



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



**TRİGEMİNAL NEVRALJİ TEDAVİSİNDE BOTULİNUM
TOKSİNİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Furkan ASAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feray Karaali Savrun

İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİGEMİNAL NEVRALJİ TEDAVİSİNDE BOTULİNUM
TOKSİNİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Furkan Asan

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Beş yıl önce giriş yaptığım Cerrahpaşa Nöroloji’de ilk günden itibaren varlığımı, desteğini ve samimiyetini hiç eksik etmeyen, hekimliğin beşerî boyutunu daima ön planda tutmayı zihnimin en ücra köşelerine dahi yerleşmesini sağlayan, vakit gözetmeden bizlere odasının kapısını sürekli açık tutan, Anabilim Dalı Başkanı’mız Prof. Dr. Sabahattin Saip’e,

Tez çalışmamın hazırlanması ve sonuçlanmasında desteğini, ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm bu süreçte motivasyonumu sürekli yüksek düzeyde tutmamı sağlayan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden sürekli faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Feray Karaali Savrun’a,

Tez çalışmamın şekillenmesinde yol göstericiliğinin büyük rolü olan, bitmeyen enerjisi ile hepimize ilham kaynağı olan, kendisinin yanında çalışmayı her zaman büyük bir şans olarak gördüğüm Prof. Dr. Aksel Siva’ya,

Asistanlığım süresince engin bilgilerini paylaşmaktan hiçbir zaman sakınmayan, beş yıl boyunca desteğini sürekli hissettiğim, bu çalışmadaki yardımını da kelimeler ile anlatamayacağım Doç. Dr. Ayşegül Gündüz’e,

Birçok tezin olduğu gibi bu çalışmanın da daha fikir aşamasında yer alan, derin tecrübelerinden yıllar boyunca faydalanmış olmayı büyük bir şans olarak gördüğüm, asistanlığım boyunca yol göstericiliğini benden esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Meral Kızıltan’a,

Bilgi ve tecrübesinin yanında bize daima hoşgörüsü ve güler yüzüyle yaklaşan kıymetli hocam Prof. Dr. Nurten Uzun Adatepe’ye,

Cerrahpaşa Nöroloji’deki daha ilk yılımda hekimliğin sanatsal boyutunu büyük bir hayranlıkla gözlemlediğim, emekliliğine rağmen varlığını ve desteğini sürekli hissettiğim Prof. Dr. Mehmet Ali Akalın’a,

Bütün asistanlığım boyunca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, samimiyetleri ve destekleri sayesinde kendimizi güvende hissetmemizi sağlayan Doç. Dr. Uğur Uygunoğlu ve Dr. Melih Tütüncü’ye,

Beş yıl boyunca beraber çalışmayı kendim adına büyük bir şans olarak gördüğüm, Cerrahpaşa Nöroloji Anabilim Dalının birbirinden kıymetli bütün öğretim üyelerine,

Cerrahpaşa Nöroloji’deki hayatımı kelimenin tam anlamıyla renklendiren, her gün işe sanki eve gidiyor gibi gitmemin en önemli sebebi olan çalışma arkadaşlarım Dr. Bengi Gül TÜRK, Dr. Abdülsamet ÇAM, Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER, Dr. Merve Hazal SER, Dr. Zeynep Ece KAYA GÜLEÇ, Dr. Uygur TANRIVERDİ

Bu zamana kadar olduğu gibi bundan sonra da özveriyle yanımda olacaklarını çok iyi bildiğim, kendilerine olan minnettarlığımı kesinlikle satırlara sığdıramayacağım, bugünlere gelmemde en önemli paya sahip olan anneme ve babama,

Ve tabii ki de hayatıma girdiğinden beri en büyük destekçim, tüm dertlerimin ortağı ve en önemli güç kaynağım, sevgili eşim Hatice Özdemir Asan'a,

Asistanlık sürem boyunca görev aldığım her binada, her odada, her laboratuvarında ve serviste büyük bir özveri ile çalışan hemşire, sağlık personeli ve tüm klinik çalışanlarımıza,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Furkan ASAN



İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET (TÜRKÇE)	VI
ÖZET(İNGİLİZCE)	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Trigeminal Sinir.....	3
2.1.1 Trigeminal sinir anatomisi.....	3
2.1.1.1 Oftalmik sinir anatomisi.....	6
2.1.1.2 Maksiler sinir anatomisi.....	6
2.1.1.3 Mandibular sinir anatomisi.....	7
2.1.1.4 Trigeminal sinirin parasempatik ve sempatik lifleri.....	7
2.1.2 Trigeminal sinir histolojisi.....	8
2.2 Trigeminal Nevralji.....	9
2.2.1 Tarihçe.....	9
2.2.2 Tanım, tanı kriterleri ve sınıflama.....	9
2.2.3 Epidemiyolojik bilgiler.....	11
2.2.4 Trigeminal nevralkji etiyolojisi.....	12
2.2.5 Trigeminal Nevralji Tedavisi.....	14
2.2.5.1 Trigeminal Nevraljinin Medikal Tedavisi.....	15
2.2.5.2 Trigeminal Nevraljinin Cerrahi Tedavisi.....	16
2.2.5.3 Trigeminal Nevraljinin Botulinum Toksini ile Tedavisi.....	17
2.3 Botulinum Toksini.....	18
2.3.1 Botulinum Toksininin Yapısı.....	18
2.3.2 Botulinum Toksininin Etki Mekanizması.....	18
2.3.3 Botulinum Toksininin Ağrı Modülasyonundaki Etkinliği.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Olgular.....	25
3.2 BTX-A tedavisinin uygulanması.....	27

