŞEKKÜRLER...