

Bölüm 7

AĞRI MEKANİZMALARINDA SEMPATİK SİSTEMİN ROLÜ

Fatih BERKTAŞ¹
Olçay KIROĞLU²

GİRİŞ

Ağrı, doku hasarı gelişme riski veya doku hasarı oluşma durumunda ortaya çıkan çok önemli bir biyolojik sinyaldir. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği [International Association for the Study of Pain (IASP)] tarafından yapılan bir tanıma göre ağrı; “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” ve “Bir korunma mekanizması” olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Bu yaygın etki ve önemine rağmen, ağrıya aracılık eden hücrel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ve ağrı durumları için tam olarak etkili ve güvenli bir tedavi geliştirilememiştir⁽²⁾. Gerek kullanılan analjeziklerin yan etkisi gerek hastanın zamanla analjeziğe karşı geliştirdiği duyarsızlık araştırmacıları, organizmadaki ağrı mekanizmalarına ve en az hasar verme potansiyeli olan yeni ağrı kesicilerin keşfine yönlendirmektedir.

Ağrı mekanizmalarında, sempatik sinir sistemi de etkin bir şekilde rol almaktadır. α_2 -adrenoseptör agonistleri, genel anestezide kullanılan güçlü adjuvan ilaçlardır. α_2 -adrenoseptör agonistlerin en yaygın kullanılanı ve prototipi olan klonidin, etkili bir anksiyolitik olmasıyla beraber; cerrahi hastalarında diğer anestezi ve analjezik ilaçların gereksinimini azaltmaktadır⁽³⁾. Ağrı tedavisinde günümüzde farmakolojik açıdan opioidler ve opioid olmayan ilaçlar kullanılmaktadır. Opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi yan tesirleri vardır⁽⁴⁾. Morfin ve benzeri analjeziklere kıyasla daha az yan etkiye sahip yeni analjezikler geliştirmek için yapılan birçok çalışma nosiseptif ve antinosiseptif sistem arasındaki ilişkiyi bulmaya yöneliktir. Omurilikte antinosiseptif inen yollardan salınan noradrenalin, nosiseptif primer afferent liflerin santral terminallerinde bulunan α_2 -adrenoseptörlerinin inhibitör etkisiyle

¹ Doktora Öğrencisi Fatih BERKTAŞ, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, eczfatih01@hotmail.com

² Doç. Dr. Olçay KIROĞLU Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, okiroglu2012@gmail.com

(presinaptik inhibisyon), doğrudan projeksiyon nöronları üzerinde α_2 -adrenerjik etkiyle (postsinaptik inhibisyon) ve α_1 -adrenoseptörlerin vasıtasıyla inhibitör internöronları aktive ederek ağrıyı baskılamaktadır⁽⁵⁾. Birçok çalışmada akut ve kronik inflamatuvar, nöropatik ağrıya karşı opioid ve α_2 -adrenoseptör agonistlerinin birlikte spinal düzeyde bir analjezi oluşturdukları bildirilmiştir. Mü(μ)-opioid reseptörleri ile bu etkileşim bulunmaktadır. Ayrıca α_2 -adrenoseptör agonistleri, delta (δ) ve kappa (κ) agonistlerinin antinosiseptif etkilerini benzer bir şekilde arttırabildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca α_2 -adrenoseptör agonistlerinin hastalarda opioid analjezik ihtiyaçları azalttığı bildirilmiştir. Opioidlerin neden olduğu analjezi süresini ve etkinliğini arttırdıkları opioidlerin kullanımına bağlı yan etkilerde azalmalar bildirilmiştir⁽⁶⁾. Noradrenerjik sistem spinal düzeyde bir analjezik aktiviteye sahiptir. Araştırmalar, periferde analjezik sistemin harekete geçmesiyle noradrenalinin ağrıya karşı oluşturduğu cevabın α_2 -adrenoreseptörlerin aktivasyonu sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. α_1 -adrenoseptörler, noradrenalinin ağrıya karşı oluşan bu cevabına aracılık etmekte, periferik α_2 -adrenoseptörler ise ağrının baskılanmasında rol oynamaktadır. Birçok çalışma; periferik α_2 -adrenoseptörlerin ağrıyı inhibe edici rolü olduğunu göstermektedir. α_2 -adrenoseptör agonistinin uygulanması, kontrol grubunda nosiseptif cevabı, inflamasyon gelişen grupta duyarlılık ve nöropatiyi azaltmıştır. Opioidlerin bağışıklık hücrelerinden salımı ve α_2 -adrenoseptör kaynaklı sitokinlerin ekspresyonunda azalma, noradrenerjik antinosisepsiyonu destekleyen periferik değişiklikler arasında yer almaktadır⁽⁵⁾. α_2 -adrenoseptör agonistlerin analjezik özellikleri ve opioid analjezisini potansiyalize ettikleri uzun yıllardan bu yana bilinmektedir⁽⁷⁾. Bu bölümde ağrı duyusu ve sempatik sinir sistemin ilişkisi incelenmiştir.

SİNİR SİSTEMİ

1.SİNİR SİSTEMİ VE OTONOMİK SİSTEM ÖZELLİKLERİ

Sinir sistemi, organizmadaki bütün organların ve fizyolojik olayların düzenini ve birbiriyle uyum içerisinde çalışmasını sağlar. Sinir sistemi; beyin ve omuriliğin oluşturduğu santral sinir sistemi ile beyin ve omuriliğin dışında bulunan, santral sinir sistemine giren ve çıkan tüm nöronlardan oluşan periferik sinir sistemi olarak iki bölümden oluşur. Periferik sinir sistemi, somatik ve otonomik sinir sistemi olarak iki fonksiyonel alt gruba ayrılabilir. Somatik sistem, iskelet kasların kasılması gibi istemli fonksiyonları düzenler. Otonom sinir sistemi fonksiyonları, bilinç düzeyine ulaşmadan vücudun günlük ihtiyaçlarını sağlar. Otonom sinir sistemi, parasempatik ve sempatik sinir sistemi olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir^(8,9).

2. PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Sempatik ve parasempatik sinir sistemi çoğunlukla birbirini dengeleyecek şekilde çalışırlar. Parasempatik sistem dinlenme durumlarında baskındır. Sempatik sistemden farklı olarak parasempatik sistem her bir organ sistemini ayrı ayrı uyarabilecek şekilde aktive olabilmektedir. Böylece; parasempatik liflerin ayrı ayrı aktivasyonu, sistemin mide veya göz gibi spesifik organları ayrı ayrı etkileyerek çalışmasını sağlamaktadır⁽¹⁰⁾.

3. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Adrenerjik sistem olarak da bilinen sempatik sistem; nöronal ve endokrin olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu nedenle adrenerjik sisteme, sempatoadrenal sistem de denir. Sempatik sistemin endokrin bölümü ise adrenal medulladan oluşmaktadır. Sekresyonu sempatik pregangliyonik sinir lifleri tarafından kontrol edilen endokrin bir salgı bezi fonksiyonu gösteren adrenal medulla, embriyolojik yönden ve innervasyonu bakımından sempatik gangliyonlara benzemektedir. Adrenal medullada fonksiyonel hücre olan kromafin hücreleri, paranörön sayılırlar ve nöronlar gibi elektriksel olarak uyarılsa da fonksiyon yönünden endokrin hücrelerdir⁽⁹⁾.

4. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ NÖROTRANSMİTTERLERİ VE RESEPTÖRLERİ

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin preganglionik aksonlarından salınan nörotransmitter asetilkolindir. Sempatik sistemin nöroefektör kavşaklarında ise impuls aşırımını sağlayan nörotransmitter Noradrenalin (NA)'dir. Noradrenalin, nöroefektör kavşaklarda, kavşak sonrası membran üzerinde yerleşmiş olan adrenoseptörleri aktive ederek impuls aşırımını sağlar. Adrenoseptörlerin α ve β olmak üzere iki tipi, ayrıca onların da çeşitli alttipleri vardır⁽¹¹⁾.

