

Ağrı iletimi

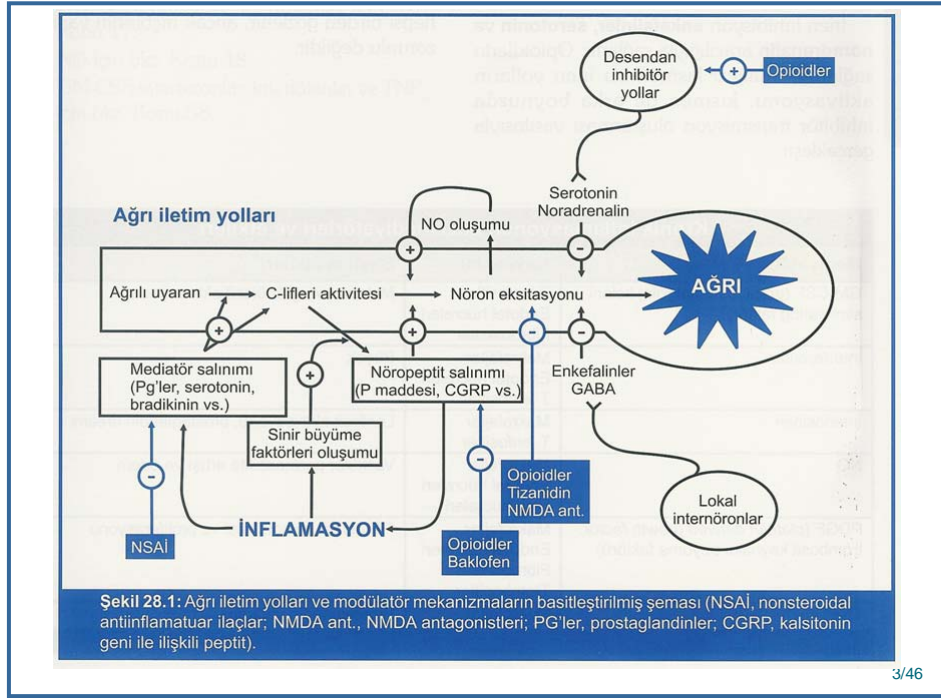
Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 20.10.2010

Konuşma planı

- Ağrı iletim yolları ve mediatörleri
- İnflamasyon mediatörleri
- Opioid reseptörler

2/46



3/46

Analjezik ilaçlar

- **Morfin benzeri ilaçlar.**
- **Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar.**
- **Lokal anestetikler.**
- **Çeşitli santral etkili non-opioid ilaçlar (örn. amitriptilin, imipramin).**
- **NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, memantin, amantadin; metadon, dekstrometorfan, dekstropoksifen ve ketobemidon gibi bazı opioidler).**
- **Özel ağrılı durumlarda kullanılan ilaçlar (trigeminal nevraljide karbamazepin, migrende ergotamin gibi).**

4/46

İnflamasyon

- İnflamasyon, zedelenme, fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların yol açtıkları anormal uyarı nedeniyle, etkilenmiş kan damarlarında ve çevre dokularda oluşan sitolojik ve histolojik reaksiyonlardan oluşan dinamik kompleksi içeren bir temel patolojik süreçtir.
- Başlıca bulguları: *rubor*, kızarıklık; *calor*, ısı; *tumor*, şişme ve *dolor*, ağrıdır; bazen de beşinci bulgu olarak *functio laesa*, fonksiyon azalması veya kaybı eklenir.
- Bazı durumlarda hepsi birden gözlenir, ancak hiçbirinin varlığı mecburi değildir.

5/46

Akut inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri

Mediyatör	Vazodilatasyon	Vasküler permeabilite	Kemotaksis	Ağrı
Bradikinin	+++	↑	-	+++
Histamin	++	↑↑↑	-	?
Lökotrienler	-	↑↑↑	+++	-
NO	++	++	-	+
Prostaglandinler	+++	↑	+++	+
Serotonin	+/-	↑	-	+

