

Ağrı patolojisinde yeni yaklaşım immun sistem - sensoryal sistem etkileşimi

I. Aydınlı*, K. Keskinbora**

SUMMARY

Pain and immun system

Recently, it is suggested that peripheric and central immune activation play primary role in hyperalgesia and allodynia. Non-neuronal cells that are immune cells in the periphery and glia (microglia, astrocyte) within the brain and spinal cord can drive hyperalgesic and allodynic states. Microglia and astrocytes, activated in response to noxious stimuli in the body tissues, in the peripheral nerves and also in the spinal cord, produce and release proteins called proinflammatory cytokines (PIC). Release of PIC from activated glia cause excessive release of excitatory neurotransmitters from synaptic terminals of primary afferent neuron and then spinal cord dorsal horn pain transmission neurons to become so hyperexcitable. However, in addition to this effect, PIC appears to interfere with the functions of the hippocampus that are involved in cognition, memory and mood. So PIC are important mediators of enhanced pain both in the periphery and in the central nervous system. As a new approach, it is important that this sight indicates alteration of targets in pain management.

Key word: Immune system, proinflammatory cytokines, pain, hyperalgesia

ÖZET

Son yıllarda hiperaleji ve allodini oluşumunda periferik ve santral immun sistem aktivasyonunun birincil rol oynadığı ileri sürülmektedir. Non-nöronal hücreler olan periferdeki immun hücreler ve spinal glia hücreleri hiperaleji ve allodini oluştururlar. Doku, periferik sinir veya spinal kord düzeyinde meydana gelen herhangi zararlı bir uyaran ile aktive olan mikrogliya ve astrositler proinflamatuvar sitokin (PIC) adı verilen proteinleri üretir ve salgırlar. Aktif gliadan salınan (Proinflammatory cytokines) PIC'ler primer afferent nöronun sinaptik terminalinden eksitatuvar nörotrasmmitterlerin salınımına ve spinal kord transmisyon nöronlarında hipereksitasyona neden olmaktadır. Bu etkilerine ek olarak PIC'ler ruh, biliş ve hafıza ile ilgili hipokampus fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkiler. PIC'ler hem periferik hem de santral düzeyde ağrıyı artıran önemli meditördür. Ağrı patolojisinde yeni bir yaklaşım olan bu görüş, ağrı tedavisinde hedefin değiştirilmesini işaret etmesi bakımından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İmmun sistem, proinflamatuvar sitokin, ağrı, hiperaleji

(*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ağrı Bilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

(**) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ağrı Bilim Dalı, Uzm. Dr.

Başvuru adresi / Correspondence to:

Prof. Dr. Işık Aydınlı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ağrı Bilim Dalı Başkanı, İstanbul I. Aydınlı, M. D. Prof., İstanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Chairman of Department of Algology, İstanbul, TURKEY
Tel: (+90 532) 271 03 71 / (+90 212) 414 33 07 e-mail : iaydinli@istanbul.edu.tr

Çok yakın zamana kadar fizyolojik ve patolojik ağrının tamamen periferik ve santral sinir sisteminde sensoryal nöronlarda oluştuğunu ve bu sensoryal sistem aktivasyonunun da ikincil olarak organizmada kardiyovasküler, solunum, sempatik, endokrin, koagülasyon ve immun sistemleri etkilediğini, ruh-biliş foksiyonunda değişimlere yol açtığını bilmekteydik. Ancak son yıllarda immünoloji alanında yapılan çalışmalarda, immun sistemin ikincil olarak etkilenmesinden öte, birincil olarak patolojik ağrının oluşum süreçlerini tetiklediği, ruh-biliş disfonksiyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir (Maier ve Watkins 2003b). Bu immun sistem-sensoryal sistem etkileşiminin tek yönlü olmayıp karşılıklı olduğu bildirilmektedir (Maier 2003a). Zararlı uyarının (nosiseptif uyarının) organizmaya girmesi ile aktive olan immun sistemin ağrı oluşum sürecini etkilemesi, persepsiyon (sonuç bilgi oluşturulmadan) öncesinde gerçekleşmektedir (Watkins ve Maier 2000).

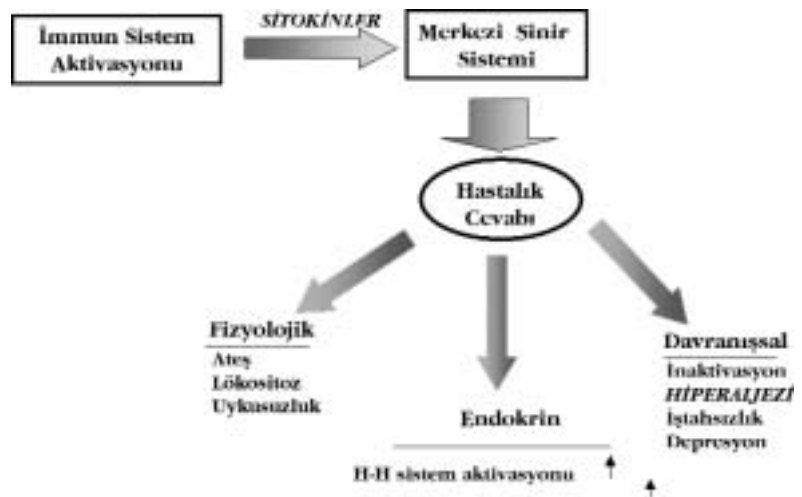
Bu bölümde immun sistemin sensoryal eksitatuvar mekanizmaları etkilemesi hakkında ileri sürülen görüşlere yer verilecektir. Bilgilerin çoğu hayvan çalışmalarından edinilen sonuçlardır. Kesinleşmiş bilgilerin yanı sıra, bir o kadar da klinik yorumlarında güçlük çekilen sonuçlar mevcuttur. 90'lı yılların ikinci yarısında filizlenen bu görüş hakkında henüz yeterli klinik deneyim oluşmamıştır.

Yeni görüşe göre, zararlı uyarın, periferik ve santral sinir sisteminde öncelikle non-nöral hücre olan immun hücrelerin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Aktive olan immun hücreler salgıladıkları proteinler (proinflamatuvar sitokinler-PIC) ile sensoryal nöronda patolojik değişimin temelini oluşturan hipereksitasyonu, hem periferde hem de santralde tetiklemektedirler. Bu hipotezin gelişimi, organizmaya giren bakteri veya mikroorganizmaların sebep olduğu immun sistem aktivasyonunun merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyerek erken

dönemde çok hızlı olarak meydana getirdiği “akut faz cevabını” (hastalık cevabını) bir komponenti olan hiperaljezinin PIC'ler ile olan direkt ilişkisinin dikkat çekmesi ile olmuştur (Watkins ve ark. 1995, Maier ve Watkins 1998).