4.1. Alfa 1 ve Alfa 2 - Adrenoseptörlerin Agonist ve Antagonistleri

Alfa(α)-adrenoseptörler α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) ve α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) olarak, gruplandırılmıştır. α -adrenoseptörlerin fonksiyonları kenetlendikleri G-protein tipine (inhibe edici-Gi, stimüle edici-Gs vb.) göre farklılık gösterir. Kenetlenen reseptör, G protein alt tipine göre farklı hücresel yanıtlar ortaya çıkarır⁽¹²⁾.

α_1 -adrenoseptörler düz kasların kasılmasında görev alan postsinaptik reseptörlerdir. Agonistin reseptöre bağlanmasıyla reaksiyon G-protein alt birimi ile başlatılır ve fosfolipaz C'nin aktivasyonu sonucunda 1,4,5 inozitol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol açığa çıkar. IP3, Ca^{2+} salınımına neden olurken diaçilgliserol, kinaz-C'yi aktive eder ve bu reseptörlerin uyarılmasıyla vasküler ve diğer düz kas-

larda kasılma meydana gelir. α_2 -adrenoseptörler ilk olarak presinaptik sinir uçlarında saptanmış, daha sonra adipoz dokuda, düz kaslarda ve trombositlerde de olduğu gösterilmiştir. α_2 -adrenoseptörlerin uyarılması noradrenalin salınımını inhibe eder. Adenilil siklaz inhibisyonu sonucu cAMP meydana gelmez⁽⁹⁾. α -adrenoseptör agonistlerinden efedrin, fenilefrin, metaraminol, metoksamin, oksedrin, heptaminol antihipotansif olarak kullanılırlar. Nafazolin ksilometazolin, tetrahidrozolin, oksimetazolin lokal dekonjestan olarak kullanılırken psödoefedrin ise sistemik dekonjestandır. α -adrenoseptörler fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin ve ergot alkaloidleri tarafından nonselektif bir şekilde bloke edilirler. α_1 -adrenoseptör antagonistler prazosin, terazosin, doksazosin, alfuzosin ve trimazosindir. α_2 -adrenoseptörler, presinaptiktir ayrıca pankreasın β hücrelerinde bulunur. α_2 -adrenoseptör agonistleri, G protein aracılı, adenilat siklazın inhibe edilmesine bağlı hücre içinde inhibitör etkilidir. α_2 -adrenoseptörler noradrenalin ve insülin salgılanmasının inhibisyonundan sorumludur⁽¹³⁾. α_2 -adrenerjik agonistler; Feniletaminler (alfa metil noradrenalin), İmidazolinler (klonidin) ve Oksaloazepinler (azepeksol) olmak üzere üç gruba ayrılırlar⁽¹⁴⁾. α_2 -adrenerjik selektif antagonistleri ise yohimbin, rovolisin, korinantin ve piperoksan sayılabilir⁽¹³⁾.

4.2. Beta- Adrenoseptörlerin Agonist ve Antagonistleri

Beta(β)-adrenoseptörler; β_1 , β_2 , β_3 ve β_4 olarak gruplandırılmıştır. β -adrenoseptörler myokard, düz kas, karaciğer ve birçok doku hücresinde membrandaki adenilil siklaz ile kenetlenir. Bu kenetlenmeyi stimülatör düzenleyici G-protein(-Gs) sağlar ve ardından cAMP ile aktive edilen protein kinaz-A ile bir dizi fosforilasyon reaksiyonu gerçekleşir. β_2 ve β_3 -adrenoseptörler adenilil siklazla Gi üzerinden kenetlendikleri zaman bu reaksiyon enzim inhibisyonu ile sonuçlanır⁽⁹⁾. β_1 -adrenoseptörler taşikardi ve miyokard kontraktilesinde artıştan sorumludur. β_2 -adrenoseptörler vazodilatasyon, bronkodilatasyon, kas ve karaciğer glikojenolizinde artış, insülin salgılanmasında artış ve uterus düz kasında gevşemeden sorumludur⁽¹⁰⁾. β_3 -adrenoseptörler bazal metabolizmanın hızlanmasına ve enerji tüketiminin artmasına neden olur. Ayrıca lipolizis, ileum ve kolonun gevşemesinde de rol oynar. Adrenoseptörlerin β_4 alt tipi myokard ve sinoatriyal düğümde tespit edilmiştir ve adenilil siklazı stimüle ederek pozitif inotrop ve kronotrop etkiye aracılık ederler^(9,12). β_1 ve β_2 -adrenoseptörlerin non selektif antagonistleri propranolol, oksprenolol, pindolol, nadolol, timolol, sotalol, karteolol, karvedilol ve tetratolol olarak sayılabilir. Bunlar genelde antihipertansif olarak kullanılırlar. β_1 -adrenoseptörün selektif agonistleri denopamin ve ksameteroldür. Selektif antagonistleri ise atenolol, metoprolol, asebutolol, seliprolol, nebivolol, bisoprolol, betaxolol ve praktololdür. β_2 -adrenoseptör için selektif agonistler, terbutalin, salbutamol, salmeterol, formoterol ve fenoterol olarak bildirilmektedir. Bunlar

bronkodilatör olarak kullanılırlar. Selektif antagonisti ICI118551 kod adlı bir maddedir⁽⁹⁾. β_3 -adrenoseptör için belirtilen selektif agonistler BRL 37344, CGP12177, CL316243, selektif antagonist ise SR59230A'dır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

AĞRI

Ağrı (pain) latince "poena" (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, "vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir"⁽¹⁸⁾. Ağrı, cinsiyet, ırk, kişinin deneyimleri, duygu durumu, eğitim ve çevresel faktörler gibi birçok faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir⁽²⁾. Ayrıca hasta, doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklikler olmadan da ağrı duyduğunu bildirebilir. Ağrı sinir lifleri ile taşınan objektif bir olgu olan duysal ve emosyonel bir özelliğe sahiptir. Tüm bu özellikler, ağrıyı diğer semptomlardan farklı olarak, kişiye özgü hale getirir⁽²⁾. Ağrıdan muzdarip olma süresi, ağrının sebebi, ağrının anatomik yerleşimi ve ağrının şiddetine göre ağrı sınıflandırılmaktadır.

1. AĞRI TEORİLERİ

Ağrı ile ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik birçok teori ileri sürülmüştür. Bunların birincisi Von Frey tarafından ileri sürülen spesifite teorisi; derinin, uyarıldığında ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyuları algılayan özelleşmiş nosiseptörlere sahip olduğunu ileri sürmektedir. Farklı nosiseptörlerin algıladığı çeşitli duyular özel periferel afferent nöronlarla belirli spinal ve beyin kökü projeksiyon nöronlarına özgü ağlar kurar ve ağrı bu özel lifler ile iletilir⁽¹⁹⁾. Goldscheider'in ileri sürdüğü pattern teorisi ikinci teoridir. Bu teoriye göre; ayrı ayrı ağrı reseptörleri yoktur ve ağrı duyusunun başlaması için uyarılar tarafından oluşturulan impulsun spinal kordda birikmesi gerekir⁽¹⁹⁾. Üçüncü teori yoğunluk teorisidir. Bu teori periferel duyu organlarının düşük veya yüksek eşik değerli tiplere ayrılmadığını bildirir. Ayrıca zararsız uyarıların belirli bir aktivite düzeyi meydana getirilerek iletildiğini zararlı uyarıların ise daha büyük bir akımla iletildiğini söyler⁽²⁰⁾. Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından ileri sürülen ve en çok kabul edilen, Kapı-Kontrol Teorisi'ne göre; ağrılı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Ayrıca bu teoride, arka boynuzdan gelen ağrı uyarılarının beyin sapı, talamus ve limbik sistemin inen liflerinin de kontrolü altında olduğu bildirilmiştir. Bu modele göre ağrı nosiseptör ve sinir liflerinin uyarılmasının yanında çok boyutlu bir deneyim haline gelmiştir⁽²¹⁾.

