

SEROTONİN VE AĞRI*

Dr. Nevzat AKYATAN**

ÖZET

Ağrı organizmayı ve dokuları zedelemeye yönelik tehlike taşıyan, çeşitli iç ve dış uyaranlara karşı ortaya çıkan bir duyum ve davranış şeklidir. Dokuyu hasara uğratan uyaran ve ağrı ile ilgili kişisel deneyim arasında bir seri karışık elektriksel ve kimyasal olay vardır. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde bulunan enkefalinergik nöronal sistem ağırlı ya da ağırsız periferik afferent uyaranlarla aktive olurlar. Bunlar da beyin sapı median raphe çekirdeklerindeki serotonerjik nöronları aktive ederler. Bu nöronların inisiyasyonu uzantıları medulla spinalis santral nöronlar ile sinaps yaparlar. Burada mediyatör serotoninidir. Serotonin periferde algogenik bir madde olarak etki yaparken, santral sinir sisteminde ağırlı impulsları inhibe eden bir mediyatör olarak görev alır.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, serotonin, nörotransmitterler.

Klinik Psikofarm. Bül. 3: 1-2 (35-37), 1993.

SUMMARY

Serotonin and Pain

Pain is a sensation and behavior that is oriented towards protecting the organism and tissues from potentially noxious stimuli in the inner environment and outside. The stimulus that causes injury in the tissue and the personal experience related to pain are interrelated with a series of complex electrical and chemical events. Mesencephalic periaqueductal grey matter encephalinerjik neuronal system in the mesencephalic periaqueductal grey matter is activated with painful or painless peripheric afferent stimuli. These in turn activate serotonergic neurons in the median raphe nuclei in the brainstem. The descending axons of these neurons synapse with central neurons in medulla spinalis. The mediator here is serotonin. Serotonin acts as an algogenic substance in the peripheric system while being a mediator that inhibits painful impulses in the central nervous system.

Key Words: Pain, Serotonin, Neurotransmitters.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (35-37),1993

Ağrı, hastayı hekime başvurduran en önemli nedenlerden biridir. Bazen belirli bir hastalık ya da sendrom grubunun önde gelen belirtisi olur ve ağrının hafifletilmesi giderek en önemli amaç haline gelebilir.

Ağrı organizmayı ve dokuları zedelemeye yönelik tehlike taşıyan, çeşitli iç ve dış uyaranlara karşı ortaya çıkan bir duyum ve davranış şeklidir. Bu nedenle ağrı hoş olmayan bir algılama şekli olmakla beraber organizma için erken uyarıcı bir alarm sistemi ve organizmayı tehlikeli durumdan koruyucu bir işlev olarak da görülebilir (4).

AĞRININ ANATOMOFİZYOLOJİSİ

Doku hasara uğratan uyaran ve ağrı ile ilgili kişisel deneyim arasında bir seri karışık elektriksel ve kimyasal olay vardır. Bu olayları şöylece sıralamak mümkündür.

1. DÖNÜŞÜM (TRANSDUCTION):

Serbest sinir uçlarında (Nöreseptif reseptörler) ağrı stimulusunun elektriksel aktiviteye dönüşmesidir.

2. TAŞINMA (TRANSMİSSİYON):

Elektriksel aktivitenin periferden omuriliğe, omurilikten thalamusa serebral kortekse taşınmasıdır.

3. DÜZENLEME (MODÜLASYON):

Ağrı transmission nöronlarının kontrolüdür.

4. ALGILAMA (PERSEPSİYON):

Ağrının algılanmasıdır. (Bu safhada kişisel özellikler, eğitim, çevre, kültürel düzey, ağrı deneyimi önemli rol oynar) (1).

Doku harabiyeti hakkında bilgi veren özel duysal reseptörlerin aktivasyonu ile santral sinir sistemini uyaran sinyallerin algılanmasına NOSİSEPSİYON denir.

Doku harabiyeti hakkında bilgi veren bu özel duysal reseptörler NOSİSEPTÖR olarak adlandırılır.

Nöreseptörler en az diferansiyel olmuş duyu reseptörlerdir.

(*) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

(**) Nöroloji Profesörü, GATA Haydarpaşa Eğitim Hst. Nöroloji Servis Şefi

törleridir ve serbest sinir uçları şeklinde bulunurlar. Nörsiyöz (Acı verici) bir uyarıcı ile uyarılan nosiseptörlerden bilgiler A-Delta ve C nosiseptif lifler aracılığı ile medulla spinalise taşınırlar. A-Delta ve C nosiseptif lifleri primer olarak medulla spinalis arka boynuzu marjinal zonu (Lamina I) ve substansia gelatinoza (Lamina II) da sonlanırlar. Bazı A-Delta lifleri daha derine giderek Lamina V de sonlanırlar.