Gözlemlere göre, organizmaya giren bakteri veya mikroorganizmaların sebep olduğu immun sistem aktivasyonu, immun hücrelerden PIC'lerin salınımına neden olmakta, açığa çıkan PIC'ler merkezi sinir sistemini etkileyerek, organizmada fizyolojik (ateş, lökositöz, plazma ion ve proteinlerinin değişimi, uykuya meyil), endokrin (hipotalamo-hipofizer-adrenal sistem ve sempatik sistem aktivasyonuna bağlı glikokortikoid ve katekolamin artışı) ve davranış (aktivitede azalma, seksüel isteksizlik, sosyal iletişimde azalma, korku, depresyon, iştahsızlık, ağrıda artış-hiperaljezi) değişimlerinden oluşan “hastalık cevabına” neden olmaktadır (Şekil1) (Hart 1988). Hastalık cevabının semptomları organizmayı yeni duruma karşı savunmaya almayı amaçlayan, vücudu istirahate zorlayan, enerji tüketimini azaltan, ateş için enerji biriktirmeyi sağlayan değişimlerdir (Watkins ve ark. 1995, Watkins ve Maier 1999).

İmmun sistem aktivasyonu - PIC salınımı - nöral aktivitede değişim - hastalık cevabı zincirinin sonucunda oluşan klinik bulgularından biri olan hiperaljezinin PIC'lerin salınımı ile olduğu gerçeğinin ortaya konması, nosiseptif impulsun spinal nöronda hipereksitasyon ve sonucunda hiperaljezi-allodini oluşturmasının da aynı mekanizmayla olabileceğini düşündürmüştür (Watkins ve ark. 1995). Hatta hasarlı bölgeyi koruma amacı ile ağrılı bölgenin hareketsizleştirilmesi de, hastalık cevabında ateşe karşı koyabilmek için enerji birikimini sağlayan aktivite kısıtlanması reaksiyonu ile özdeşleştirilmiştir (Watkins ve Maier 2000). Tüm bu varsayımlar dikkatlerin tekrar ağrı fizyopatolojisine odaklanmasına yol açmıştır. Ağrı ile sitokin-



Şekil 1: “Hastalık cevabı” H-H; Hipotalamo-hipofizer sistem

lerin ilişkisini araştıran çalışmalar gün geçtikçe artış göstermektedir.

İmmün Sistem: Periferik ve Santral Sitokinler

Sitokinler, çeşitli immün hücre tiplerinden salınan proteinlerdir. Periferik immün hücrelerde sentez edilip salındıkları gibi MSS'nin immün hücreleri olan (beyin ve spinal kord) glia hücrelerinde de (mikroglia ve astrositler) sentez edilip salınmaktadırlar (Rittner ve ark. 2002, Rutkowski ve De Leo 2002, Colburn ve Munglani 2003). İmmün cevabın ve inflamasyonun baş mediatörleridir. Sitokinler, günümüzde hiperaljezi ve analjezi oluşumunda da rollerinin olduğunun anlaşılması ile ağrının patofizyolojisi ile ilgili gelişmelerin gündemine yerleşmişlerdir. Hiperaljeziye neden olan sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL1- β), interlökin-1 alfa (IL1- β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8dir (IL-8). Bu sitokinler proinflatuar sitokinler (PIC) olarak nitelenmektedir (Watkins ve ark. 1995).

Periferde sitokinler

Sitokinler ve nosiseptör

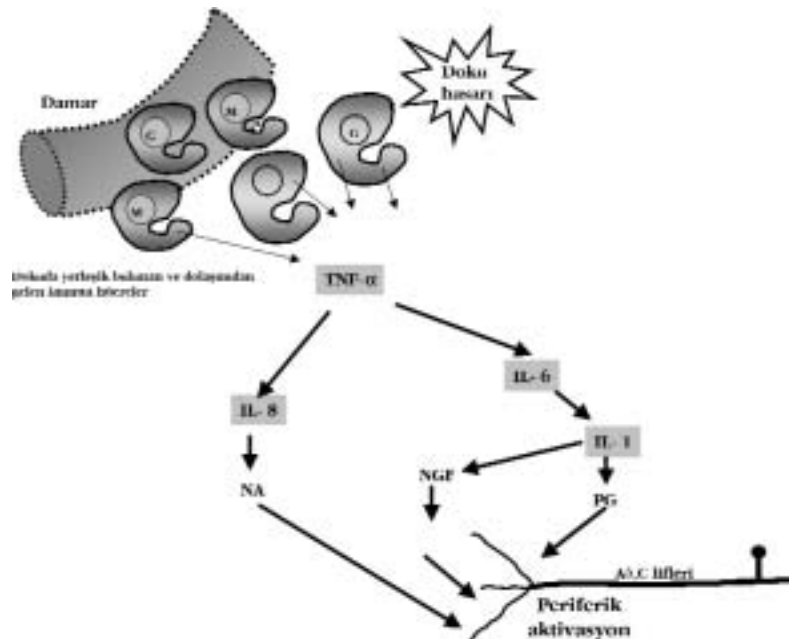
Periferik immün hücrelerden salınan sitokinler yol açtıkları periferik inflamasyon ile, nosiseptörün aktivasyonunda ve hassaslaşmasında (periferik sensitizasyon) indirekt ama önemli ölçüde pay sahibidirler. Doku hasarını takiben plazmadan koagülasyon zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan bradikinin, dokuda mevcut olan ve dolaşımdan

hasar bölgesine yönlenerken gelen immün hücrelerden TNF- α salınımını stimüle eder (Şekil 2). Salınan TNF- α , endotel membran permeabilitesini, diğer immün hücrelerin endotele adhesyonunu ve bu immün hücrelerin transendotelial migrasyonunu artırırken aynı zamanda IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi diğer PIC'lerin immün hücrelerden salınımını stimüle eder (Colburn ve Munglani 2003). IL-1 β , en güçlü hiperaljezik etki eden sitokindir (Güç sıralarına göre PIC'ler: IL-1 β > TNF- α >>> IL-6) (Watkins ve Maier 2000). Hedef hücrede özel membran reseptörlerine (IL1-R, TNFR gibi) bağlanarak bu hücreden hiperaljezik mediatörün açığa çıkmasına neden olurlar. IL-1 β ve IL-6 siklooksijenaz ve dolayısıyla prostaglandin (PG) üzerinden hiperaljezik etki ederken, IL-8 yol açtığı sempatik aktivasyon ile açığa çıkarttığı noradrenalin (NA) üzerinden etkisini gösterir. TNF- α ve IL-1 β ayrıca mast hücrelerinden ve T-lenfositlerden sinir büyüme faktörünün (NGF) salınmasını tetikleyerek inflamasyonunun daha da artmasına sebep olmaktadır (nosiseptif ağrı) (Rittner ve ark. 2002).

Sitokinler ve periferik sinir

Sitokinlerin, nosiseptörü uyarıp nosiseptif ağrıyı başlatmalarında olduğu gibi, periferik sinir düzeyinde oluşan hasarlarda periferik nöropatik ağrıyı başlatmada da önemli rol oynadıkları öne sürülmektedir. Ancak bilgi birikimi henüz çok fazla değildir.