2. AĞRI MEKANİZMALARI VE İLETİMİ

Ağrı reseptörleri, nosiseptörler, deri ve deri altı dokularında bulunan somatik duyuşal liflerin çıplak, serbest uçlarıdır. Normal koşullarda termal, mekanik ve kimyasal uyarılar ile uyarılır. Klinikte ise ağırlı uyarı, uzamış travmaya ve doku zedelenmesine bağıdır⁽²²⁾.

3. AĞRININ ALGILANMASI

Doku hasarı ve ağrı sürecinin oluştuğı bu elektrokimyasal olayın bütünü nosisepsiyon olarak tanımlanmaktadır. Ağrının algılanmasında amaç organizmanın herhangi bir yerinde oluşun hasarın merkezi sinir sistemine (MSS) iletilmesi ve algılanıp bu duruma karşı gereken önlemlerin başlatılmasıdır⁽²³⁾. Nosiseptörler olarak adlandırılan fizyolojik reseptörlerin aktivasyonu ile ağrının algılanması gerçekleşmektedir. Nosiseptörler deride, mukozada, hücre zarlarında, derin dokularda, iç organların bağı dokusunda, kemik zarında, kaslarda, tendonlarda, arteriyel damarlarda, ligamentlerde ve eklem kapsüllerinde bulunmaktadır^(24,25). Herhangi bir uyarı ile nosiseptörlerin uyarılması ile oluşun ağrı durumu çeşitli aşamalar ile MSS'ne iletilir⁽²³⁾. Tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturmakta, fakat tüm ağırlar nosisepsiyona bağılı olmamaktadır⁽²⁶⁾. Ayrıca, herhangi bir inflamasyon durumunda aktive olan zararlı uyarılara karşı yanıt vermeyen sessiz reseptör olarak adlandırılan yeni lif sonlanmaları ortaya çıkmaktadır. Normalde ağrı duyusu, diğere duyuşal reseptörlerin aktivasyonu ile değil de mekanik, kimyasal ve termal uyarıları algılayan nosiseptörlerin özel aktivasyonu ile oluşmaktadır. Diğere reseptörlerden daha yüksek eşik değere sahiptirler ve uyarının şiddetine göre cevap verirler. Buna rağmen nosiseptörlerin sensitizasyonu ağrı eşığının düşmesine ve bazı durumlarda spontan aktiviteye neden olmaktadır⁽²⁷⁾. Ağrı algılanmasında periferden merkeze belirli aşamalar söz konusudur. Bu aşamalar; Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olarak sıralanabilir⁽²⁸⁾.

3.1. Transdüksiyon

Transdüksiyon ağrı yapıcı uyarının ilgili duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye yol açma sürecidir. Uyarının, sinirlerin sensoryal ucunda elektriksel aktiviteye dönüştüğü bir aşamadır⁽²⁹⁾. Nosiseptörler, zararsız uyarılara normalde tepki vermezler. Sıcaklık bir uyarıdır ve sıcaklık artışı zararlı bir uyarı olarak algılandığında nosiseptörler duyarlı hale geçerler. Transdüksiyon, bir enerjinin başka bir enerjiye dönüştürmesi olarak da tanımlanabilir⁽³⁰⁾.

3.2. Transmisyon

Transmisyon algılanan uyarının spinal korda iletilmesi aşamasıdır. Ağrı impulslarının sensoryal sinir sistemi boyunca yayılması, ağrı bilgisinin nosiseptörler

tarafından algılanıp daha üst merkezlere doğru aktarılmasıdır⁽²⁹⁾. Ağrı uyarıları, miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri ile omuriliğe iletilir. A-delta lifler, hızlı-keskin ağrı yolağını ve C tipi lifler, yavaş-kronik ağrı yolağını oluşturur. Hızlı-keskin uyarılar mekanik veya termal uyarılar ile oluşur; nosiseptörlerin uyarılması keskin, iğneleyici ve yeri saptanabilen ağrı oluşturur. Yavaş-kronik tipteki ağrı ise özellikle kimyasal uyarılara bağlı ortaya çıkabildiği gibi mekanik ve termal uyarılar ile de oluşabilir⁽²²⁾.

3.3.Modülasyon

Omurilik seviyesinde, medulla spinalis'in arka boynuzdaki gri cevherde gerçekleşen aşamadır. Ağrı impulsu, spinal kord düzeyinde bir değişime uğrayarak daha üst merkezlere doğru iletilir. Sonuçta spinal kord düzeyinden geçen uyarın çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere aktarılır⁽³⁰⁾.

3.4. Persepsiyon

Ağrının algılandığı aşamadır. Canlının subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen uyarının ağrı olarak algılandığı son aşamadır. Elektriksel impulslar olarak spinal kök veya beyin köküne gider. Kompleks kimyasal etkileşimlerin oluşturduğu süregelen süreç ile sinaptik bileşkeyi geçerek sinyal nosiseptif spesifik yüksek SSS seviyelerine bir kez daha elektriksel olarak geçer veya düşük eşiğe sahip mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan WDR (Wide Dynamic Range-Alan-Nöronları) nöronlarına gider⁽²⁹⁾. Uyarı değerlendirmesi; uyarının yoğunluğunun frekansına göre belirlenmekte ve zararlı uyarın cevabı en üst düzeyde olmaktadır⁽³¹⁾.

4. AĞRININ NÖROANATOMİSİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ

Ağrı uyarıları dokulardan A-delta ve C grubu duyuşal sinir lifleri içinde omuriliğin arka boynuzundaki substantia gelatinosa'da birinci nörondan ikinci nöronlara aktarılır. Bu iletimin sinir lifleri ucundan açığa çıkan P maddesi ve benzeri nörokininler veya glutamat tarafından yapıldığı düşünülmektedir. Omurilik düzeyinde enkefalinlerjik ara nöronlar (ağrı ile ilgili üçüncü oluşum), supraspinal inisi yolak tarafından uyarılır ve pre- veya postsinaptik inhibisyon yaparak birinci nörondan ikinci nörona uyarının iletimini baskı altına alırlar. İkinci ağrı nöronu karşı tarafa geçerek ağrı uyarılarını taşıyan neo-spinotalamik yolak ve paleo-spinotalamik yolları oluşturur. Ağrının zaman, yer ve şiddet gibi ayırt edici boyutları ile algılanmasını sağlayan neo-spinotalamik yoldaki liflerin büyük miktarı talamusa gider, az bir bölümü beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır⁽²²⁾. Bu bölgelerden çıkan nöronlar iletiyi omuriliğin arka yan boynuzunda bulunan ağrı baskılama alanlarına iletir. Böylece ağrı sinyalleri beyne iletilmeden önce bu

aşamada engellenebilir. Omurilikte α_2 -adrenoseptörlerin uyarılması, nosiseptif primer afferent sinir uçlarından P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesini azaltarak ve arka boynuzda yukarı çıkan nöronlarda hiperpolarizasyona yol açarak ağrı iletimini azaltır⁽³²⁾. Locus coeruleus'taki α_2 -adrenoseptörlerin uyarılması da omuriliğe giden ağrı modülasyonunu sağlayan inisiyasyonun noradrenerjik yolağı baskılar⁽³³⁾.