3.3 İstatistiksel yöntem	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50



SİMGE VE KISALTMALAR

AAN: Amerika Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology)

BTX: Botulinum toksini

BTX-A: Botulinum toksini tip A

CGRP: Kalsitonin geni ilişkili peptid (Calcitonin gene-related peptide)

CBZ: Karbamazepin

EDSS: Genişletilmiş özürlülük durumu skoru (Extended disability status scale)

EFNS: Avrupa Nöroloji Federasyonu (European Federation of Neurological Societies)

FDA: Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)

ICHD: Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders)

IU: Uluslararası Ünite (International Unit)

KCl: Potasyum klorür

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MVD: Mikrovasküler dekompresyon

MS: Multiple Sklerozis

NK-1: Nörokinin-1

OXC: Okskarbazepin

REZ: Kök giriş bölgesi (Root entry zone)

SNAP-25: Sinaptozom ilişkili protein-25 (Synaptosomal nerve-associated protein 25)

SV2A: Sinaptik vezikül 2A proteini (Synaptic vesicle protein 2A)

TN: Trigeminal nevralsi

TN-MS: Multiple skleroz ilişkili trigeminal nevralsi

TN-P: Primer trigeminal nevralsi

TRPV1: Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı V. alt familyası, 1. üyesi (The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)

TS: Trigeminal sinir

VAMP: Vezikül ilişkili membran proteini (Vesicle associated membrane proteins)

VAS: Vizüel analog skalası

VPM: Ventral postero-medial



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Trigeminal sinir çekirdeklerinin beyin sapındaki yerleşimi

Şekil 2. a) Trigeminal sinirin ponstan ayrıldığı, REZ adını alan bölümü b) Trigeminal sinirin resimde “Vc” olarak isimlendirilen sisternal segmenti

Şekil 3. Semilunar ganglion çıkımında V1, V2 ve V3

Şekil 4. Trigeminal sinirin duysal dermatomları

Şekil 5. Sağ trigeminal nevraljide meydana gelen morfolojik değişiklikler

Şekil 6. Botulinum Toksininin Ağrı Modülasyonundaki Etkinliği

Şekil 7. TN-MS hastalarının MRG bulguları.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TN tanı kriterleri

Tablo 2. TN sınıflandırması

Tablo 3. BTX tipleri ve hedef proteinleri

Tablo 4. TN ağrı tarafının tanı gruplarına göre dağılımı

Tablo 5. TN hastalarının tarif ettikleri ağrının dermatomal dağılımı

Tablo 6. BTX-A'nın etkinliği üzerinde rolü olabilecek bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla oluşturulan lojistik regresyon analizi modelinin sonuçları



ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 11/12/2019-189568



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Furkan ASAN'ın
etik kurul kararı A-36

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 15.11.2019 tarih, 45103048-604.01.01-175703 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof.Dr.Feray Karaali SAVRUN'un danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Furkan ASAN'ın yürütücülüğünde "Trigeminal Nevralji Tedavisinde Botulinum Toksininin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında ilgi yazımız ve ekleri 03 Aralık 2019 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
Bölüm Başkanı

TÜRKÇE ÖZET

Trigeminal Nevralji Tedavisinde Botulinum Toksininin Etkinliğinin Araştırılması

Amaçlar: Trigeminal nevralsi (TN) hastaların birçoğunda farmakolojik yöntemler ile kontrol altına alınabilmektedir. Medikal tedaviye dirençli olgulara cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Son yıllarda TN tedavisinde botulinum toksini tip A'nın (BTX-A) etkinliği bildirilmektedir. Fakat farklı etiyolojik ve klinik özellikleri olan TN hastalarında BTX-A tedavisinin etkinliğini öngörecekt faktörler bilinmemektedir. Bu çalışmada farklı etiyolojiye sahip TN hastalarında BTX-A tedavisinin etkinliği ve bu etkinliği öngörecekt faktörleri araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, BTX-A uygulama merkezimizde TN tanısı ile BTX-A uygulanan 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik özellikleri, görüntüleme bulguları, uygulanan BTX-A miktarı, uygulama öncesi ve sonrasındaki ağrı şiddeti ile sıklığı bilgileri elde edildi. Ağrı şiddeti ve/veya sıklığında %50 ve üzerindeki azalma tedavi etkinliği olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %41,5'i primer TN (TN-P), %58,5'i multiple skleroz ilişkili TN (TN-MS) tanı grubundaydı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, hastalık başlangıç yaşı arasında farklılık saptanmadı. TN-P grubunda hastalık süresi TN-MS grubuna göre daha uzundu. Hastaların %54,7'si paroksizmal ağrıya ek olarak sürekli devam eden ağrı tarif etmekteydi. Hastaların %22,6'sında öncesinde cerrahi tedavi, %22,6'sında sistemik hipertansiyon öyküsü bulunmaktaydı. BTX-A uygulanan hastaların %49,1'inde tedavi etkin olarak saptandı. BTX-A etkinliğinin sistemik hipertansiyonu olan ve daha önce girişimsel tedavi uygulanan hastalarda daha az, sürekli ağrı eşlik eden ve TN-P grubunda yer alan hastalarda daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: BTX-A, santral sensitizasyonun göstergesi olarak kabul edilen sürekli ağrının eşlik ettiği TN hastalarında daha etkin bulunmuştur. Girişimsel tedavi yöntemleri nedeniyle trigeminal sinirde nöron kaybı gerçekleşmiş olan TN hastalarında daha az etkin olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Botulinum Toksin Tip-A, Multiple skleroz, Trigeminal nevralsi