Bir periferik sinirde aksonu çevreleyen endonöriumun immün hücre içerdiği ve siniri çevreleyen Schwann hücrelerinin de makrofaja benzer davran-



Şekil 2: PIC'lerin nosiseptörü aktive etmeleri. Periferik immün aktivasyon. M; monosit, G; granulosit

diği bilinmektedir (Watkins ve Maier 2002). Çalışmalara göre sinirdeki periferik hasar (travma / nörit) lokal inflamatuvar bir cevap oluşturmaktadır. Bu lokal immun cevap, intranöral olarak mevcut olan immun hücreler, Schwann hücreleri ve ilave olarak dolaşımdan hasar bölgesine gelen immun hücrelerin aktive olup PIC'leri, reaktif oksijen ürünlerini (ROS) ve nitrikoksiti (NO) salgılamalarını kapsar (Sommer 2001, Watkins ve Maier 2002). Salınan sitokin miktarının ve çeşidinin (inflamatuvar cevabın büyüklüğünün), immun sistemi aktive eden uyarının miktarı (hasarın boyutu ile) ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Gazda ve ark. 2001). İmmun uyarıcı (zimosan) ile yapılan bu çalışmada düşük doz zimason ile sadece TNF- α , yüksek doz zimason ile TNF- α , IL-1 β , reaktif oksijen ürünleri salgılandığı gösterilmiştir.

Salınan TNF- α 'nın ve IL-1 β 'nin nöral eksitasyonu arttırdığı ve nöropatik ağrıyı başlattığı belirtilmektedir (Sommer 2001). Öyle ki lokal immun cevap deneysel olarak geciktirildiğinde nöropatik ağrının başlaması da gecikmektedir (Sommer ve Schafers 1998a). Ayrıca sinirin hasara uğradığı bölgede TNF- α ve IL-1 β bloke edildiğinde hiperaljezinin azalması, lokal PIC'lerin nöropatik ağrıda önemini göstermesi bakımından önemlidir (Sommer ve ark. 1998b, Wagner ve ark. 1998).

Lokal immun hücrelerden salınan sitokinlerin sinir lifini uyarma mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Sitokinlerin, membran permeabilitesini artırarak aksone girişlerinin kolaylaşması bir olası faktör olarak öne sürülmekle beraber, nöronun PIC reseptörleri için mRNA oluşturduğu ve salınan PIC'lerin bu oluşturulan reseptörlerine bağlanarak lokal etki gösterdiklerini savunan çalışmalar da vardır (Kagan ve ark. 1992, Sommer ve ark. 1998b).

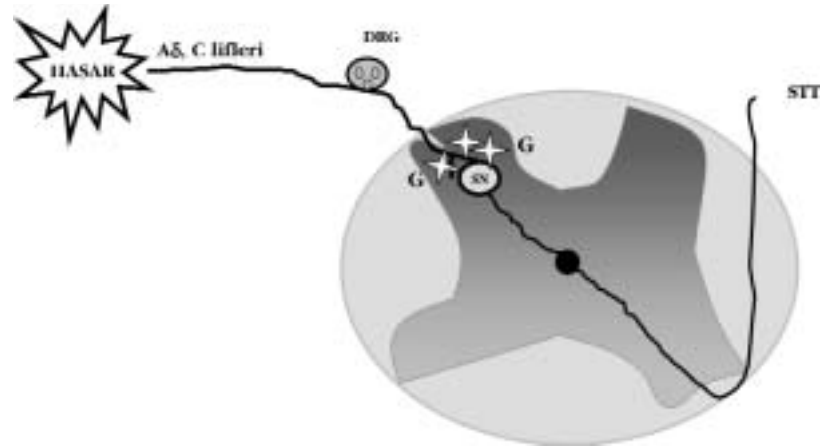
Salınan PIC'lerin lokal nöral aktiviteyi başlattıktan sonra, sinir boyunca taşınıp taşınmadıkları ise net olarak bilinmemektedir. Sinir hasarını takiben

inervasyondan sorumlu kasta biriktiği gözlemlenmiştir (Sommer 2001). Nöropatilerde görülen kas ağrılarında TNF- α 'nın kas dokusunda birikimi neden olarak gösterilmektedir. TNF- α 'nın anterograd aksonal transport ile periferik taşıdığı ve kas dokusunda biriktiğini ispatlayan çalışma olmasına rağmen, spinal ganglionda aksonal olarak retrograd transport ile ulaşım ulaşımadığı kesin değildir. Bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Glia Hücreleri ve Santralde Sitokinler

Son yıllarda yapılan çalışmalar MSS'de eskiden nöronlara fiziksel destek sağlamak amacı ile buldukları düşünülen glia hücrelerinin (mikroglia-astrostitler) santral immun hücre olarak görev yaptıklarını ortaya koymuştur (Watkins ve Maier 2002, Colburn ve Munglani 2003). Normalde sessiz duran glia hücrelerinin fizyolojik ağrıda herhangi bir rolleri bulunmamaktadır. Buna karşın patolojik ağrının oluşmasında ve devam ettirilmesinde önemli rollerinin var olduğu gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Anatomik olarak glia hücreleri sensoryal nöron ile bu etkileşimi sağlayabilecek kadar yakın ve sıkı komşuluk içindedir. Öyle ki sensoryal nöronun dentritleri ile kontakt halindedirler. Bu nedenle glia hücreleri sensoryal nöronun sinaptik partneri olarak da nitelenmektedir (Şekil 3) (Watkins ve ark. 2003, Araque ve ark. 1999).

Spinal glia hücrelerinin aktivasyonu organizmanın çeşitli seviyelerinde (Periferik doku, periferik sinir veya spinal kök, spinal kord seviyelerinde) doku hasarı olduğunda meydana gelir (Watkins ve Maier 2000). Aktivasyon glia hücrelerinin hipertrofi-sini, proliferasyonunu, migrasyonunu ve PIC'lerin, ROS'in, NO'in salınmasını kapsar. MSS'nin intrinsek makrofajları olarak nitelenen mikroglialar muhtemelen ilk aktive olan glia hücreleridir. Glial hücrelerden biri olan astrostitler ilave olarak sinaptik aralıktan eksitatuvar nörotransmitter olan gluta-



Şekil 3: Spinal kordta glia hücresi sensoryal nöron komşuluğu. G; glia hücresi, SN; spinal transmisyon nöronu, STT; spinotalamik trakt, DRG; arka kök ganglionu

matı alır ve sensoryal nörona tekrar glutamat ve γ -aminobutirik asit (GABA) yapılması için glutamin (ön madde) olarak geri verir (Colburn ve Munglani 2003).

Aynı periferde olduğu gibi spinal korda da glial hücrelerden önce TNF- α salınmakta, bu IL-1, IL-6 ve IL-8 yapımını tetiklemektedir. Aktive mikroglia yanı başındaki astrositleri ve diğer mikrogliaları uyarmakta ve spinal immun cevap kısa süre içinde (dakika veya saatler içinde) tüm spinal kord segmentine yayılabilmektedir (Glial uyanma) (Watkins ve ark. 2000, Colburn ve Munglani 2003).