4.1. Ağrı ve Monoaminler

Ağrı sinyallerinin iletiminde rol alan nöromediyatörler kimyasal olarak; Aminoasitler (Gama-amino butirik asit, glisin, glutamat), Nöropeptidler ve Monoaminler (Noradrenalin, serotonin, adrenalin ve histamin) olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. Noradrenalin, serotonin, asetilkolin, dopamin gibi amin grupları biyojenik amin yapısındadır.⁽³⁴⁾

Noradrenalin, sempatik sinir sisteminin ana nöromediyatörüdür. Noradrenalin, lokus seruleus, lateral tegmental sistem ve dorsal meduller gruptaki nöronlardan kaynaklanmakta ve talamus, serebral korteks, serebellum ve spinal korda projekte olmaktadır. Noradrenerjik hücreler ağrıyla ilişkili olan diğer çekirdeklerle bağlantı kurmakta ve orta beyinde bulunan periakvaduktal grisi (PAG) bölgesinden projeksiyonlar almaktadır⁽³⁴⁾. PAG, kompleks güçlü bir antinöreseptif etki gösteren bölgedir. Omuriliğin dorsal boynuzunda α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu, insan ve hayvan modellerinde güçlü analjezik etkiye sahiptir. Dorsal boynuzda noradrenalin ve α_2 -adrenoseptörler yoğun olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte, α_{2c} -adrenoseptör-IR ve IR-enkefalin arasında bazı ortak-lokalizasyon olduğu görülmektedir. Bu durum, α_{2c} -adrenoseptörlerin spinal internöronların bir alt kümesi tarafından eksprese edilebilir olduğunu düşündürmektedir⁽³⁵⁾. Yapılan çalışmalarda, spinal kordda 6-hidroksidopamin lezyonları önemli derece noradrenalin miktarında düşüşe ve hiperaljeziye neden olduğu görülmüştür⁽³⁶⁾. Kısa süreli veya uzun süreli kronik uyarıların nosiseptif stimülasyonu spinal düzeyde noradrenalin salınımını arttırmaktadır. Noradrenalin, düşük dozlarda reflekslerin baskılanmasında, yüksek dozlar da ise reflekslerin fleksiyonunu sağlamaktadır. Noradrenalinin dorsal boynuzunda inhibitör, ventral boynuzda ise eksitator etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca, dorsal boynuz nöronlarının noradrenaline, ventral boynuz nöronlarından daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur⁽³⁷⁾.

Serotonin (5-HT), dorsal boynuzunda akson ve Rafe-spinal nöronların terminallerinde ve özellikle yüzeysel lamina, lamina I-III bölgesinde bulunur. Beyin sapı Rafe çekirdeğindeki nöron gövdelerinde sentezlenir. İnen inhibitör sistemin etkisini artırarak ağrı inhibitörü (supresörü) olarak rol oynarlar. 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptör alt tipi, nosiseptif nöronların seçici inhibisyonunun aracılık

ettiği ve 5-HT_{1A} agonistleri nosiseptif yanıt oluşumunda rol oynadığı ortaya konmuştur⁽³⁸⁾.

Dopamin, SSS'de yaygın olarak bulunan bir nöromediyatördür. D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ gibi dopaminerjik reseptörler bulunmaktadır. Özellikle dopamin D2 reseptör agonistleri, zararlı uyarılar ile dorsal boynuz nöronlarında oluşan etkilerin, seçici olarak inhibe edilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte diğer dopamin alt türlerinden D₁ ve D₅ reseptörler eksitator, D₂, D₃ ve D₄ reseptörler inhibitör olarak rol oynamaktadır⁽³⁸⁾.

4.2. Periferal Afferent Lifler

Primer afferent duyuşal lifler, kalınlığına, iletim hızına ve yapısına göre sınıflandırılmaktadır. A-delta lifleri miyelinli duyuşal afferent sinirlerin en incesidir, akson çapları 2-7 µm ve iletim hızları 10-30 m/sn arasında değişir. Miyelinsiz C lifleri, 1-5 µm arasında değişen çaplara ve 2,5 m/sn'den daha az iletim hızlarına sahiptirler. Miyelinli, 10 µm'den daha büyük çapa ve 30-100 m/s hıza sahip ve temelde dokunma duyuşuna duyarlı A-beta lifleri, normal durumlarda zararlı uyarıları iletmez. Bununla birlikte, bu lifler ağrılı süreçlerde, segmental supresyon mekanizmalarında yer almaktadırlar⁽²⁷⁾. C tipi lif sonlanmaları, soğuga, sıcağa duyarlı termosensitif reseptörleri, yüksek ağrı eşliğine sahip mekanoreseptörleri ve potasyum iyonları, asetil kolin, proteolitik enzimler, serotonin, prostaglandin, P maddesi ve histamin gibi alkojenik maddeler için özel reseptörleri içermektedir. Miyelinsiz C lifleri künt, yaygın, daha az lokalize olabilen kronik ağrıyı oluşturur. Enflamasyon varlığında aktive olan, genelde zararlı uyarana yanıt vermeyen, sessiz reseptörler olarak adlandırılan yeni lif sonlanmaları da bildirilmiştir⁽²⁸⁾. A-delta lifleri iki grupta sınıflandırılmaktadır. Tip I grubu; yüksek şiddete sahip mekanik uyarıya, zayıf termal ve kimyasal uyarıya ve sensitizasyon sonrasında zararlı ısıya cevap veren, yüksek ağrı eşliğine sahip mekanoreseptörleri oluşturmaktadır. Tip II grubu; yüksek sıcaklığa (45-53°C) duyarlı mekanotermal ve şiddetli soğuya duyarlı (-15°C) bazı özel reseptörleri oluşturmaktadır. A-delta liflerinin uyarılması ile öncelikle kısa süreli, lokalize ve keskin bir ağrı duyuşu oluşur. Uyarı devam ettikçe daha az lokalize, daha uzun, sönümsüz bir ağrı ve hiperaljezi izlenir⁽²⁷⁾. Kaslarda, A-delta ve C liflerinin uyarılmasıyla kütanoz ağrıdan daha az lokalize olan ağrı oluşur. A-delta lifleri polimodal lifler gibi zararsız mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı, iskemi/hipoksi gibi zararlı uyarıları ve acı veren basınç uyarısını iletir. C tipi lifler, A-delta lifleri gibi aynı polimodal özelliklere sahiptir, fakat bu liflerin %50'den fazlası iskemi/hipoksi ve zararlı basınç uyarıları iletimi sağlar⁽²⁸⁾. Viseral organlarda, zararlı ve zararsız bilgi, A-delta ve C lifleriyle iletimi sağlanır. Çünkü düşük şiddetteki elektrik uyarısı tokluk ve bulantı hissi

oluşturuyorken yüksek şiddetteki elektrik uyarısı ağrı duyusu oluşturur. Göğüs ve abdomen bölgesinden köken alan duyular sempatik ve parasempatik yollarla merkezi sinir sistemine iletilir⁽²⁷⁾.

4.3. Nosisseptif Çıkıcı Yolaklar

Spinal korda I. duyu siniri ile gelen nosisseptif bilginin buradaki etkileşiminden sonra projeksiyon nöronları ile subkortikal ve kortikal yapılara taşınır. Spinal reflekslerin nosisseptif uyarının segmental refleks cevap oluşumu; spinal kordun arka boynuzundan A-delta ve C lifleri ile gelen uyarılar, anterolateral boynuzda sempatik nöronları uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olmaktadır⁽³⁹⁾.

4.4. Antinosiseptif İnici Sistemler

Deri, iç organlar ve diğer dokulardan spinal kordun dorsal boynuzuna gelen nosisseptif bilgi antinosiseptif supraspinal yolakların ve spinal yapıların etkisiyle modifiye edilerek supraspinal merkezlere iletilmektedir. Genel olarak beyin sapı-spinal yolların ağrıyı inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca, inisi yolakların ağrı fasilitör etkiye sahip olduğuda gösterilmiştir⁵. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergik ve monoaminergik bir inhibisyon varlığı bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Yapılan birçok çalışma opioid analjeziklerin sağladığı antinosisepsiyonda, ayrı reseptörler üzerinden etki gösterilmelerine rağmen α adrenerjik agonistlerin de rol oynadığını göstermektedir. Nöropatik ağrıya karşı opioid ve α_2 -adrenoseptöronistlerinin spinal seviyede antinosisepsiyon sağladığı gösterilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda medulla spinalis düzeyinde klonidinin morfinin inhibitör etkisini potansiye ettiği ortaya konmuştur⁽⁷⁾. Birçok deneysel bulguya göre opioid reseptör aktivasyonu, sonradan α_2 -adrenoseptörlerin uyarılmasına neden olabilmekte ve α_2 -adrenerjik agonistlerin enkefalinergik nöronlarda opioid peptid salıverilmesini sağladığı gösterilmektedir⁽⁴¹⁾. Lokus seruleus'dan çıkan noradrenerjik lifler medulla spinalisi, beyin sapını, limbik sistemi ve serebral korteksi innerve ederler. Bu yolun başlangıcında yer almakta olan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi oluşmaktadır⁽⁴⁰⁾.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ VE AĞRI