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Investigation of the Effectiveness of Botulinum Toxin in Trigeminal Neuralgia Treatment

Aim: Trigeminal neuralgia (TN) can be controlled by pharmacological methods in many patients. Surgical treatment options are used in patients who are resistant to medical treatment. The effectiveness of botulinum toxin type A (BTX-A) has been reported in the treatment of TN in recent years. However, the factors predicting the effectiveness of BTX-A treatment in TN patients with different etiological and clinical features are unknown. In this study, it was aimed to investigate the effectiveness of BTX-A treatment and factors predicting this efficacy in TN patients with different etiology.

Material and Method: 53 patients who treated with BTX-A in our BTX-A application center in Cerrahpaşa Medical Faculty with the diagnosis of TN were included. The files of the patients were analyzed retrospectively and demographic and clinical features, imaging findings, amount of BTX-A administered, pain severity and frequency before and after the application were obtained. Pain severity and / or frequency reduction of 50% and above was considered as therapeutic efficacy.

Results: 41.5% of the patients were in the primary TN (TN-P) and 58.5% were in the multiple sclerosis related TN (TN-MS) diagnosis group. There was no difference between the groups in terms of gender, age, disease onset age. Disease duration was longer in the TN-P group than in the TN-MS group. 54.7% of the patients described continuous pain in addition to paroxysmal pain. 22.6% of the patients had a history of surgical treatment and 22.6% had a history of systemic hypertension. Treatment was found to be effective in 49.1% of patients who received BTX-A. It was observed that BTX-A efficacy was less in patients with systemic hypertension and who underwent interventional treatment, and more in patients in the TN-P group and patients with continuous pain ($p < 0.05$).

Conclusion: BTX-A was found to be more effective in TN patients with continuous pain, which is considered as an indicator of central sensitization. It was found to be less effective in TN patients who had neurone loss in the trigeminal nerve due to interventional treatment methods.

Key words: Botulinum Toxin Type-A, Multiple sclerosis, Trigeminal neuralgia



1.GİRİŞ

Trigeminal nevralji (TN) trigeminal sinirin (TS) bir veya birden fazla dalının duysal alanında, genellikle tek taraflı, elektrik şoku şeklinde, ani başlangıcı ve sonlanımı olan bir ağrı olarak tarif edilebilir. Ortalama başlangıç zamanı 4-6. dekad olarak bildirilmektedir. Kadınlarda ve sağ tarafta görülme oranı biraz daha fazladır (1,2).

TN etiyolojisine göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar trigeminal sinir kökünde vasküler bası sonucu morfolojik değişikliklerin geliştiği Klasik TN, herhangi bir sebep saptanamayan idiyopatik TN ve multiple skleroz (MS), tümör gibi sebeplere bağlı olarak gelişen sekonder TN'dir (3). Etiyoloji farklı olsa da trigeminal sinir kök giriş bölgesinde (REZ) meydana gelen demiyelinizasyon ve bunun sonucunda gelişen efastik deşarjlar TN hastalarında klinik tablodan sorumlu tutulmaktadır (1,4). TN etiyolojisini saptamak amacıyla kullanılabilcek en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG'dir. MRG ile trigeminal sinir köküne vasküler temas ile birlikte trigeminal sinirde yer değişikliği veya atrofi saptanması klasik TN için tanı koydurucudur (5). Sadece vasküler temasın saptanması duyarlılığı yüksek fakat asemptomatik sinirlerde de görülebilmesi nedeniyle özgülüğü düşük bir bulgudur. Bu sebeple klasik TN tanısı için tek başına yeterli görülmemektedir.

TN tedavisinde ilk basamağı medikal tedavi oluşturmaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda karbamazepin (CBZ)/okskarbazepin (OXC) ile ağrılar kontrol altına alınır. Yan etki nedeniyle bu ajanlar kullanılmadığında veya tedaviye yanıt alınamadığında baklofen, lamotrijin, gabapentin, pregabalin diğer medikal tedavi seçenekleridir (6).

Medikal tedaviye dirençli ağrıları olan veya yan etkiler nedeniyle etkin dozlarda medikal tedavinin kullanılmadığı hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir (7,8). Fakat cerrahi yöntemlerden sonra da nükslerin görülebilmesi, bazı hastaların cerrahi yöntemleri tercih etmeme eğiliminde olması bu hastalarda tedaviyi daha da karmaşık bir hale getirmektedir.