Periferik doku hasarını veya sinir hasarını (periferde PIC salınımı) hemen takiben MSS'de PIC'lerin sadece spinal düzeyde (spinal kord glia hücrelerinin aktifleşmesine bağlı) değil, beyinde de eş zamanlı olarak yükseldiği ileri sürülmektedir. TNF- α biyoaktivitesinin n. iskiadikus hasarından sonra hippokampusda (HİPP), lokus koreleusda (LC) ve hipotalamusda arttığı saptanmıştır (Covey ve ark. 2000, Ignatowski ve ark. 1999). Periferik hasar sonrası beyinde PIC artışının meydana gelmesi, sosyal izolasyon, hafıza bozuklukları gibi bulguların oluşmasına yol açtığı belirtilmektedir (Maier 2003a, Maier ve Watkins 2003b). Bir diğer ilginç sonuç periferik sinir hasarından sonra intraserebral TNF- α 'nın artarken NA (endojen inhibe edici nörotransmitter) açığa çıkmasının azalmasıdır. Bu sonuca dayanarak santral TNF- α ile NA arasında antagonist etkileşim olduğu ileri sürülmüştür (Ignatowski ve ark. 1999).

Gliaların patolojik ağrıyı oluşturmalarından başka nöron regülasyonunda da görevleri vardır. Nöron regenerasyonu için nörotrofik destek verirler. Nöron kaybını takiben spinal düzeyde oluşan sinaptik yeniden şekillendirmede kritik rol oynarlar (Svensson ve ark. 1993). Sonuç olarak, gliaların kronik nöropatik ağrının hem spinal hipereksitasyon hem de sinaptik yeniden şekillendirme gibi iki önemli aşamasına katılımı vardır.

İmmun Sistem Aktivasyonu–Spinal Sensoryal Nöron Hipereksitasyonu: Mekanizma

Periferde immun sistem aktivasyonunun (periferik PIC'lerin salınımının), primer afferent sensoryal nöronda ve distal ucunda nöral aktiviteyi başlatması ile beraber eş zamanlı olarak santral immun aktiviteyi de (glial aktivasyonu) başlattığı ve bu santral immun aktivitenin spinal sensoryal nöronu

hipereksite ederek hiperaljezi ve allodini oluşturduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.

Santral İmmun (Glial) Aktivasyon

Subkutan-intraperitoneal-sinir lifi-spinal kord seviyelerinde oluşturulan immun aktivasyon ile spinal glial aktivasyonun olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur:

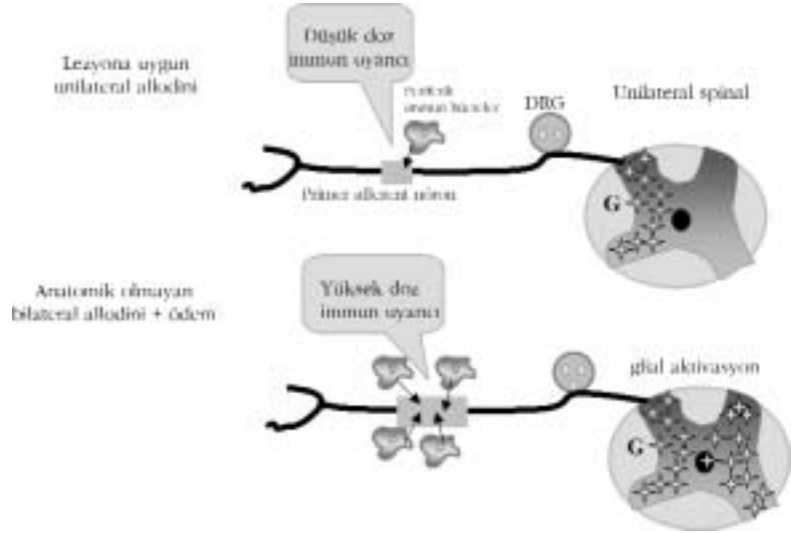
Subkutan (SK) ve intraperitoneal verilen immun aktivatörler (formalin, zimason) ile yapılan çalışmalarda, spinal düzeyde, glial aktivasyona paralel olarak spinal sensoryal nöronda hipereksitasyon saptanmış ve hiperaljezi meydana gelmiştir. Subkutan enjekte edilen immun aktivatörün, spinal kord glia hücresinde IL-1 β üretimini arttırdığı ve glial IL-1 β 'nin bloke edilmesinin de SK immun aktivatörün oluşturduğu hiperaljeziyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Watkins ve Maier 2000).

Periferik sinire immun aktivatör verilmesi ile glialarda IL-1 β oluştuğu ve hiperaljeziye sebep olduğu saptanmış ve bu reaksiyon intratekal IL-1 reseptör antagonisti ile bloke edilmiştir (Coyle 1998, Herzberg ve ark. 1998, Watkins ve Maier 2000). Bir diğer çalışmada L₅ spinal sinirin ligasyonunun spinal kordta hem mikrogliaları hem de astrositleri aktive ettiği saptanmıştır (Colburn ve ark. 1999).

Periferik immun aktivasyon ile glial aktivasyon öylesine direkt ilişkidir ki glial aktivasyonun derecesi ve dolayısı ile spinal nöron hipereksitasyonu, periferik hasarın yapısı ve şiddeti ile orantılıdır. Periferik lokal immun aktivite düşük düzeyde ise unilateral spinal immun aktivasyon ve dolayısı ile unilateral allodini meydana gelmektedir. Periferik lokal immun aktivite fazla ise bilateral allodini ve ödem oluşmaktadır (Şekil 4) (Chacur ve ark. 2001). Bilateral allodini glial hücrelerin birbirlerini tetikleyerek oluşturdukları yaygın aktivasyona bağlanmaktadır. Glial aktivasyon uyarının gücüne göre adeta titre edilir. Bu sonuç bazı ağrı sendromlarında (atipik yüz ağrısı, AIDS, kompleks rejyonel ağrı sendromu) görülen anatomik olmayan ağrı lokalizasyonlarının gizemini aralamaktadır (Watkins ve Maier 2003).

Spinal astrosit ve mikroglia hücrelerinin, periferde (sinir veya yumuşak doku) herhangi bir inflamasyon/infeksiyon olmadan da aktive olabildikleri ileri sürülmektedir. Glia hücrelerinin santral yerleşim gösteren bakteriyi/virüsü özel reseptör oluşturarak fagosite edebildikleri ve aktive olabildikleri, salgıladıkları PIC'ler ile patolojik ağrıya sebep oldukları HIV-1 virüsü ile yapılan deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir. Oluşturulan patolojik ağrı int-

Şekil 4: Periferik hasar boyutu - spinal glial aktivasyon derecesi ve allodini lokalizasyonu arasındaki ilişki (bak: metin) (Chacur et al. 2001 ve Gazda et al. 2001'den değiştirerek). DRG; arka kök ganglionu, G; glia hücresi



ratekal IL-1 reseptör antagonisti ile ortadan kaldırılmıştır (Milligan ve ark. 1998). IL-1'in, santral ağrının oluşumunda önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. AIDS'li hastaların bir kısmında görülen nedeni belli olmayan kronik ağrının, santral yerleşim gösteren HIV-1 virüsünün spinal glia hücrelerinin aktivasyonuna sebep olarak meydana geldiği öne sürülmektedir (Watkins ve Maier 2000).