Adrenalin, adrenal medulladan dolaşım sistemine salıverilen majör üründür. Adrenal medulladan salgılanan tüm katekolaminlerin %80'ini adrenalin oluşturur⁽⁴²⁾. Adrenalinin analjezik etkilerdeki rolünü gösteren çalışmalar vardır. Adrenalin genellikle lokal anesteziğin etki süresini artırmak amacıyla kullanılsada, intratekal olarak uygulanan adrenalinin tek başına analjezik etki oluşturduğu

bildirilmiştir^(43,44). Ağrı duyarlılığının düzenlenmesinde endojen ağrı inhibitör sistemleri olan inisi noradrenalin, serotonin, β -endorfin ve dinorfin gibi endojen opioidler rol oynamaktadır. Noradrenalinin, spinal korddaki antinosiseptif etkilerini gösteren çalışmalarda, bu etkisini sadece direkt membran hiperpolarizasyonu ile değil, aynı zamanda inhibitör transmitter salınımını artırarak ve eksitator nörotransmitter salınımını azaltarak da ortaya koyduğu gösterilmiştir^(45,46). Noradrenalinin ve serotoninin A-delta ve C afferent liflerinde membran hiperpolarizasyonuna neden olduğu, yine noradrenalinin primer A-delta ve C afferent liflerinde presinaptik olarak, eksitator nörotransmitter salınımını azalttığı ve GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. Bu çalışmalar adrenerjik sistemin analjezik mekanizmalardaki etkilerini ortaya koymaktadır. Fenoksibenzamin α_1 ve α_2 -adrenoseptörleri geri dönüşümsüz olarak bloke eden bir ilaçtır⁽⁴⁸⁾. α -adrenoseptör aktivasyonunun, araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonuna ve eikazonoid oluşumunun artmasına yol açtığı gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Ayrıca α_1 -adrenoseptör blokörü olan fentolaminin, karragenin oluşturduğu enflamasyonu önlediği bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾. α_2 -adrenerjik agonist olan klonidinin analjezi süresini uzattığı da gösterilmiştir⁽⁵¹⁾. Katekolaminlerin, enflamasyonlu bölgede immun hücrelerin fonksiyonlarını baskıladığına ve bu etkilerinin β -adrenoseptörlerin aktivasyonu sonucu olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur; noradrenalinin lenfositlerde bağlandığı reseptörleri olduğu ve bu bağlanmanın sonucunda, immun hücre aktivitesinin seviyesini düzenleyen hücre içi sinyal yollarının aktive olduğu bildirilmiştir⁽⁵²⁾. İnflamasyon kontrolünde kullanılan prednizolonun adrenalin varlığında adrenerjik reseptörleri etkilemediği, yokluğunda ise bu reseptörleri adrenaline göre daha güçlü uyardığı gösterilmiştir⁽⁵³⁾.

1. NORADRENERJİK AĞRI MODÜLASYONU

Spinal dorsal boynuz tüm çıkan ağrı yolları için önemli bir bağlantı bölgesidir ve spinal kord inen noradrenerjik yollardan güçlü bir inervasyon almaktadır. Bu nedenle noradrenalinin ağrı modülasyonuna olan etkisi diğer bölgelerden daha fazla spinal kordda çalışılmıştır. Noradrenalin ağrının esas kontrolüyle ilişkilidir. Noradrenalin ana kaynağı periferik sempatik sinirler ve noradrenerjik beyin sapı çekirdeklerinin A1-A7 merkezidir⁽⁵⁾. Bu noradrenerjik hücre grupları ağrıyla ilişkili davranışları etkileyen diğer çekirdeklerle bağlantı kurar ve onların hepsi orta beyinde bulunan PAG'den projeksiyonlar alır⁽⁵⁴⁾. PAG, güçlü bir antinosiseptif etki sergileyen beyin bölgelerindedir, yoğun bir adrenerjik ve noradrenerjik sinir lifi ağına sahiptir. PAG orta derecede α_{2A} -adrenoseptör mRNA ekspresyonuna ve düşük α_{1A} -adrenoseptör mRNA ekspresyonuna sahiptir. PAG'in

elektriksel ve kimyasal uyarılmasıyla oluşan antinosisseptif etki, noradrenalinin spinal salınımıyla bağlantılıdır. Ayrıca α_2 -adrenoseptör agonistinin PAG'a doğrudan uygulanması önemli bir antinosisseptif etki göstermemiştir. PAG'ı içeren noradrenerjik mekanizmalar spinal antinosisepsiyonu içermez, fakat PAG inen antinosisseptif etkiye katkı sağlayan A7 hücre grubu gibi beyin sapının diğer noradrenerjik çekirdeklerini uyarır ve bu spinal kord seviyesinde α_2 -adrenoseptörlerini kapsar⁽⁵⁾. Periferik noradrenalin, sağlıklı dokularda ağrı üzerinde az bir etkiye sahipken, hasarlı dokularda ağrının şiddetlenmesi dâhil olmak üzere, farklı etkiler göstermektedir. Doku hasarı kaynaklı periferik nosisepsiyonda oluşan noradrenerjik reseptörlerin ekspresyonu, sempatik sinir liflerinin ve birincil afferent nosiseptörlerdeki iyonik kanallarında meydana gelen değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Supraspinal düzeyde, noradrenerjik reseptörler ile ortaya çıkan ağrı modülasyonun etkileri, adrenoseptörün tipi, ağrı süresi ve ağrının patofizyolojik durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bazal koşullarda noradrenerjik sistem az etkiye sahip olsa da, ağrının süreklilik gösterdiği kronik ağrı gibi durumlarda ağrının noradrenerjik geri bildirim inhibisyonunu indüklemektedir. Noradrenerjik sistemler, davranış halindeki bir değişikliğin neden olduğu gibi ağrının inisiyasyonunu tarafından kontrolüne de katkıda bulunabilir⁽⁵⁾.

2. ADRENOSEPTÖR AGONİST VE ANTAGONİSTLERİNİN ANALJEZİK ETKİLERİNİN MEKANİZMASI

Beyin sapından köken alan inen noradrenerjik sistemler medulla spinalis seviyesinde ağrı kontrolünde katkıda bulunmaktadır. Lokus seruleus ve subseruleus nükleuslarından kaynaklanan noradrenerjik nöronlar medulla spinalisin arka boynuzunda projekte olurlar. Bu yolağın stimülasyonu noradrenalin salıverilmesinden kaynaklı bir antinosisepsiyon oluşturmaktadır⁽⁵⁵⁾. α -adrenoseptörler nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili süreçlerde aktif rol oynayan adrenoseptörlerdir⁽⁵⁶⁾. Lokus seruleus'un stimülasyonunun bu etkisi nonselektif α -adrenoseptör antagonist fentolamin ve selektif α_2 -antagonisti yohimbin ile azaltılmasına rağmen selektif bir α_1 -antagonist olan prazosin ile değişmemektedir⁽⁵⁵⁾.