Nosiseptif afferentler arka boynuzda 3 major gruptaki nöronlarla direkt veya indirekt bağlantılar yaparlar.

1. Gelen duysal informasyonları beyindeki yüksek merkezlere ileten projeksiyon nöronları,
2. Duysal inputları projeksiyon nöronlarına aktaran lokal eksitator internöronlar,
3. Nosiseptif informasyonların yüksek merkezlere akışını düzenleyen inhibitör internöronlar.

Arka boynuzun farklı laminalarından kaynaklanan nosiseptif asandan yollar çaprazlaşarak karşı tarafa geçerek karşı taraf anterolateral beyaz cevherinde yükselecek şekilde thalamusta sonlanırlar.

Lateral Divizyon ventrobazal nükleusun (VB) lateral parçasında ve posterior nüklear grupta (PO) sonlanır.

Medial intralaminar thalamus diffüz bir şekilde ipsilateral korteksin çeşitli bölgelerine projekte olur. Lateral thalamik nükleusların nöronları ise direkt olarak primer somatosensörel kortekse projekte olurlar.

Serebral korteksin rolü duysal informasyonu bilinç düzeyinde anlamak ve değerlendirmektir.

Medulla spinalise inen ve nosiseptif nöronları kontrol eden yollarıdır. Bu yolların 3 major komponenti şunlardır:

1. Midbrainde periventriküler ve periaquaduktal gri maddede bulunan nöronlar rostroventral medulla da eksitator bağlantılar yaparlar. Bu bölge SEROTONERJİK NÜKLEUS olan RAPHE MAGNUS ve buna komşu NÜKLEUS RETIKULARIS PARAGIGANTOCİLLULARISleri kapsar.

2. Rostroventral medulladaki nöronlar medulla spinalis arka boynuzunun I, II ve V nci laminalarında inhibitör bağlantılar yaparlar. Bu laminalar aynı zamanda nosiseptif afferent nöronların sonlandığı yerlerdir. Rostroventral medüller nöronlarının uyarılması

zararlı uyarılara cevap veren spinothalamik nükleus nöronlarının bulunduğu arka boynuz nöronlarını inhibe eder. Medulla ve ponstan çıkan diğer inen yollar da aynı zamanda arka boynuzun yüzeyel bölümünde sonlanırlar ve nosiseptif arka boynuz nöronlarındaki aktiviteyi suprese ederler.

3. Arka boynuzundaki lokal dolanım inen yollar-daki modülatör aksiyonları iletirler.

Endojen opioid peptidler ve reseptörleri ağrı modülatör sisteminin anahtar noktalarında lokalizedirler.

Enkefalin ve Dynorphinin bulunduğu nöronal hücre gövdeleri ve sinir terminalleri periaquaduktal gri cevherde ve özellikle Lamina I ve II de olmak üzere medulla spinalis arka boynuzunda bulunurlar.

Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde bulunan enkefalinergik nöronal sistem ağırlı ya da ağırsız periferik afferent uyarıcılarla aktive olurlar. Bunlar da beyin sapı median raphe çekirdeklerindeki serotonerjik nöronları aktive ederler. Bu nöronların incici aksonal uzantıları medulla spinalis santral nöronları ile sinaps yaparlar. Sinaptik mediatör SEROTONİndir.

Böylece enkefalin ve serotonin nöronları üzerinden dorsal boynuz ağrı nöronlarında inhibisyon, dolayısı ile analjezi meydana gelmektedir.

Burada serotoninin rolü ilginçtir. Periferde serotonin algenik bir madde olarak etki yaparken Santral Sinir Sisteminde ağırlı impulsları inhibe eden bir mediatör olarak görev alır.

Histamin ve serotonin tüm periferik dokularda çok yaygın olarak bulunurlar. Trombositler, bazofil lökositler ve doku mast hücreleri bu aminlerin temel kaynaklarıdır.

Serotonin vasküler kökenli baş ağrıları ve vasküler ağrıların patogeneğinde rol alır. Bu maddelerin mast hücreleri ve trombositlerden serbest kalışı vazodilatasyon, ağrı ve enflamasyon ile birliktedir. Bu prosesin oluşmasında ise kalsiyum ve enerjiye gereksinim vardır. Serotonin antagonistleri vasküler baş ağrıları hafifletirken, antihistaminik ajanlar da enflamasyon ve ağrıyı azaltırlar.