Santral İmmun Aktivasyon-Spinal Sensoryal Nöron Etkileşimi: Hiperaleji/Allodini Oluşumu

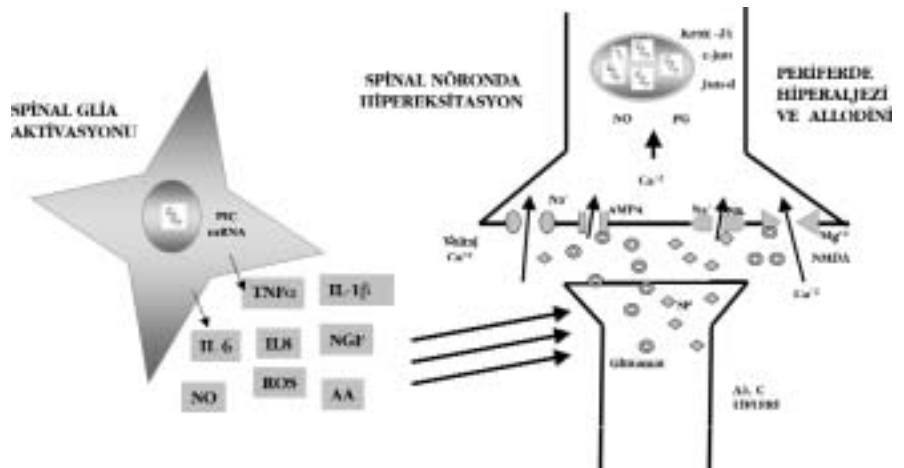
Aktif glialardan salınan PIC'ler, ROS ve NO, primer afferent nöronun spinal ucundan eksitatuvar aminoasitlerin (P-maddesi, glutamat), hem aktif olarak salınımlarını arttırarak hem de geri alınımlarını azaltarak sinaptik aralıkta artışına sebep olurlar (Watkins ve Maier 2002) (Şekil 5). Sinaptik aralıkta eksitatuvar nörotransmitterlerin artışı da bildirildiği üzere spinal nöronda sentitizasyona yol açmaktadır (Siddal ve Cousins 1998). Eksitatuvar nö-

rotransmitterler spinal membranda patolojik reseptörlerin açılmasına (nöroplastisiteye), spinal nörona çok fazla Ca^{+2} 'nin girmesine ve şiddetli depolarizasyona (hipereksitasyona) ve klinikte hiperaleji ve allodini olarak gördüğümüz patolojik ağrıya neden olurlar.

Glial aktivasyonun yaygınlığı oranında spinal kord sensoryal nöronlarında eksitasyon olur ve eksite olan spinal nöronun sorumlu olduğu hasarlanmamış bölgede de hiperaleji ve allodini oluşur.

Kısaca gliaların aktifleşmesi ve glialardan salınan sitokinler (santral sitokinler), ağrı bilgisini spinal düzeyde arttırmakta ve patolojik ağrının oluşumunda önemli pay sahibi olmaktadır. Bir başka ifade ile spinal sensoryal nöron, sadece primer sensoryal nöronlardan aldığı impulslarla patolojik ağrıyı oluşturmamaktadır. Spinal sensoryal nöronun hipereksite olması immun sistem tarafından regüle edilmektedir. Spinal glial aktivasyon, arka boynuzdaki I. sinapsta ne kadar eksitatuvar nörotransmitterin işlev yapacağını belirlemektedir. Hiperaleji ve allodini, sensoryal nöron sisteminin

Şekil 5: Spinal glial aktivasyonun patolojik ağrıyı oluşturması. Aktive glia hücresinin saldıdığı PIC, NO ve ROS ile primer afferent nöronun spinal ucundan fazla miktarda eksitatuvar nörotransmitter sinaptik aralığa çıkar ve spinal nöronda hipereksitasyon olur.



sadece kendi içinde oluşturduğu bir patoloji olmayıp, immun-nöron etkileşimi sonucu meydana gelen bir patolojidir. Bu iletişimin ana meditörleri santral PIC'lerdir (Watkins ve Maier 2000).

Periferik İmmun Aktivasyonun Santral İmmun Aktiviteyi Başlatma Mekanizması

Perifer immun aktivasyon ve spinal glial aktivasyon arasındaki ilişkinin ortaya konması, hala kısmen gizemini koruyan bir diğer ilginç konuyu gündeme getirmiştir. Periferik doku hasarı veya periferik sinir hasarında oluşan periferik immun reaksiyon, nasıl olupta spinal düzeyde immun reaksiyonu (glial aktivasyon ve spinal PIC'lerin salınması) başlatmaktadır? Bu sorunun tam cevabı bilinmemektedir. Periferik immun aktivasyona cevaben eş zamanlı veya dakikalar içinde oluşan santral immun aktivitenin, bir başka deyişle glial aktivasyonun nasıl başladığına dair iki yol öne sürülmektedir; kan yolu ve nöral yol:

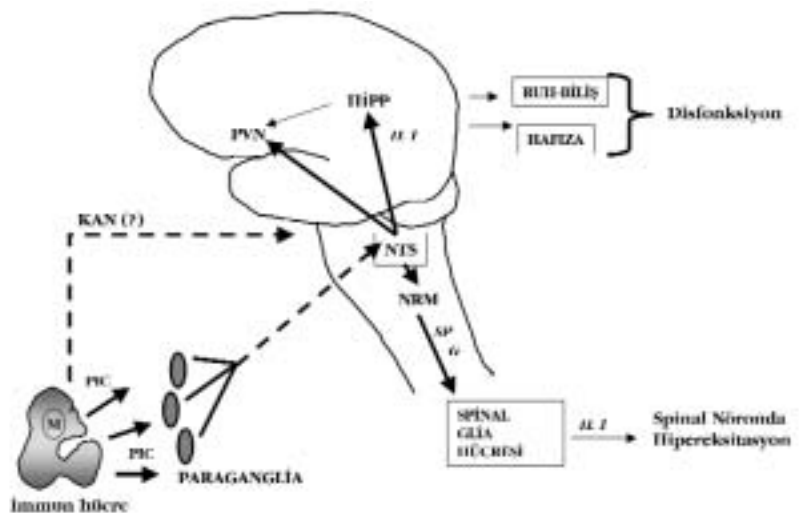
Kan yolu ile santral immun aktivasyon zayıf bir olasılık olarak görülmektedir. Çünkü PIC'ler büyük protein molekülleri olup kan-beyin seddini (KBS) kolay geçebilen maddeler değildirler. Kan yolu ile geçişin a) aktif transport ile, b) kan-beyin seddinin olmadığı veya zayıf olduğu sirkumventrikuler organ bölgelerinden (area postrema, median eminens, subfornikal organ) veya koroid pleksusdan olduğu, c) beyin damarlarında reseptörlere bağlanıp, KBS'ini kolay geçen, küçük, lipofil ikincil mediatörler (prostaglandin gibi) oluşturarak olduğu öne sürülmüştür. Ancak kan sitokin seviyesinin yüksek olmadığı lokalize infeksiyonlarda da hiperalejinin oluşması, glia hücre aktivasyonunun kan yolu ile gerçekleştiği teorisini zayıflatmaktadır (Watkins ve Maier 2000, Maier 2003a).