Adrenerjik α_1 reseptörü α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} olarak alt sınıflara ayrılır. Bu reseptörlerin $G_{q/11}$ ile aktivasyonu; transmitter salınımını arttırmak için Ca^{2+} kanalının açılmasına ve fosfolipaz C aktivasyonuna neden olur. Spinal kord boyunca α_{1A} yüksek yoğunlukta, α_{1B} orta derecede, α_{1D} ise daha az eksprese olmaktadır⁽⁵⁷⁾. mRNA çalışmaları, α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} 'nin varlığını, dorsal kök ganglionunda göstermiştir⁽⁵⁸⁾. α_{1A} -adrenoseptör mRNA'sı spinal dorsal boynuzda çok yaygındır. α_2 -adrenoseptörleri α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Bu reseptörler $G_{i/o}$ ile eşleşirler ve bunların aktivasyonu membranın hiperpolarizasyonu ya da transmitter salını-

mının azalmasıyla sonuçlanan K^+ kanallarının açılmasına ve Ca^{2+} iletkenliğinin baskılanmasına neden olmaktadır. Öte yandan postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin omurilikteki sekonder duyu nöronları üzerinde aktivasyonu, nöronal uyarılabilirliğin azaltılmasıyla içe doğru doğrultulan K^+ kanallarının açılması yoluyla hiperpolarizasyonuna neden olur⁽⁵⁹⁾. Ağrı iletiminde α_1 -adrenoseptör eksitatör bir etkiye sahipken, α_2 -adrenoseptör inhibitör bir etkiye sahiptir⁽⁶⁰⁾. Spinal kordda, inisi sistemler tarafından salınan noradrenalin, primer afferent nosiseptörlerin merkezi terminallerinde bulunan α_{2A} -adrenoseptörlerinin inhibe edici etkisi (presinaptik inhibisyon), direkt olarak α_2 -adrenerjik ağrı giderici etkide bulunması (postsinaptik inhibisyon) ve α_1 -adrenerjik reseptörün inhibitör internöronların aktivasyonuna aracılık etmesi ile ağrı baskılanmaktadır⁽⁵⁾. Spinal kordda noradrenerjik reseptörlerin dağılımıyla ilgili olarak spinal dorsal boynuzda, lateral spinal nükleusta ve spinal ventral boynuzda α_2 -adrenoseptörler daha baskındır. α_{2C} çok sayıda laminada az miktarda bulunuyorken, α_{2B} dorsal boynuzun yüzeyinde sadece küçük miktarlarda bulunmaktadır⁽⁶¹⁾. Çalışmalarda, noradrenalinin spinal kordda α_2 -adrenoseptörlerinin etkisiyle doza bağımlı bir antinosisepsiyonun olduğu gösterilmiştir⁽⁶²⁾. Santral olarak uygulanan noradrenalin, sistemik olarak uygulanan çeşitli α_2 -adrenoseptör agonistleri de somatik ve viseral ağrı modellerinde doza bağımlı bir antinosisepsiyon cevabı göstermişlerdir⁽⁵⁾. Özellikle α_2 -adrenoseptör agonistlerinin α_{2A} alt tipi etkili bir antinosisepsiyon oluşturduğu bildirilmiştir⁽⁶³⁾. Spinal α_{2C} -adrenoseptörleri özellikle nöropatik durumlarda mekanik ağrıya karşı supresif bir etkiye sahiptir. Ancak, α_{2C} -adrenoseptörlerinin noradrenerjik antinosisepsiyonda ya da ağrı modülasyonunda kritik bir öneme sahip olmadığını bildiren çalışmalar da vardır⁽⁶⁴⁾. Spinal motor nöronlar üzerine uyarıcı etkisinden dolayı α_1 -adrenoseptörlerinin aktivasyonu fleksiyon reflekslerini attırabilir. Ayrıca α_1 -adrenoseptörleri spinal dorsal boynuzda GABA-erjik ve glisinerjik inhibitör internöronları aktive ederek antinosisepsiyona katkı yaptığı gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾. α_1 -adrenoseptörlerinin glutamat ve zararlı uyarıyı arttırarak dorsal boynuz nöronlarında fasilitatör postsinaptik etkisini açığa çıkardığı gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. α_1 -adrenoseptör agonist fenilefrin ile yapılan bir çalışmada, fenilefrinin spinal uygulamasının mekanik allodiniyi azalttığı bildirilmiştir. Woo ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bvPLA2'nin, spinal α_1 -adrenoseptörlerin aktivasyonu yoluyla sinir hasarına bağlı nöropatik mekanik allodiniyi hafifletebileceği bildirilmiştir. Önceki çalışmalar, spinal α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun antinosisepsitif etki yaptığını bildirirken, spinal α_1 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun pronosisepsitif etki yarattığını bildirmiştir. Bununla birlikte α_1 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun potansiyel analjezik etkilerini bildiren az sayıda çalışma vardır⁽⁶⁷⁾. Ayrıca duloksetinin analjezik etki mekanizmasında, noradrenerjik reseptör

alt tiplerinin etkinliğini gösteren çalışmada; Prazosin (α_1 -adrenerjik antagonist) duloksetinin anti-allodinik etkisini tamamen bloke ederken. idazoksan'ın (α_2 -adrenerjik antagonist) duloksetinin anti-allodinik etkisini bloke etmediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, α_2 -adrenoseptörlerin değil, spinal α_1 -adrenoseptörlerin, duloksetinin oksaliptin kaynaklı soğuk allodini üzerindeki baskılayıcı etkisinde yer alabileceğini göstermektedir. Sonuçlar, α_1 -adrenoseptör antagonistlerinin duloksetinin etkisini tamamen engellediğini, α_2 -adrenoseptör antagonistlerinin ise engellemediğini göstermiştir⁽⁶⁸⁾.

Atomoksetin'in farmakolojik etkisinde, α -adrenoseptörlerin aracılık ettiğini, özellikle de α_2 -adrenoseptör alt tipinin çeşitli ilaç ve ajanların antihiperalezik ve antiallodinik etkilerde rol oynadıklarını gösteren çalışmalar vardır⁽⁶⁹⁾. α -adrenoseptörlerin yanı sıra, β -adrenoseptörlerin de nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili süreçlerde aktif rol oynadıkları gösterilmiştir⁽⁷⁰⁾. Diyabetik sıçanların azalmış pençe çekme eşiklerinde ve kısalmış pençe çekme sürelerinde görülen artışın nonselektif β -adrenoseptör blokörü propranololün uygulaması ile ortadan kalkmış olması, atomoksetin'in antihiperalezik etkisine β -adrenoseptörlerin de aracılık ettiğini göstermektedir. Bu bulgular; bazı ilaçların antihiperalezik ve antiallodinik etkiliklerinde, β -adrenoseptörlerin rol oynadıklarını gösteren önceki çalışmaları destekler niteliktedir⁽⁷¹⁾.

2.1. Klonidin

α_2 -adrenoseptör agonistlerinin prototipi olan klonidin, 1960'lı yıllarda lokal vazokonstriktör etkisi nedeniyle nazal dekonjestan olarak geliştirilmiştir. Sonrasında 1966'da antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda bu grup ilaçların terapötik amaçla kullanımı analjezi ve sedasyon gibi başka klinik endikasyonlara kaymıştır⁽⁷²⁾. Klonidin; spinal yoldan (epidural/intratekal) ve periferik bloklarda intraartiküler kullanılmakta olan adjuvan bir ilaçtır. Sempatik kaynaklı ağrılarda yapılmış çalışmalarda özellikle spinal uygulamada, bloğun etkisini uzattığı, analjezinin kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Cerrahi anestezide ise tek başına belirgin bir etkisi yoktur. Lokal anesteziklerle birlikte verildiği zaman lokal anestezi süresinin uzamasına etkisi olmuştur⁽³⁾. Klonidin imidazolin türevi antihipertansif olmakla beraber; dorsal boynuz hücrelerinde nosiseptif uyarıyı bloke eder. Noradrenalin benzeri etki ile WDR nöronlarındaki aktiviteyi de önler⁽⁷³⁾. α -adrenoseptörler santral sinir sisteminde ve periferde yerleşim gösterir ve G-proteinine kenetli olup α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere 3 alt tipi vardır. Klonidin reseptör alt tiplerin üçünü de etki gösterir⁽⁷⁴⁾. Hayvan deneylerinde klonidin, morfinden daha etkili bir analjezik etki göstermiştir. Ayrıca opioidlerle birlikte kullanıldığında klonidinin analjezik etkisi sinerjik olarak arttığı bildirilmiştir⁽⁷⁵⁾.

