

Bölüm 3

BAŞLICA BİYOKİMYASAL AĞRI MOLEKÜLLERİ (MEDYATÖRLERİ)

Mahmut ŞENYURT³

GİRİŞ

Ağrı hissinde rol oynayan birçok medyatör vardır. Bunlar, inflamatuvar olanlar [prostoglandin (PGE2, PGI2), lökotrien (LT) B4, sinir büyüme faktörü (NGF), proton, bradikinin (BK), adenosin trifosfat (ATP), adenosin, P maddesi (SP), nörokinin A-B (NKA-NKB), serotonin ((5-Hidroksitriptamin,(5-HT)), histamin, glutamat, norepinefrin (NE) ve nitrik oksit (NO)] ve inflamatuvar olmayan medyatörler [kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), gamma-aminobutirik (GABA), opioid peptidler, glisin ve kannabinoidler] şeklinde sınıflandırılabilirler.

Taşikininler

Nörojenik kaynaklı inflamasyonda rol oynayan üç taşikinin ailesi vardır; SP, NKA ve NKB. Bu nöropeptitler, kaslar ve deri gibi duyuusal sinir liflerinin periferik terminallerinden, prekürsör pre-pro-taşikininlerinin proteolitik bölünmesiyle üretilir. SP, NKA ve NKB, afinitelerine göre kendi reseptörlerine bağlanır. SP nörokinin tip 1 reseptörüne (NK1), NKA nörokinin tip 2 reseptörüne (NK2) ve NKB nörokinin tip 3 reseptörüne (NK3) bağlanırlar (1). G protein bağlı bu reseptörler eksitator etkilerini fosfolipaz C (PLC) enziminin fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfat (PIP2)'ı parçalaması sonucunda; inositol trifosfat (IP3)/kalsiyum (Ca²⁺) ve diaçilgliserol (DAG)/protein kinaz C (PKC) sinyal yolağı üzerinden gösterirler (Bknz. Ağrının Biyofizyolojisi-Reseptörler)(2). On bir amino asitli SP sıvı ekstrasvazyonu, mast hücre degranülasyonu, lenfosit proliferasyonu yaparak inflamasyon ve hiperaljezide rol oynar. SP nosiseptif impulslar için eksitator nörotransmitterdir. Omurilikte nöromodülatör görevi de yapar; omurilik nöronlarında glutamatın eksitator etkisini artırır. Ayrıca tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) sitokininin üretimini de artırır (3). SP ve TNF- α , immün monositleri ve makrofajları hasarlı bölgeye çeker ve aktive eder. TNF- α 'nın etkisi, primer yaralanmadan birkaç gün sonra yaralanma bölgesine göç eden aktive edilmiş makrofajlarla daha da artar.

³ Uzman Doktor, SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya AD.
mahmutsenyurt@gmail.com

nörotrofinler ve diğer peptitler (BK, taşikininler) gibi farklı molekülleri içerirler. Çok sayıda medyatör kendilerine uygun reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Sonuç olarak; ağrıda rol oynayan moleküler mekanizmanın anlaşılması ağrının kronikleşmesi gibi patolojik durumların önlenmesi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, inflamasyon, sitokinler, prostoglandinler