Son yıllarda TN tedavisinde botulinum toksini tip-A (BTX-A) enjeksiyonunun etkinliği ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. BTX-A enjeksiyonu, idiyopatik TN hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda

etkinliğinin gösterilmesinin ardından 2019'da yayınlanan TN tedavi kılavuzunda da yerini almıştır (9). Ciddi bir yan etkisi gözlenmeyen BTX-A enjeksiyonunun seçili hastalarda cerrahi yöntemlerden önce medikal tedaviye ek olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (10).

Nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek paralitik etki gösteren botulinum toksininin anti-nosiseptif etkinliğini nasıl gösterdiği ile ilgili şu ana kadar birçok çalışma yapılmıştır. Hayvanlarda ağrı modelleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, BTX'in periferik sinir terminallerinde nosiseptif nörotransmitter salınımını engelleyerek ve aynı zamanda santral opioidlerjik ve GABAerjik sistemleri düzenleyerek anti-nosiseptif etkinliğini gösterdiği öne sürölmektedir (11).

şu ana kadar TN'de BTX-A etkinliğini gösteren çalışmalar idiyopatik TN grubunda yapılmıştır (12–14). Farklı klinik özelliklere ve etiyolojilere sahip TN hastaları ile yapılan çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle oldukça heterojen bir grup olan TN hastalarında BTX-A yanıtını öngörmek için kullanılabilcek faktörler de bilinmemektedir.

Biz de bu çalışma ile farklı etiyolojileri olan ve kliniğimizde BTX-A uygulanan TN hastalarını inceleyerek BTX-A etkinliğini öngörmemizi sağlayabilcek olası faktörleri saptamayı amaçladık.

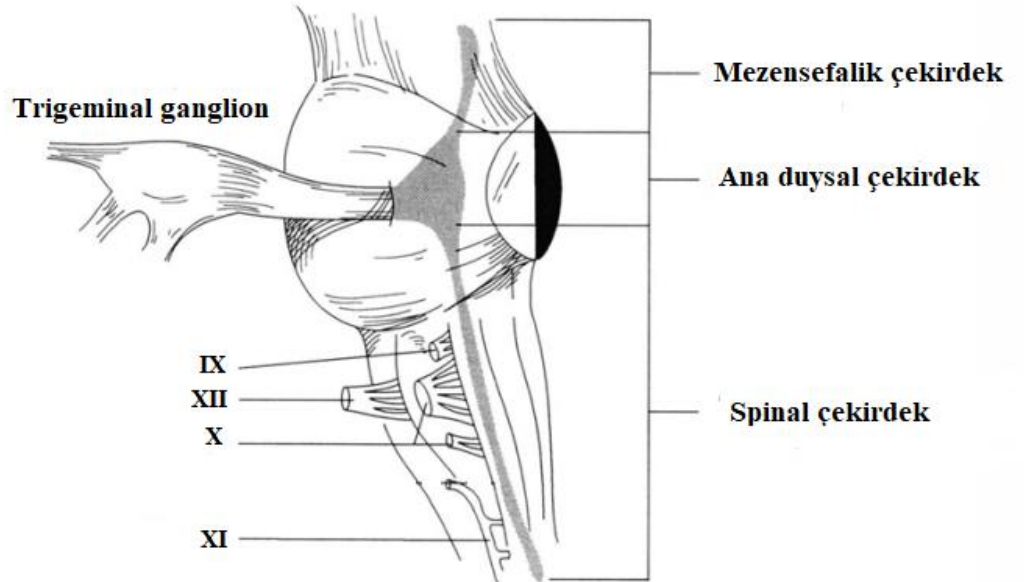
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Trigeminal Sinir

2.1.1 Trigeminal Sinir Anatomisi

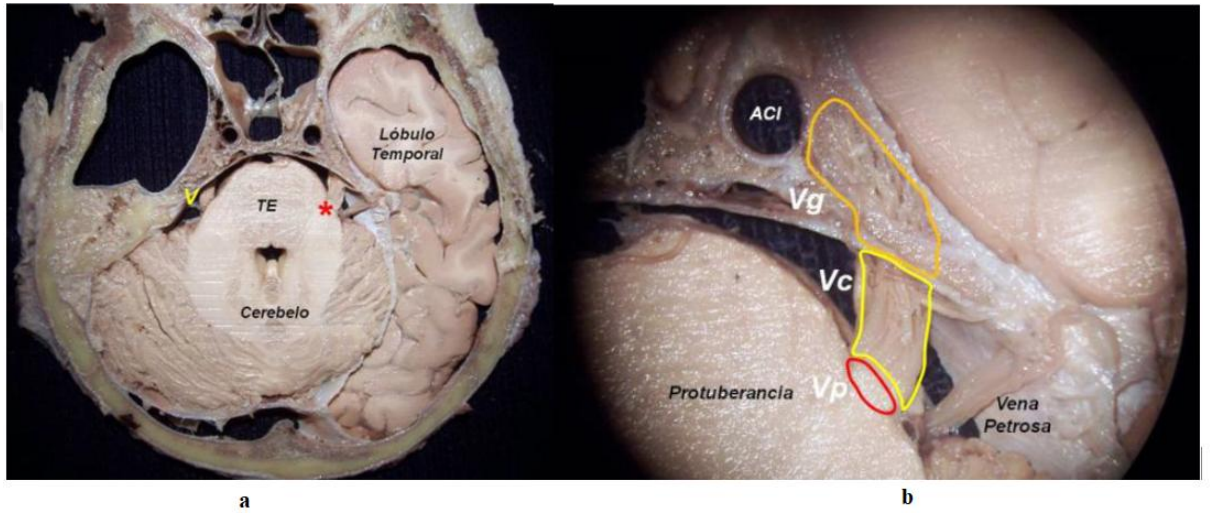
5. kranial sinir olarak da bilinen trigeminal sinir (TS) kafa çiftleri içerisinde en büyük olanıdır (15,16). Ponstan köken alan TS üçüz anlamına gelen “trigeminus” isminin de sebebi olan üç dala ayrılarak başta ve yüzde birçok yapıyı inerve eder.