Serotonin direkt olarak nosiseptörlerde duyarlılığı artırma işlevi yanısıra prostoglandin E1'i serbest bırakarak dolaylı olarak bu algenik madde üzerinden ağrıyı arttırıcı etkisi de vardır.

Çok sayıda Serotonin reseptör ajanı profilaktik antimigren droglar olarak piyasaya verilmiştir. Bunlar;

AKUT dönemde kullanılanlar;

Sumatriptan
Dihydroergotamin

PROFİLAKTİK olanlar;

Methysergide
Pizotifen
Alprenolol
Amitriptyline
Cyproheptadine
Nifedipine
Pindolol
Propranolol
Verapamil
Timolol/Atenolol
Diltiazemdir.

Kalsiyum kanal brokerleri de profilaktik antimigren ajanlar olarak kullanılmaktadır. Önceleri koruyucu antimigren etkilerinin anoksi esnasında intrakranial vazokonstriksiyonu bloke etmelerine atfedilmiştir. Ancak NİFEDİPİNE ve VERAPAMİL in aynı zamanda 5-HT₂ reseptörlerine affiniteleri olduğu gösterilmiştir. Bazı kalsiyum kanal blokerlerinin insan beyinde 5-HT₂ reseptörlerini bloke etmesi bu drogların etkisindeki muhtemel trapötik temeli teşkil etmektedir (5).

Migren ağrısının özellikle durumater içinde olmak üzere serebral kan damarlarının aşırı dilatasyonu ve/veya bu kan damarlarını innerve eden vazoaaktif nöropeptitlerin açığa çıkması ile oluşan lokalize steril inflamutuar cevabın eşlik etmesi sonucu meydana geldiğine inanılmaktadır (2).

Migren patogenizisinde de serotonin büyük rol oynadığı görülmektedir.

SEROTONİN kranial damarlar için potent bir vazokonstriktördür. Bu nedenle bir serotonin agonisti selektif olarak kranial damarları konstrikte edecektir ve sonuçta migrenin tedavisinde yararlı olabilecektir.

Periferik damarların çoğunda serotoninin yaptığı

kontraksiyon 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile olur (insan baziler arteri de dahil). İnsan meningeal arterleri ise büyük oranda 5-HT₁ reseptörlerinin subgruplarının aktivasyonu aracılığı ile konstrikte olur. Sumatriptan selektif bir şekilde 5-HT₁ reseptör agonistidir ve selektif olarak kranial kan damarlarını konstrikte eder (3).

İnvivo yapılan hayvan çalışmaları Sumatriptanın selektif bir şekilde karotid arteriel dolanımında konstriksiyon yaptığını, diğer vasküler yataklara ise ya çok az etkili olduğunu veya hiç etkilemediğini göstermektedir. Sumatriptanın karotid vazokonstriktör etkisi büyük oranda arteriovenöz anastomozlar veya shutlar üzerine olmaktadır. Bu shunt ve anastomozlardaki genişleme de migrenin mekanizmasında büyük ölçüde suçlanmıştır. Sumatriptanın karotid sirkülasyondaki etkisi önemlidir. Çünkü büyük serebral arterlerin sumatriptan ile konstrikte olmasına rağmen serebral kan akımı değişmemektedir. Bu bulgu insanlarda da gösterilmiştir.

Sumatriptanın yapılan hayvan deneylerinde trigeminal sinirin antidromik uyarılmasına cevap olan plazma proteinlerinin durameter ekstrasvazasyonu engellediği de gösterilmiştir. Bu etkisini bir vazoaaktif madde olan Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) nin açığa çıkışını inhibe ederek göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. DECHANT, K.L., and CLISSOLD, S.P.: Sumatriptan: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. DRUGS 43 (5). 776-798,1992.
2. ERTEKİN, C. : Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi. Bilgehan matbaası İzmir. Sayfa 153, 1987.
3. FENIUK, W. , HUMPREY, P.P.A. : The development of Highly selective 5-HT₁ receptor Agonist, Sumatriptan, for the Treatment of Migraine. Drug Development Research. 26: 235-240, 1992.
4. FIELD, H.L. : Pain Mc Grow Hill Information Services Company. Health Professions Division pp. 1-11, 1989.
- 5) PEROUTKA, S.F. : Developments in 5- Hydroxy triptamine Receptor Pharmacology in Migraine. Neurologic clinics Vol. 8. No: 4 pp. 829-89, 1990.