İntraperitoneal IL-1 β injeksiyonu ile hastalık cevabının oluşturulması, subdiyafragmatik vagotomi ile bu cevabın bloke edilmesi, dikkatlerin nöral yola odaklanmasına sebep olmuştur (Watkins ve Maier 2000). Patojenlerin sıklıkla girdiği bölge olan akciğer v.b. diğer visseral organları ve lenf nodülleri gibi immun cevapta rol oynayan yapıları inerve ettiği için, afferent lif ağırlıklı N. Vagus, potansiyel yol olarak görülmüş ve bu konuda sıklıkla irdelenen sinir olmuştur (Goehler ve ark. 2000, Maier ve Watkins 2003b).

Patojen ile aktive olan periferik immun hücrelerden salgılanan IL-1, N. Vagusu doğrudan veya paraganglia adı verilen yapıları aktive ederek indirekt olarak uyarır (Şekil 6) (Goehler ve ark. 1999, Watkins ve Maier 2000). Paragangliolar lenf ve kan kapillerleri boyunca yerleşim gösteren, etrafı immun hücreler ile çevrili olan, N. Vagus ile sinaps yapan kemosensitif periferik yapılardır. İntraperitoneal konnektif dokuda immun aktivasyon olduğunda, bu hücrelerden salınan IL-1'ler paragangliolarla bağlanarak veya N. Vagus'un sensoryal liflerinde ekspresse edilen reseptörlerine (IL1-R) bağlanarak N. Vagusu direkt veya paragangliolar yolu ile aktive ederler.

Vagal sensoryal lifler ile bilgi, medulla oblongatada nukleus traktus solitariusa (NTS- N. Vagus'un sensoryal liflerinin sonlandığı yer) gelir. NTS'den bilgi, hippokampusa (HİPP) ve hipotalamusun paraventriküler nukleusuna (PVN) gönderilip, ruh ve biliş disfonksiyonuna sebep olurken, bir taraftan da nukleus rafe magnusa (NRM) ulaşır. Spinal kordda glialar, NRM'dan salınan P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterler için reseptör ekspresse ederler ve aktive olurlar (Goehler ve ark. 2000). Böylece aktive olan glia, spinal PIC'leri, ROS'u, NO'u üretilip, spinal hipereksitasyona yol açar. Bu nöral dolaşım ile aynı analjezi sistemin-

Şekil 6: Periferik immun aktivitenin merkezi sinir sistemini uyarma mekanizması. M; monosit, NTS; nukleus traktus solitarius, NRM; nukleus rafe magnus, SP; P maddesi, G; glutamat, HİPP; hippokampus, PVN; hipotalamusta paraventriküler nukleus (Watkins ve Maier 2000'den değiştirilerek)



de olduğu gibi MSS'de beyinden spinal korda inen ağrıyı artırıcı yönde işlevi olan yeni bir yol tanımlanmaktadır. Bu yol en azından abdominal immun aktivasyon ile oluşan hiperaljeziyi açıklamaktadır (Watkins ve Maier 1999).

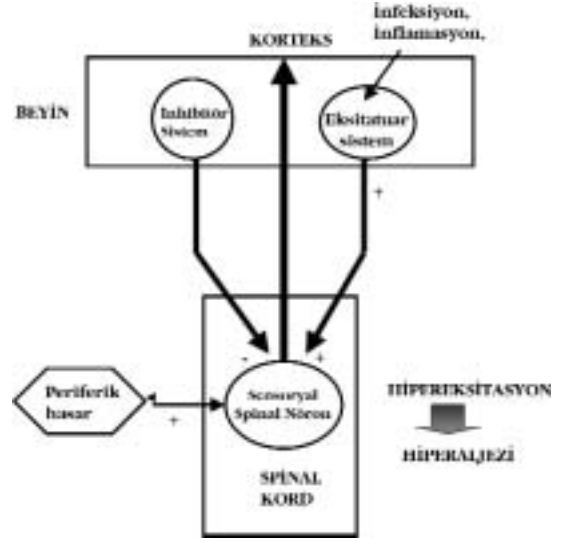
Sonuç olarak, nöral dolaşım ile veya kan dolaşımı ile veya her ikisi birlikte, MSS'de glia hücrelerinde PIC'ler oluşturulmakta ve patofizyolojik ağrı meydana gelmektedir. MSS'de beyinden spinal korda inen inhibe edici sistem gibi inen eksitatuvar bir sistemin olduğu ve bu sistemin periferik immun aktivasyonla uyarıldığı ve santral immun aktivasyon yoluyla sensoryal bilgiyi artırıcı yönde iş gördüğü kabul edilmektedir (Şekil 7) (Şekil 8) (Watkins ve Maier 2000). Bu süreçte PIC'ler majör rol oynamaktadırlar.

Klinik Uyarılama

Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda pek çok ağrı sendromunun PIC salınımı ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir.

Kollejen hastalığı olanlarda da sinoviyal TNF- α 'nin ağrı şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür (Nordahl ve ark. 2000). Kraniomandibuler disfonksiyon sendromunda sinoviyal sıvıda IL-1 ve TNF- α yüksek olarak saptanmıştır (Kopp 1998). Temporomandibuler eklem operasyonlarında preoperatif TNF- α seviyesinin postoperatif sonucun belirleyici faktörü olduğu savunulmuştur. Yüksek TNF- α seviyeli hastalarda sonuç, TNF- α seviyesi düşük olanlara göre daha kötü olmuştur (Schafer ve ark. 1994). Disk hernisi operasyonundan sonra da ağrının şiddeti ile IL-6 seviyesi arasında paralellik saptanmıştır (Geiss ve ark. 1997). Bu sonuçları doğrulayan örnekler çoğalırsa belki de ileride postoperatif dönemde ağrı tedavisi kriterlerinden biri sitokin seviyesi olabilir.

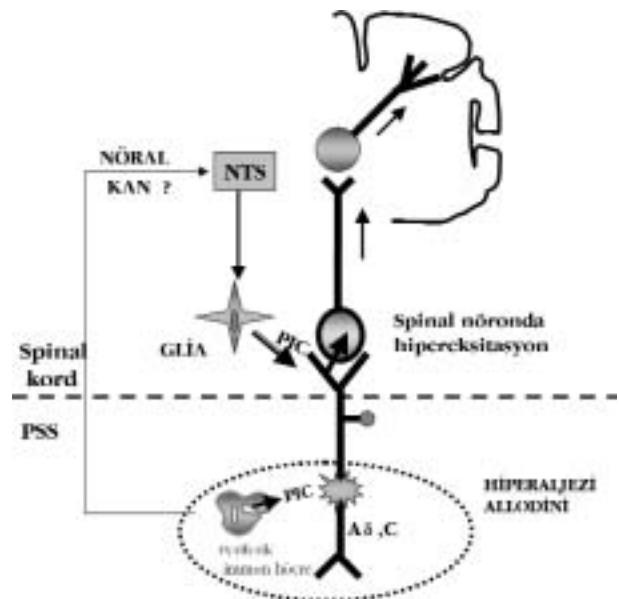
Ayrıca nöropati oluşturan disk hernisinde de PIC'lerin yükseldiği gözlenmiştir (Kang 1997). Artritlerde IL-1, akut vaskülitik nöropatide IL-6 artmış olarak bulunmuştur (Empl ve ark. 2001). Baş ağrısında sitokinlerin rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Martelletti 1993). Bazı otoimmün hastalıklarda nöropatik ağrı oluşmasından, makrohisto-kompatibilite kompleksi genlerinin (MHC), TNF- α genleri ile çok sıkı bağlantı içinde olması sorumlu tutulmaktadır (Makhatadze 1998, Sommer 2001). Fibromiyalji, spinal kord travması, romatoid artrit immun sistem ile yakın ilişkisi bilinen ağrı sendromlarıdır (Maes ve ark. 1999, Bijlsma ve ark. 2002, Christensen ve ark. 1997).