Mikst bir sinir olan TS'nin beyin sapında, üçü duysal biri motor olmak üzere toplam dört çekirdeği bulunmaktadır. Ponsta yer alan ana duysal çekirdek ipsilateral yüz yarısından yüzeysel duyuyu, medulla ve üst servikal kordda yer alan spinal çekirdek ipsilateral ağrı-ısı duyusunu, mezensefalonda yer alan mezensefalik çekirdek ise ipsilateral proprioseptif duyuyu alır (Şekil 1). Ponsun superiorunda ve dorsalinde yer alan motor çekirdekten çıkan lifler ise 1. faringeal arkta köken alan çiğneme kasları, milohiyoid, digastrik kasının ön kısmı, tensor veli palatini ve tensor timpani kaslarını inerve eder.



Şekil 1. Trigeminal sinir çekirdeklerinin beyin sapındaki yerleşimi (17) [Wesley E. Shankland'ın izniyle]

Ponstan ayrılan TS'nin daha küçük ve medialde yer alan motor kökü ile birlikte daha büyük ve lateralde yer alan duysal kökü bulunmaktadır. Spinal sinirlerin sırasıyla dorsal ve ventral kökleri ile analog halinde olan TS'nin duysal ve motor köklerinin ponstan çıktığı kısım kök giriş bölgesi (REZ) adını almaktadır (Şekil 2a). Ponstan çıkan bu kökler daha sonra birleşerek trigeminal siniri oluşturur.



Şekil 2. a) Trigeminal sinirin ponstan ayrıldığı, REZ adını alan bölümü b) Trigeminal sinirin resimde “Vc” olarak isimlendirilen sisternal segmenti (18) [Nikolas Sgarbi'nin izniyle]

Trigeminal sinirin intrakranial bölümü üç parçada incelenir:

i) Sisternal parçası: Ponstan ayrıldıktan semilunar gangliona kadar olan kısım (Şekil 2b). TS bu segmentte süperior serebellar arter, süperior petröz ven gibi vasküler yapılar ile yakın komşuluk halindedir.

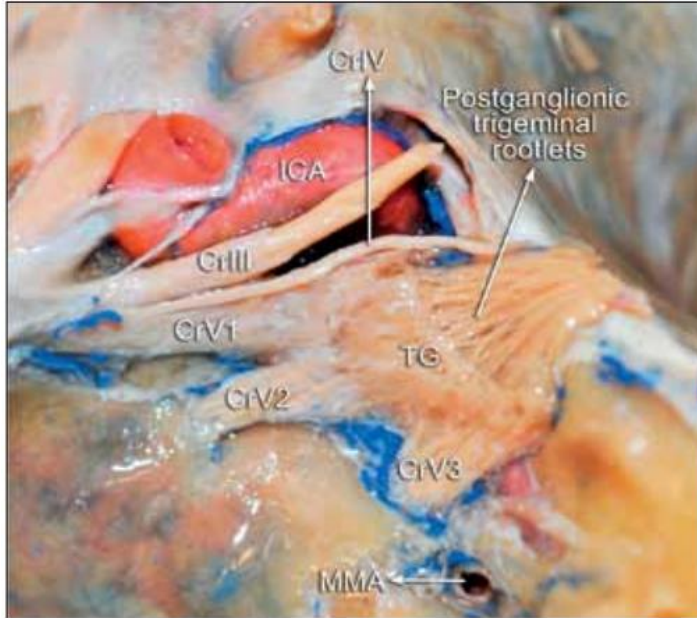
ii) Gasserian parçası: Semilunar ganglionun bulunduğu parçasıdır.

iii) Preforaminal parçası: Semilunar ganglion ile TS'nin dallarının kraniumu terk ederken kullandıkları foramen veya fissürlere girmeden önceki kısımlar arasında kalan parça.