6/46

Kronik inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri		
Mediyatör	Kaynaklar	Başlıca etkileri
GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulating faktör)	T lenfositler Endotel hücreleri Fibroblastlar	Makrofaj ve granülosit aktivasyonu
İnterferonlar	Makrofajlar Endotel hücreleri T lenfositler	Birçok
İnterlökinler	Makrofajlar T lenfositler	Lenfosit aktivasyonu, prostaglandin üretimi
NO	Makrofajlar Endotel hücreleri Sinir hücreleri	Vasküler permeabilite artışı ve ödem
PDGF (<i>platelet derived growth factor</i> , trombosit kaynaklı büyüme faktörü)	Makrofajlar Endotel hücreleri Fibroblastlar Trombositler	Fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonu
TNF _α	Makrofajlar	Prostaglandin yapımı

7/46

Opioid analjezik preparatları I

Güçlü agonistler

1. Alfentanil (Rapifen)
2. Dezosin (*Dalqan*)
3. Eroin (preparatı yok)
4. Fentanil (Fentanyl, Durogesic)
5. Ketobemidon (*jenerik*)
6. Levometadil asetat (*Orlaam*)
7. Levorfanol (*Levo-Dromoran*)
8. Meperidin (Aldolan)
9. Metadon (*Dolophine*)
10. Morfin (*jenerik*)
11. Remifentanil (Ultiva)
12. Sufentanil (Sufenta)

8/46

Opioid analjezik preparatları II

Zayıf agonistler

1. Dekstrometorfan (*Benical*)
2. Hidrokodon (*Norco*)
3. Hidromorfon (*Dilaudid*)
4. Kodein (jenerik)
5. Oksikodon (*jenerik*)
6. Oksimorfon (*Numorphan*)
7. Propoksifen (*Darvon Pulvules*)
8. Tramadol (*Contramal*)

Parsiyel agonistler / karışık agonist-antagonistler

1. Buprenorfin (*Buprenex*)
2. Butorfanol (*Stadol*)
3. Levallorfan (preparatı yok)
4. Nalbufin (*Nubain*)
5. Nalorfin (preparatı yok)
6. Pentazosin (*Talwin*)

9/46

Opioid analjezik antagonistleri

Antagonistler

1. Nalokson (*Nalaxone*)
2. Nalmefen (*Revex*)
3. Naltrekson (*ReVia*)

Opioidlerle kombine analjezik preparat örnekleri

1. Kodein + aspirin + kafein (*Dolviran*)
2. Kodein + parasetamol + kafein (*Theraflu CC*)

10/46

Opioid reseptörler I

- **μ (mü, OP₃):** Opioidlerin analjezik etkilerinin büyük kısmından ve solunum depresyonu, öfori, sedasyon, bağımlılık gibi bazı belli başlı istenmeyen etkilerinden sorumludur. Analjezik opioidlerin çoğu μ -reseptör agonistidir. Reseptörün μ_1 ve μ_2 alttipleri saptanmıştır ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.
- **δ (delta, OP₁):** Bu reseptörler muhtemelen periferde daha fazla önemlidir. Analjezi oluşturmada katkısı vardır, ancak bağımlılık oluşturmada katkısı yoktur. Enkefalinlerin periferde bu reseptörler üzerinde belirgin etkisi vardır. Reseptörün δ_1 ve δ_2 alttipleri saptanmıştır, ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.

11/46

Opioid reseptörler II

- **κ (kappa, OP₂):** Spinal ve periferik düzeyde analjeziye katkıda bulunur, sedasyon ve disfori etkilerine aracılık edebilir. Ancak, nispeten az yan etkiler oluşturur. Bağımlılık oluşturmada katkısı azdır. Reseptörün κ_1 , κ_2 ve κ_3 alttipleri saptanmıştır ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.
- **σ (sigma):** Fensiklidin gibi psiktomimetik ilaçların etki yeridir. Glutamat ile aktive olan iyon kanallarına bağlıdır. Opioidlerin halusinasyon ve disforik etkisinden sorumludur.

12/46

Tablo 29.1: Opioid reseptör alttıplerinin farmakolojik etkileri.

	Reseptör tipi		
	μ	δ	κ
Analjezi			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Periferik	++	-	++
Solunum depresyonu	+++	++	-
Miyozis	++	-	+
Gastrointestinal motilite azalması	++	++	+
Öfori	+++	-	-
Disfori	-	-	+++
Sedasyon	++	-	++
Fiziksel bağımlılık	+++	-	+
Düz kas spazmı	++	-	-

Kaynak 13 Tablo 37.2 temel alınarak hazırlanmıştır.

13/46

Teşekkürler

14/46