Şekil 7: Merkezi sinir sisteminde ağrı bilgisinin işlenmesi. Sensoryal spinal nöronu desandan inhibe edici sistemin ve desandan eksite edici sistemin kontrolündedir (Watkins ve Maier 2000).

Mevcut lezyona uymayan, anatomik olarak izah edilemeyen, oluş mekanizması hakkında çok az bilginin olduğu bazı ağrı sendromlarının (CRPS I-II, AIDS, atipik yüz ağrısı, idyopatik ağrı), yaygın spinal glia aktivasyonu ve yaygın spinal nöron hiperaktivasyonu ile açıklanabileceği öne sürülmektedir (Watkins ve ark. 2003).

Ağrının kişiye özgü olması, aynı lezyon ile farklı kişilerde farklı boyutlarda ağrının oluşması sitokin üretimindeki genetik farklılığa bağlanmaktadır (Sommer 2001).



Şekil 8: İmmun sistem-sensoryal sistem etkileşimi. NTS; Nükleus traktüs solitarius, PIC; proinflamatuvar sitokinler, PSS; periferik sinir sistemi

Kronik ağrılı hastalarda çok sık gözlediğimiz ruh ve biliş disfonksiyonundan, PIC'lerin spinal gliadan salınmalarına eş zamanlı olarak yukarıda anlatıldığı üzere hipokampus ve lokus korelousda da salınmaları sorumlu tutulmaktadır (Maier 2003b). Bu da, kronik ağrılı hastalardaki depresyonun sekonder olmayıp, spinal nöronda patolojiye sebep olan etkenin (PIC), aynı zamanda hipokampus ve lokus koreleusu da etkileyerek oluşturduğu paralel bir patoloji olduğunu akla getirmektedir. Diğer taraftan TCAD' ların bilinen kişiye özgü etkinliği, TNF ile NA arasındaki antogonistik etkileşime bağlanmaktadır. Bir başka değişle, TCA'ların sağladığı NA'nin etkinliğini kişiden kişiye farklılık gösteren TNF seviyesinin belirlediğini düşündürmektedir (Sommer 2001).

Tedavi Olasılıkları

Ağrı patofizyolojisinde PIC'lerin ve spinal gliaların rolünün ortaya konması, bazı ağrı sendromlarının gizemini aralarken, ağrı tedavisinde yeni olasılıkların gündeme gelmesine yol açmıştır. Glia metabolizmasının inhibe edilmesi veya spinal sitokinlerin suprese edilmesi önerilmiştir (Watkins ve ark. 2003). Glia metabolizma inhibitörlerinin (florositrat) insanda kullanımı bugün için mümkün değildir. Önerilen ikinci yol olan sitokine yönelik tedavi, teorik olarak çok işe yarayacak gibi düşünülmüş ise de klinik uygulama bazı önemli sorunları beraberinde getirmektedir. Sitokin supresif olarak ksantin türevleri (propentofilin, pentoksifilin), sitokin supressiv antiinflamatuvar ilaçlar (CNI-1493), talidomid ve steroid kullanılmıştır (Sweitzer ve ark. 2001, Peuckmann ve ark. 2003, Watkins ve ark. 2003). Problem sistemik kullanılmalarıdır. Sitokin supressiv ilaçların kronik ağrılı hastada sistemik olarak uzun süre kullanımları, periferdeki immun sistem faaliyetini inhibe ettiğinden ikincil olarak önemli klinik sorunların oluşmasına (kronik immun sistem supresyonu) yol açmaktadır. Bu neden ile ideal tedavinin kanbeyin seddini geçemeyen bir ilaçla intratekal olması gerektiği vurgulanmıştır. İdeal ilaç (Watkins ve ark. 2003):

- Periferik immun sistem etkisi olmamalı,
- Glia hücre fonksiyonunu bozmamalı,
- Sensoryal nöronun fonksiyonunu bozmamalı
- İntratekal verilebilmeli

İdeal ilaç tanımlamasından yola çıkılarak intratekal gen tedavisi önerilmiştir. İntratekal gen tedavisi ile antiinflamatuvar sitokinler içinde en güçlü olan interlökin-10'un (IL-10) spinal üretimi ve sa-

lınımı gerçekleştirilebilmiştir (Watkins ve ark. 2003). Spinal IL-10 üretimini ve salınımını gerçekleştiren intratekal gen tedavisi ile siyatik inflamatuvar nöropatinin, siyatik travmatik nöropatinin, HIV-1gp120'nin oluşturduğu patolojik ağrının önlenildiği gösterilmiştir (Milligan ve ark. 2002) PIC'lerin transkripsiyonunu, translasyonunu ve salınımlarını inhibe ederek analjezi sağlamaktadır (Moore ve ark. 2001). Güçlü antiinflamatuvar etkisi, kan-beyin seddini geçememesi (sistemik etki yok), nöronların IL-10 için reseptör oluşturmamaları (nöron üzerine direkt etkisi yok) IL-10'un olumlu yönleridir. Buna karşın yarılanma ömrünün kısa olması ve çok pahalı olması dezavantajlarıdır (Watkins ve ark. 2003).

Günümüzde ağrı tedavisinde kullanılan santral etkili ilaçlar ve girişimsel yöntemler sensoryal nöronlara yöneliktir. Ağrı tedavisinde, özellikle nöropatik ağrıda, bugünkü başarının tam istenen boyutta olmamasının olası nedeni, hedefimizin immun sistem olmayıp, nöral sisteme yönelik olmasıdır (Watkins ve Maier 2002). Patofizyolojideki yeni gelişmeler tedavide yeni hedef noktalarının varlığına işaret etmektedir (Rutkowski 2002). Genelde kontrolünde zorlandığımız fantom ağrısı, CRPS, postherpetik nevralsi, diyabetik nöropati, trigeminal nevralsi gibi bazı ağrı sendromlarının tedavisinde yeni geliştirilecek analjezik ilaçlar için PIC'ler önemli hedef oluşturmaktadırlar (Sommer 2001, Rutkowski 2002, Watkins ve ark. 2003).

İmmunoloji ve ağrı oluşumu konusundaki yeni gelişmeler Melzack tarafından da bilimde devrasyon olarak nitelenmiş ve sensoryal sistemin kendi içinde kapalı bir sistem olmadığı, son bir kaç yıla kadar bildiğimiz aksine açık biyolojik bir sistem olduğu vurgulanmıştır (Melzack 2003).