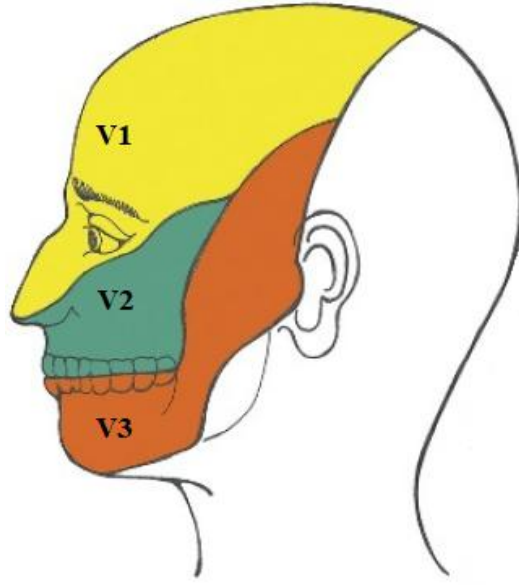
TS sisternal segmentten sonra orta kranial fossada, temporal kemiğin apeksinde yer alan yarım ay şekilli, semilunar gangliona (Gasser ganglionu) doğru ilerler. Temporal kemik apeksinde duranın meningeal katmanının katlanmasıyla

oluşan Meckel oluğunda yer alan semilunar ganglion (19,20), kranial kavitenin içerisinde yer alan tek duysal ganglion olması nedeniyle de özel bir yere sahiptir. Duysal lifler vücuttaki en büyük duysal ganglion olan semilunar gangliona girişi yaparken motor lifler bu gangliona giriş yapmadan hemen inferiorundan anteriora doğru devam eder.

Semilunar gangliondan çıkan duysal lifler oftalmik (V1), maksiler (V2) ve mandibular (V3) sinirleri oluşturmak üzere ayrışırken, gangliona giriş yapmayan motor lifler ise semilunar ganglionun hemen çıkışında mandibular sinire katılır. Oftalmik, maksiler ve mandibular sinirler yüzün ve skalpın bazı bölümlerinin duysal inervasyonunu dermatomal olarak sağlar ve bu dermatomal dağılım spinal dermatomlarda olduğu gibi üst üste çakışma göstermez (Şekil 4) (21).



Şekil 3. Semilunar ganglion çıkımında V1, V2 ve V3 (CrIII: Okülomotor sinir, CrIV: Troklear sinir; CrVI: Oftalmik sinir; CrV2: Maksiler sinir; CrV3: Mandibular sinir; ICA: İnternal karotis arter, MMA: Orta meningeal arter; TG: Trigeminal ganglion,) (22) [Mehmet Arslan'ın izniyle]



Şekil 4. Trigeminal sinirin duysal dermatomları (6) [Giorgio Cruccu'nun izniyle]

2.1.1.1 Oftalmik sinir anatomisi

Trigeminal sinirin en küçük dalı olan oftalmik sinir sadece duyu fonksiyonu olan bir sinirdir. Kavernoöz sinüsün lateral duvarında ilerlerken dura materine inerve eden meningeal bir dal verir (23). Yine kavernoöz sinüs içerisinde yakın komşuluk halinde olduğu troklear, abduzens ve okülomotor sinirlere ekstraoküler kaslardan proprioseptif duyu taşıyan lifler verir (16). Kavernoöz sinüsten çıktıktan sonra frontal, lakrimal ve nazosiliar sinirlere ayrılır. Bu üç dal da süperior oftalmik fissürden geçerek göz küresi, konjunktiva, göz yaşı bezi, üst göz kapağı, frontal ve sfenoid sinüs, nazal kavite, alın ve skalptan duysal bilgileri alır.

2.1.1.2 Maksiler sinir anatomisi

Sadece duysal fonksiyonu olan maksiler sinir kavernoöz sinüsün lateral duvarında öne doğru ilerlerken meningeal dalını verdikten sonra foramen rotundum aracılığıyla kafa tabanını terkeder ve pterigopalatin fossaya ulaşır. Pterigopalatin fossada zigomatik sinir, süperior alveolar siniri verir. Pterigopalatin fossada yer alan pterigopalatin (sfenopalatin) ganglion aracılığı ile nasal ve palatin sinirleri verdikten sonra inferior orbital sinir olarak inferior orbital fissürden geçerek orbitaya giriş yapar. İnfraorbital fissür ve sonrasında infraorbital kanal aracılığıyla orbitayı terkeder ve yüze ulaşan infraorbital sinir palpebral, nasal ve süperior labial dallarını vererek sonlanır (19,24,25). Seyri boyunca bir çok dal veren maksiler sinir bu dallar aracılığı ile nazal kavite ve nazal septum, yumuşak ve sert damak, maksiler dişler ve

alveolar periost, nazofarinks, uvula, alt göz kapağı, üst dudak, burun kanadı, temporal ve zigomatik bölgenin yüzeysel duyusunu taşır (16).

2.1.1.3 Mandibular sinir anatomisi

Semilunar gangliondan çıkan en büyük dal olan mandibular sinir gangliondan ayrılır ayrılmaz yanında seyreden trigeminal sinirin motor lifleri ile birlikte foramen ovaleden geçerek infratemporal fossaya ulaşır. İnfratemporal fossada motor lifler de mandibular sinire katılır. Böylece mandibular sinir hem duysal hem de motor fonksiyonu olan mikst fonksiyonlu bir sinir haline gelir. İnfratemporal fossaya girer girmez foramen spinozum aracılığıyla kafa tabanına tekrar dönen meningeal bir dal verir. Aynı düzeyde tensor veli palatini ve tensor timpani kaslarının motor inervasyonunu sağlayan medial pterigoid siniri verir. Ana kökten çıkan bu iki sinirin ardından mandibular sinir ön ve arka kök olarak ikiye ayrılır. Çoğunlukla motor lifler veren ön kökten masseterik sinir, derin temporal sinir, uzun bukkal sinir ve lateral pterigoid sinir çıkar. Çoğunlukla duysal lifler veren arka kökten ise aurikulotemporal sinir, lingual sinir ve inferior alveolar sinir çıkar (26).