Otoreseptör olarak noradrenerjik sinir uçlarında yerleşim gösteren α_2 -adrenoseptörlerin uyarılması ile sinir ucu membranında hiperpolarizasyona, nöronal ateşlemenin ve bunun sonucunda noradrenalin saliverilmesinin azalmasına sebep olur⁽⁷⁵⁾. Böylece sempatolitik etki ortaya çıkar. Dorsal boynuzda bulunan opioid reseptörlerin hepsi antinosisepsiyonda çok önemli bir role sahiptir. Opioid ve α_2 -adrenoseptör agonistleri özellikle adenilat siklaz aktivitesini baskılayan ve K^+ ve Ca^{2+} akımları üzerine sırasıyla pozitif ve negatif etki gösteren benzer hücre içi sinyal iletim yollarını gösterirler⁽⁷⁶⁾. Çalışmalar ile akut, kronik inflamatuvar ve nöropatik ağrıya karşı opioid ve α_2 - adrenoseptör agonistlerinin birlikte spinal düzeyde bir antinosisepsiyon oluşturdukları gösterilmiştir. μ -opioid reseptörleri bu etkileşimi sağlamaktadır ve α_2 -adrenoseptör agonistleri δ - ve κ - agonistlerinin antinosisepsitif etkilerini benzer bir şekilde arttırabilir. Bu deneysel çalışmalara paralel olarak α_2 -adrenoseptör agonistlerinin hastalarda opioid analjezik ihtiyaçları azalttığı bildirilmiştir⁽⁷⁷⁾. Son yıllarda yoğun bakım birimlerinde analjezik ve sakinleştirici olarak kullanılmaktadır⁽⁹⁾.

2.2. Deksmetomidin

Deksmetomidin (DEX), solunum baskılanmasına neden olmadan ağrı kesici ve sedasyon etkileri olan, güçlü, potent ve selektif yeni nesil bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. DEX, ilk kez 1999'da ABD'de yoğun bakım ünitelerinde sedasyon ve analjezi amaçlı kullanılmıştır⁽⁷²⁾. Sedatif ve antinosisepsitif etkilere esas aracılık eden α_{2A} -adrenoseptörüdür. DEX, bir imidazol türevidir ve Klonidin'le karşılaştırıldığında, selektivitesi 8 kat daha fazladır⁽³⁾. DEX ile hem spinal hem de supraspinal düzeyde α_2 -adrenoseptör aktivasyonu güçlü bir analjezik etki oluşturulur⁽⁷⁸⁾. İnsanlarda DEX'in, iskemik ağrıyı baskıladığı ortaya konmuştur⁽⁷⁹⁾. DEX, adenilat siklaz inhibisyonuna neden olan G-protein kenetli reseptörler üzerinden etki gösterir. Sonuçta hücre fonksiyonları için önemli bir regülatör olan cAMP azalır. α_2 -adrenoseptör agonistlerin diğer etkisi ise K^+ kanallarını aktive ederek, K^+ 'nın hücre dışına çıkışının sağlanması ve nöron içine kalsiyum kanallarından kalsiyum girişinin inhibe edilmesidir. Böylece DEX, membranın iyon iletkenliğini değiştirerek hiperpolarizasyon ve nöronal supresyona neden olur. Ayrıca, noradrenalin salınımında inhibisyon yaparak özellikle locus seruleustaki eksitasyonun azalmasını sağlamaktadır⁽⁸⁰⁾.

3. BETA 2-ADRENOSEPTÖR VE KRONİK AĞRI İLİŞKİSİ

Ağrı algısı, Sempatik Sinir Sisteminin adrenerjik reseptörlerinden fazlasıyla etkilenir. Adrenalin gibi artan katekolamin seviyeleri, periferik ve merkezi sinir sisteminde β -adrenoseptörlerin uyarılması yoluyla persistan ağrı durumlarını

KAYNAKLAR

1. International Association for the study of pain (2021). (05.02.2021 tarihinde <http://www.iasp-pain.org> .adresinden ulaşılmıştır.)
2. Zimmermann, M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 2001; 429, 23-37.
3. Bhana, N. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59 (2), 263-8.
4. Ely, T. Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *Physiol Behav*, 2003; 17, 18-33.
5. Pertovaara, A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*, 2006; 80, 53-83.
6. Nader, ND, Ignatowski, TA, Kurek, CJ. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF- α during the perioperative period. *Anesth Analg*, 2001; 93, 363-9.
7. Sullivan, AF, Dashwood, MR, Dickenson, AH. Alpha-2 adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol*, 1987; 38, 169-77.
8. Guyton, AC, Hall, JE. (1996). *Text Book of Medical Physiology*. (Arslan A. Çev.Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
9. Kayaalp SO, Ulus İH. (2012). Otonom Sinir Sistemi, Nörotransmitterleri ve İlaçlar Hakkında Temel Bilgiler. Kayaalp SO (Ed.), *Tıbbi Farmakoloji* 2.cilt. 13.baskı içinde (s.953-1029). Ankara: Pelikan yayıncılık.
10. Katzung B. (2004). Introduction to Autonomic Pharmacology. Basic and clinical pharmacology. *Basic and clinical pharmacology*. 9th Edition içinde (s.102-127). New York: Lange, McGraw-Hill.
11. Docherty, JR, McGrath, JC. A comparison of pre- and post-junctional potencies of several alpha-adrenoceptor agonists in the cardiovascular system and anococcygeus muscle of the rat. Evidence for two types of post-junctional alpha-adrenoceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 1980; 312,107-16.
12. Çakır N. Adrenerjik reseptörler. *Türkiye Klinikleri*, 2005;1(3), 93-6.
13. Süzer Ö. (2005). *Süzer Farmakoloji*. İstanbul: Klinisyen Tıp Kitabevleri.
14. Bylund, DB. Subtypes of α_2 -adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1988; 9, 356-61.
15. Kaumann, AJ. Four beta-adrenoceptor subtypes in the mammalian heart. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18, 70-6.
16. Sarsero, D, Molenaar, P, Kaumann, AJ. Validity of (-)-[3H]-CGP 12177A as a radioligand for the 'putative beta4-adrenoceptor' in rat atrium. *Br J Pharmacol*. 1998; 123, 371-80.
17. Galitzky, J, Langin, D, Verwaerde, P. Lipolytic effects of conventional beta 3-adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative beta 4- adrenoceptor. *Br J Pharmacol*. 1997; 122, 1244-50.
18. Harvey, AM. (1994). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. IASP Press, Seattle: Merskey H, Bogduk
19. Melzack, R, Wall, PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965; 150, 971-9.
20. Erdine, S. (2007). *Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım*. (Üçüncü baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
21. Karanikolas, M, Swarm, RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin N A*, 2000; 18, 575-99.
22. Yeğen, BÇ, Alican, İ, Solakoğlu, Z. (2017). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. (13. Ed). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
23. Ma, C, Zhang J. (2011). *Animal Models of Pain*. Springer Science+Business Media, ISBN: 978-1-60761-879-9.
24. Mense, S. Basic neurobiologic mechanisms of pain and analgesia. *Am J Med*, 1983; 75, 4-14.
25. Lynn, RB. Mechanisms of esophageal pain. *Am J Med*, 1992; 92, 11-9.
26. Morgan, GE, Mikhail, MG. (1996). *Pain Management*. In: *Clinical Anesthesiology*. (2nd Ed.) New Jersey: Prentice-Hall International, Inc.