Kaynaklar

- Araque A., Parpura V. et al.: Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends Neurosci 1999; 22: 208-215.
- Bijlsma J. W. J., Straub R. H., Masi A. T., Lahita R. G., Cutolo M.: Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. Trends in Immunology 2002; 23: 59-61.
- Chacur M., Milligan E. D., Gazda L. S.: A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral perisciatric immune activation in rats. Pain 2001; 94: 231-244.
- Christensen M. D., Hulseboch C. E.: Chronic central pain after spinal cord injury. J Neurotrauma 1997; 14: 517-537.

- Colburn R. W., Rickman A. J., DeLeo J. A.: The effect of site and type of nerve injury on spinal glial activation and neuropathic pain behavior. *Exp Neurol* 1999; 157: 289-304.
- Colburn R. W., Munglani R.: Central and Peripheral Components of Neuropathic Pain. In: Bountra C., Munglani R., Schmidt W.K., editors. *Pain*. New York: Marcel Dekker, 2003. pp. 45-70.
- Covey W. C., Ignatowski T. A., et al.: Brain derived TNF α : involvement in neuroplastic changes implicated in the conscious perception of persistent pain. *Brain Res* 2000; 859: 113-122.
- Coyle D. E.: Partial peripheral nerve injury leads to activation of astroglia and microglia which parallels the development of allodynic behavior. *Glia* 1998; 23: 75-83.
- Empl M., Straube A.: Immunsystem und primäre Kopfschmerz syndrome. *Der Anaesthesist* 2001; 50: 783-791.
- Gazda L. S., Milligan E. D., Hansen M. K. et al.: Sciatic inflammatory neuritis (SIN): behavioral allodynia is paralleled by peri-sciatic proinflammatory cytokine and superoxide production. *J Periph Nerv Sys* 2001; 6: 1-19.
- Geiss A., et al.: Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett* 1997; 237: 65-68.
- Goehler L. E. et al.: Interleukin-1 β in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci* 1999; 19: 2799-2806.
- Goehler L. E. et al.: Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Autonom Neurosci* 2000; 85: 49-59.
- Hart B. L.: Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1988; 12: 123-27.
- Herzberg U., Frydel B. R., Sagen J.: Epineural exposure to HIV viral envelope protein gp 120 induces painful peripheral mononeuropathy and spinal gliosis. *Proc Soc Neurosci* 1998; 24: 547.
- Ignatowski T. A., Covey W. C., et al.: Brain derived TNF α mediates neuropathic pain. *Brain Res* 1999; 841: 70-77.
- Kagan B. L., Baldwin R. L., Munoz D.: Formation of ion-permeable channels by tumor necrosis factor- α . *Science* 1992; 255: 1427-1430.
- Kang J. D. et al.: Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinases. *Spine* 1997; 22: 1065- 1073.
- Kopp S.: The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1 β on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 189-191.
- Maes M., Libbrecht I., Van Hunsel., Lin A., Clerck L.: The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 371-383.
- Maier S. F., Watkins L. R.: Cytokines for psychologists: implications of bi-directional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psych Rev* 1998; 105: 83-107.
- Maier S. F.: Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain and cognition. *Brain Behavior and Immunity* 2003a; 17: 69-85.
- Maier S. F., Watkins L. R.: Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behavior and Immunity* 2003b; 17: 125-131.
- Makhatadze N. J.: Tumor necrosis factor locus: genetic organisation and biological implications. *Human Immunol* 1998; 59: 572-579.
- Martelletti P. et al.: Serum interleukin-1 β is increased in cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 343-345.
- Melzack R.: Introduction: the pain revolution. In: Melzack R., Wall P.D., editors. *Handbook of pain management*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. pp. 1-9.
- Milligan E. D. et al.: Allodynia and increased dorsal spinal cord interleukin-1 β induced by intrathecal IT gp120, an HIV-1 envelope glycoprotein. *Proc Soc Neurosci* 1998; 24: 155.
- Milligan E. D., O'Connor K. A., Hammack S. E.: A novel gene therapy approach for controlling pathological pain states: intrathecal delivery in rats of viral vectors encoding the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. In: Abstracts 10th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press, 2002. pp. 134.
- Moore K. W., de Waal Malefyt R., Coffman R. L., O'Garra A.: Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
- Nordahl S., Alstergren P., Kopp S.: Tumor necrosis factor- α in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 525-530.
- Peuckmann V., Strumpf M., Zenz M., Bruera E.: Neue Indication für Thalidomid in der Schmerztherapie. *Schmerz* 2003; 17: 204-201.
- Rittner H. L., Brack A., Stein C.: Schmerz und Immunsystem: Freund oder Feind? *Der Anaesthesist* 2002; 51: 351-358.
- Rutkowski M. D., DeLeo J. A.: The role of cytokines in the initiation and maintenance of chronic pain. *Drug News Perspect* 2002; 15 (10): 626-632.
- Schafer D. M., et al.: Tumor necrosis factor- α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 786-791.
- Siddall P. J., Cousins M. J.: Introduction to pain mechanisms. In: Cousins M.J., Bridenbaugh P.O., Editors. *Neural blockade, 3rd edition*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. pp. 675-713.
- Sommer C., Schafers M.: Painful mononeuropathy in C57BL/Wld mice with delayed Wallerian degeneration: differential effects of cytokine production and nerve regeneration on thermal and mechanical hypersensitivity. *Brain Res* 1998a; 784: 154-162.
- Sommer C., Schmidt C., George A.: Hyperalgesia in experimental neuropathy is dependent on the TNF receptor 1. *Exp Neurol* 1998b; 151: 138-142.
- Sommer C.: Zytokine bei neuropathischen Schmerzen. *Der Anaesthesist* 2001; 50: 416-426.
- Svensson M., Eriksson P. et al.: The response of central glia to peripheral nerve injury. *Brain Res Bull* 1993; 30: 499-506.
- Sweitzer S. M., Schubert P., DeLeo J. A.: Propentofylline, a glial modulating agent, exhibits antiallodynic properties in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacology* 2001; 297 (3): 1210-1217.
- Wagner R., Janjigian M., Myers R. R.: Antiinflammatory interleukin-10 therapy in CCI neuropathy decreases thermal hyperalgesia, macrophage recruitment, and endoneurial TNF- α expression. *Pain* 1998; 74: 35-42.
- Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E.: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
- Watkins L. R., Maier S. F.: Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 7710-7713.
- Watkins L. R., Maier S. F.: The pain of being sick: Implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000; 51: 29-57.
- Watkins L. R., Maier S. F.: Beyond neurons: Evidence that immune and glia cells contribute to pathological pain states. *Physiological Reviews* 2002; 82 (4): 981-1011.
- Watkins L. R., Milligan E. D., Maier S. F.: Immune and glial involvement in psychological and pathological exaggerated pain states. In: Dostrovsky J.O., Carr D.B., Koltzenburg M., editors. *Proceedings of the 10th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 2003. pp. 369-385.