Sonuçta mandibular sinir dilin ön 2/3'ünün, alt çenenin ve gingivanın, kulak kepçesi, dış kulak yolu, kulak zarı, yanak ve temporal bölgenin duysal inervasyonu ile birlikte pterigoid kaslar, masseter, temporal, milohiyoid, tensor veli palatini, tensor timpani kaslarının ve diğastrik kasının ön kısmının motor inervasyonunu sağlamış olur.

2.1.1.4 Trigeminal sinirin parasempatik ve sempatik lifleri

Trigeminal sinirin bazı dalları post-ganglionik parasempatik ve sempatik liflerin hedef organlara ulaşmasında görev alır.

i) Siliyer ganglion: Edinger-Westphal çekirdeğinden gelen preganglionik parasempatik lifler okülomotor sinir aracılığı ile siliyer gangliona ulaşır. Post-ganglionik parasempatik lifler ise kısa siliyer sinirler ile hedef organa gider. Siliyer gangliondan çıkış yapan postganglionik sempatik liflerin bir kısmı ise oftalmik sinirin bir dalı olan nazosiliyer sinir kökenli uzun siliyer sinirlere katılarak pupil etrafına dağılır (27).

ii) Otik ganglion: Foramen ovalenin hemen altında, küçük ve oval şekilli bir parasempatik gangliondur. Esas olarak parotis bezine duysal ve sekretuar

lifler iletir. Mandibular sinirin bazı motor lifleri de bu gangliondan geçerek tensor timpani, tensor veli palatini medial pterigoid kasların inervasyonunu sağlar (28).

iii) Submandibular ganglion: Diğer parasempatik ganglionlar gibi parasempatik liflerin sinaps yaptığı ve bunun dışında da farklı fonksiyonları olan liflerin taşındığı bir merkezdir. Oral mukoza, submandibular ve sublingual bezlere giden postganglionik parasempatik liflerin bir kısmı mandibular sinirin dalı olan lingual sinir aracılığı ile taşınır.

iv) Pterigopalatin (sfenopalatin) ganglion: Pterigopalatin ganglion, pterigopalatin fossada yer alan parasempatik bir gangliondur. Fasyal sinir, trigeminal sinir ve sempatik sistem ile çoklu bağlantıları olan kompleks bir nöral bir merkezdir. Bu merkezin duysal kökü maksiler sinirin iki adet pterigopalatin dalından oluşur. Aynı zamanda pterigopalatin gangliona gelen postsinaptik sempatik lifler de sinaps yapmadan maksiler sinire katılarak nazal kavite, damak ve nazofarinkse dağılır (29).

2.1.2 Trigeminal Sinir Histolojisi

Trigeminal sinirin afferent duysal nöronları psödo-ünipolar tiptedir. Bu nöronların hücre çekirdekleri semilunar ganglionda yer alır ve periferik uzantıları trigeminal sinirin uç dallarına doğru, santral uzantıları ise trigeminal sinirin duysal köküne doğru uzanır. Bu ilk sıra nöronlar ana duysal çekirdek ve trigeminal sinirin spinal çekirdeğinde sonlanır. Bu nöronlar dokunma, ağrı ve ısı duyusunu taşır. Çiğneme kaslarından ve ekstraoküler kaslardan proprioseptif duyu taşıyan birinci sıra nöronların hücre çekirdekleri ise semilunar ganglionda değil; trigeminal sinirin mezensefalik çekirdeğindedir. Bu nöronların periferik uzantıları mezensefalik çekirdeğe gelmek için sırasıyla mandibular sinir, trigeminal ganglion ve trigeminal siniri kullanır.

Trigeminal sinirin ana duysal ve spinal çekirdeğinde birinci sıra nöronlar ile ikinci sıra nöronlar sinaps yapar. İkinci sıra nöronların aksonları karşı tarafa geçerek ventral ve dorsal trigeminotalamik yolları oluşturur ve talamusun ventral postero-medial (VPM) çekirdeğine ulaşır. İkinci sıra nöronlar talamusta üçüncü sıra nöronlar ile sinaps yapar. Üçüncü sıra nöronların aksonları da talamokortikal yolak ile birlikte santral sulkusun posteriorunda yer alan primer duyu korteksine ulaşır.

Mezensefalik çekirdekte yer alan birinci sıra nöronların kısa bir santral uzantıları vardır. Bu uzantılar aracılığı ile mezensefalonda yer alan ikinci sıra nöronlarla ve masseterik refleksin refleks arkını oluşturmak üzere trigeminal sinirin motor çekirdeğinde yer alan nöronlar ile sinaps yaparlar. Mezensefalik çekirdekten çıkan ikinci sıra nöronlar ise karşı tarafa geçerek dorsal trigeminotalamik yolağa katılır ve VPM'ye ulaşır. VPM'den köken alan üçüncü sıra nöronlar da primer duyu korteksine uzanır (16).