27. Millan, MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999; 57, 1-164.
28. Willis, WD, Westlund, KN. Neuroanatomy of the Pain System that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*, 1997; 14, 2-31.
29. Melzack, R, Katz, J. Pain. Wiley Interdisciplinary Reviews: *Cognitive Science*, 2013; 4, 1-15.
30. Tjolsen, A, Berge, OG, Hunskaar, S. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 1992; 51, 5-17.
31. Koob, GE. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*, 1992; 13, 177-84.
32. Li, X, Eisenach, JC. α 2A-adrenoceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord synaptosomes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 299, 939-44.
33. Nguyen, V, Tiemann, D, Park, E. Alpha-2 agonists. *Anesthesiology Clinics*, 2017; 35, 233-45.
34. Bajic, D, Proudfit, HK. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol*, 1999; 405, 359-79.
35. Stone, LS, MacMillian, LB, Kitto, KF. The alfa 2a adrenergic reseptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alfa 2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci*, 1997; 17, 7157-65.
36. Sagen, J, Winker, MA, Proudfit, HK. Hypoalgesia induced by the local injection of phentolamine in the nucleus raphe magnus; blockade by depletion of spinal cord monoamines. *Pain*, 1983; 16: 253-263.
37. Wiesenfeld-Hallin, Z. Intrathecal noradrenaline has a dose-dependent inhibitory or facilitatory effect on the flexion reflex in the rat. *Acta Physiol Scand*, 1987; 130, 507-11.
38. Budai, D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biol Szeged*, 2000; 44, 21-38.
39. Almeida, TF, Roizenblatt, S, Tufik, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*, 2004; 1000, 40-56.
40. Millan, MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002; 66, 355-74.
41. Omote K, Kitahata LM, Collins JG. Interaction between opiate subtype and α 2 adrenergic agonists in supression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology*, 1991; 74,737-43.
42. Thor, KB, Kirby, M, Viktrup, L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine. *Int J Clin Pract*. 2007; 61, 1349-55.
43. Howe, JR, Wang, JY, Yaksh, TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1983; 224, 552-8.
44. Reddy, SVR, Maderdrut, JL, Yaksh, TL. Spinal-Cord Pharmacology of Adrenergic Agonist-Mediated Antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1980; 213, 525-33.
45. Yoshimura, M, Furue, H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci.*, 2006; 101, 107-17.
46. Goulding, NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation-a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol.*, 2004; 4, 629-36.
47. Baba, H, Shimoji, K, Yoshimura, M. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (Part 1)-Effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons. *Anesthesiology.*, 2000; 92, 473-84.
48. Guzzetta, NA. Phenoxybenzamine in the treatment of hypoplastic left heart syndrome: a core review. *Anesth Analg.*, 2007; 105, 312-5.
49. Armstrong, J, Tempel, GE, Cook, JA. The Effects of Alpha-Adrenergic Blockade on Arachidonic-Acid Metabolism and Shock Sequelae in Endotoxemia. *Circ Shock.*, 1986; 20, 151-9
50. Pandey, BL, Das, PK. Immunopharmacological studies on Picrorhiza kurroa Royle-ex-Benth. Part III: Adrenergic mechanisms of anti-inflammatory action. *Indian J Physiol Pharmacol.*

- 1988; 32, 120-5.
51. Racle, JP, Poy, JY, Benkhadra, A. Prolongation of spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine by adrenaline and clonidine in the elderly. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 1988; 7, 139-44.
 52. Pettipher, ER, Eskra, JD, Labasi JM. The inhibitory effect of rolipram on TNF α production in mouse blood ex vivo is dependent upon the release of corticosterone and adrenaline. *Cytokine.*, 1997; 9, 582-6.
 53. Suleyman, H, Halici, Z, Cadirci, E. Indirect role of alpha(2)-adrenoreceptors in anti-ulcer effect mechanism of nimesulide in rats. *NS Arch Pharmacol.*, 2007; 375, 189-98.
 54. Bajic, D, Proudfit, HK. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol.*, 1999; 405, 359-79.
 55. Jones SL, Gebhart GF (1986). Characterization of coeruleus inhibition of the noniceptive tail-flick reflex in rat: mediation by spinal α_2 adrenoreceptor. *Brain Res.*, 1986; 364, 315-30.
 56. Pertovaara, A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013; 716(1-3), 2-7.
 57. Wada, T, Otsu, T, Hasegawa Y. Characterization of alpha 1-adrenoceptor subtypes in rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* , 1996; 312, 263-6.
 58. Xie, J, Ho Lee, Y, Wang C(2001). Differential expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in the dorsal root ganglion after spinal nerve ligation. *Brain Res Mol Brain Res.*, 2001; 9, 164-72.
 59. Hayashida, KI, Obata, H. Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20, 822-33. doi: 10.3390/ijms20040822
 60. Bie, B, Fields, HL, Williams JT. Roles of alpha1- and alpha2- adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci.*, 2003; 23, 7950-7.
 61. Shi, TJ, Winzer-Serhan, U, Leslie, F. Distribution of α_2 - adrenoceptor mRNA in the rat lumbar spinal cord in normal and axotomized rats. *Neuro Report.*, 1999; 10, 2835-9.
 62. Danzebrink, RM, Gebhart, GF. Antinociceptive effects of intrathecal adrenoceptor agonists in a rat model of visceral nociception. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1990; 253, 698-705.
 63. Millan, MJ, Bervoets, K, Rivet, JM. Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes.II. Evidence for a role of rat R alpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1994; 270, 958-72.
 64. Malmberg, AB, Hedley, LR, Jasper, JR. Contribution of α_2 receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol.*, 2001; 132, 1827-36.
 65. Baba, H, Goldstein, PA, Okamoto, M. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. Part 2. Effects on somatodendritic sites of GABAergic neurons. *Anesthesiology.*, 2000b; 92, 485-92.
 66. Budal, D, Harasawa, I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through α_2 -adrenergic receptors. *J Neurophysiol.*, 1998; 80, 2244-54.
 67. Woo, S, Chung, G, Bae, H. Suppressive Effects of Bee Venom-Derived Phospholipase A2 on Mechanical Allodynia in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Toxins.*, 2019; 11(8), 477.
 68. Kim, W, Chung, Y, Choi, S. Duloxetine Protects against Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain and Spinal Neuron Hyperexcitability in Rodents. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12), 2626.
 69. Chenaf, C, Chapuy, E, Libert, F. Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain-preclinical evidence. *Pain.*, 2017; 158(1), 149-60.
 70. Zhang, X, Hartung, JE, Bortsov, AV. (2018). Sustained stimulation of β_2 - and β_3 -adrenergic receptors leads to persistent functional pain and neuroinflammation. *Brain. Behav. Immun.*, [Epub ahead of print].
 71. Zhang, FF, Morioka, N, Abe, H. Stimulation of spinal dorsal horn β_2 -adrenergic receptor ameliorates neuropathic mechanical hypersensitivity through a reduction of phosphorylation of microglial p38 MAP kinase and astrocytic c-jun N-terminal kinase. *Neurochem. Int.*, 2016;

101, 144-55.

72. Arcangeli, A, D'Alo C, Gaspari, R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009; 10(8), 687-95
73. Hayashi, Y, Maze, M. α_2 -adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71, 108- 18.
74. Pichot, C, Longrois, D, Ghignone, M. Dexmedetomidine and clonidine: a review of their pharmacodynamics to define their role for sedation in intensive care patients. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, 2012; 31, 876-96.
75. Pertovaara, A, Kauppila, T, Jyasarvi, E. Involvement of supraspinal and spinal segmental α_2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience*, 1991; 44, 705-14.
76. Connor, M, Christie, MD. Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999; 26: 493-9.
77. Nader, ND, Ignatowski, TA, Kurek, CJ. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF- α during the perioperative period. *Anesth Analg*, 2001; 93, 363-9.
78. Correa-Sales, C, Rabin, B, Maze, M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*, 1992; 76, 948-52.
79. Kauppila, T, Kemppainen P, Tanila H. Effect of systemic medetomidine, an α_2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology*, 1991; 74, 3-8.
80. Chiu, TH, Chen, MJ, Yang, YR. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *Eur J Pharmacol*, 1995; 285(3), 261-8.
81. Diamond, S, et al. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache*, 1987; 27, 70-2.
82. Wood, PB, Kablinger, AS, Caldito, GS. Open Trial of Pindolol in the Treatment of Fibromyalgia. *Ann Pharmacother*, 2005; 39(11), 1812-6.
83. Levine, JD, et al. Beta 2-adrenergic mechanisms in experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85, 4553-6.
84. Baerwald, CI, Graefe, C, von Wichert, PKA. Decreased density of beta-adrenergic receptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1992; 19(2), 204-10.
85. Kaplan, R, Robinson, CA, Scavulli, JF. Propranolol and the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980; 23(2), 253-5.
86. Malmberg, AB, Hedley, LR, Jasper JR. Contribution of alpha(2) receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol*, 2001; 132(8), 1827-36.
87. Oda, A, Iida, H, Tanahashi S. Effects of alpha2-adrenoceptor agonists on tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion. *Eur J Anaesthesiol*, 2007; 24(11), 934-41.