KAYNAKLAR

1. Yam MF, Loh YC, Tan CS, et al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):1-23. Doi: 10.3390/ijms19082164
2. Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev.* 2014;94(1):265-301. Doi: 10.1152/physrev.00031.2013.
3. Lubner-Narod J, Kage R, Leeman SE. Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor-alpha from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 1994;152(2):819-824.
4. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1099-1142. Doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
5. Ramakrishnan NA, Drescher MJ, Drescher DG. The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Mol Cell Neurosci.* 2012;50(1):58-69. Doi: 10.1016/j.mcn.2012.03.009.
6. Chakravarty P, Suthar TP, Coppock HA, et al. CGRP and adrenomedullin binding correlates with transcript levels for calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) in rat tissues. *Br J Pharmacol.* 2000;130(1):189-195.
7. Schou WS, Ashina S, Amin FM, et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18(1):1-17. Doi: 10.1186/s10194-017-0741-2.
8. Marcondes S, Antunes E. The plasma and tissue kininogen-kallikrein-kinin system: role in the cardiovascular system. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005;3(1):33-44.
9. JO de Oliveira Júnior, CSA Portella Junior, CP Cohen. Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Rev Dor. São Paulo,* 2016;17(Suppl 1):35-42.
10. Milner, R., Doherty, C. (2015). Pathophysiology of Pain in the Peripheral Nervous System. R. Shane Tubbs, Elias Rizk, Mohammadali M. Shoja, Marios Loukas, Nicholas Barbaro, Robert J. Spinner (Ed.), *Nerves and Nerve Injuries Vol 2: Pain, Treatment, Injury, Disease and Future Directions* (3-22). London: Elsevier Ltd.
11. Uconn Health (2014). Nociceptors and the Perception of Pain. 17.07.2019 tarihinde <https://health.uconn.edu/cell-biology/wp-content/uploads/sites/115/2017/10/Revised-Book-2014.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
12. Hensler, JG. (2006). Serotonin. George J. Siegel, Scott T. Brady, R. Wayne Albers, Donald L. Price (Ed.), *Basic Neurochemistry Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology* 7th Edition (227-248). San Diego: Academic Press
13. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri.* 2002;4:11-18
14. Pascanus LPT, Faldi Y, Jimmy FAB, et al. The role of 5-lipoxygenase in pathophysiology and management of neuropathic pain. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports.* 2018; 2(3):58-61
15. Sun WH, Chen CC. Roles of Proton-Sensing Receptors in the Transition from Acute to Chronic Pain. *J Dent Res.* 2016;95(2):135-142. Doi: 10.1177/0022034515618382.
16. Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(7):461-471. Doi: 10.1038/nrn3529

17. Kweon HJ, Suh BC. Acid-sensing ion channels (ASICs): therapeutic targets for neurological diseases and their regulation. *BMB Rep.* 2013;46(6):295-304. Doi: 10.5483/BMBRep.2013.46.6.121
18. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res.* 2016;9:373-383. Doi: 10.2147/JPR.S89061.
19. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol.* 2008;85(3):297-317. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
20. Wozniak KM, Rojas C, Wu Y, Slusher BS. The role of glutamate signaling in pain processes and its regulation by GCP II inhibition. *Curr Med Chem.* 2012;19(9):1323-1334.
21. Görgülü A, Kırış T. Eksitator Aminoasitler ve Eksitotoksisite. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2005;15(1):33-38.
22. Freire MA, Guimarães JS, Leal WG, Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Front Neurosci.* 2009;3(2):175-181. Doi: 10.3389/neuro.01.024.2009.
23. Guyton, A.C., Hall, J.E. (1996). *Tıbbi Fizyoloji* (Hayrunnisa ÇAVUŞOĞLU, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
24. Enna SJ, McCarron KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol.* 2006;54:1-27.
25. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2012;79(8):807-814. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182662098.
26. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(6):403-421.
27. Jhaveri MD, Sagar DR, Elmes SJ, et al. Cannabinoid CB2 receptor-mediated anti-nociception in models of acute and chronic pain. *Mol Neurobiol.* 2007;36(1):26-35.
28. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006 Oct;80(2):53-83.
29. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1-3):2-7. Doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.067.
30. Kuhar MJ, Minneman K, Mully EC. (2006). Catecholamines. George J. Siegel, Scott T. Brady, R. Wayne Albers, Donald L. Price (Ed.), *Basic Neurochemistry Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology 7th Edition* (211–226). San Diego: Academic Press
31. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *British Journal of Anaesthesia.* 1995;75:125-131.
32. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;3(1):36-45.
33. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37
34. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):57-64. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020.
35. Omoigui S. The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-A unifying law of pain. *Med Hypotheses.* 2007;69(1):70-82. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.11.028.
36. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1096-1103. DOI: 10.1213/01.ane.0000055362.56604.78.
37. De Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(2):255-259. Doi: 10.1016/S0034-7094(11)70029-0.
38. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162-1172. DOI: 10.1378/chest.117.4.1162.
39. Uceyler N, Valenza R, Stock M, et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54:2656-2664. DOI: 10.1002/art.22026.
40. Lantero A, Tramullas M, Díaz A, et al. Transforming growth factor- β in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol.* 2012;45(1):76-86. Doi: 10.1007/s12035-011-8221-1.