2.2 Trigeminal Nevralji

2.2.1 Tarihçe

TN veya benzer bir klinik ile ilgili bilinen ilk yazılı tanımlama M.S. 2. yüzyılda yaşayan Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır. Migren ile ilgili tanımlamaları da olan Aretaeus bu durumu “yüzde spazm ve şekil bozukluğunun olması” şeklinde tanımlamıştır (30). 10. yüzyılda İbn-i Sina ağrının bu hastalıkta sadece bir semptom olduğunu vurgulamıştır (31). 11. yüzyılda ise Arap yarımadasında yaşayan Jurjani (Cürcani) yazılarında tek taraflı yüz ağrısından bahsetmiştir (32). Jurjani ilginç bir şekilde ağrının sebebi olarak bir vasküler yapının sinire yakınlığı olduğunu öne sürmüştür. Bildiğimiz anlamda TN'nin ilk tanımı ise 1773'te Fothergill tarafından yapılmıştır. Fothergill “Medical Society of London” a iletmiş 14 hastalık bir seride TN'yi; paroksizmal ve tek taraflı olması, yemek, konuşmak ve dokunmak gibi eylemlerle artış göstermesi, ani olarak ortaya çıkıp sonlanması gibi özellikleri ile ayrıntılı olarak tarif etmiştir (30).

18 ve 19. yüzyılda Pujol, Chapman ve Tiffany'nin sporadik gözlemleri klinik tabloyu tamamlamaya ve TN'yi diş ağrısı gibi görece daha sık olan yüz ağrılarından ayırt etmeye yarayacak bilgileri edinmeye yardım etmiştir. 20. yüzyılın başında Oppenheim, multiple skleroz (MS) ile TN arasındaki ilişkiyi; Patrick ise TN'nin ailevi özelliğini tanımlamıştır (33).

2.2.2 Tanım, tanı kriterleri ve sınıflama

Uluslararası baş ağrısı komitesi TN'yi; trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının duysal alanında, tek taraflı ve tekrarlayıcı, elektrik şoku şeklinde, ani başlangıçlı ve sonlanımı olan, duysal uyaranlar ile tetiklenen bir ağrı olarak tanımlamıştır. TN saptanabilen herhangi bir sebep olmadan gerçekleşebileceği gibi

başka bir hastalığın sonucu olarak da gelişebilir. Ayrıca paroksizmal ağrıya ek olarak etkilenen sinir dalının duysal alanında sürekli bir ağrı da olabileceği bildirilmektedir (3).

Uluslararası baş ağrısı komitesi TN tanı kriterlerini 2018 yılında yayınladığı Uluslararası Baş ağrısı Sınıflamasında (ICHD-3) belirtmiştir (Tablo 1).

Tablo 2. TN tanı kriterleri

A	TS'nin bir veya daha fazla dalının duysal alanında olup başka bir alana yayılmayan, tekrarlayıcı, tek taraflı ağrı atakları ile birlikte B ve C'deki kriterlerin tamamı
B	Ağrı aşağıdaki kriterlerin tümüne sahiptir 1. Ağrı atakları saniyeler ve 2 dakika arasında sürer. 2. Ağrı çok şiddetlidir. 3. Elektrik şoku gibi, saplanıcı veya kesici karakterde bir ağrıdır.
C	Ağrı etkilenen duysal alana verilen masum duysal uyaranlar ile tetiklenir.
D	Ağrı başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi bir şekilde açıklanamaz.

TN hastalarında ağrıda tetiklenme fenomeni olmasına rağmen trigeminal sinir dermatomlarında duyu kusuru yoktur. Bazı hastalarda rutin nörolojik muayenede duyu kusuru saptanması halinde etiyolojik değerlendirmenin yapılması amacıyla nöro-görüntüleme yöntemleri ile ileri tetkik önerilmektedir (3).

Daha önceki yıllarda trigeminal nevralji, ağırlıklı olarak etiyolojik faktörler baz alınarak, birçok farklı yerde sınıflandırılmıştır. Zaman içerisinde etiyolojinin daha net ortaya çıkarılması ile birlikte sınıflandırmalar da değişime uğramıştır. Bu amaçla 2018 yılında yayınlanan ICHD-3'te TN tekrar sınıflandırılmıştır. Etiyolojik faktörlere göre üç gruba ayrılmıştır. Bunlar; herhangi bir sebep saptanamayan idiyopatik trigeminal nevralji, trigeminal sinir kökünde vasküler bası sonucu morfolojik değişikliklerin geliştiği klasik trigeminal nevralji ve MS, tümör gibi sebeplere bağlı olarak gelişen sekonder trigeminal nevraljidir (Tablo 2).

Tablo 3. TN sınıflandırması

13.1.1	Trigeminal nevrалji
13.1.1.1	Klasik trigeminal nevrалji
13.1.1.1.1	Klasik trigeminal nevrалji, sadece paroksizmal
13.1.1.1.2	Klasik trigeminal nevrалji, eşlik eden sürekli ağrı ile
13.1.1.2	Sekonder trigeminal nevrалji
13.1.1.2.1	Multiple skleroza bağlı trigeminal nevrалji
13.1.1.2.2	Yer kaplayan lezyona bağlı trigeminal nevrалji
13.1.1.2.3	Diğer sebeplere bağlı trigeminal nevrалji
13.1.1.3	İdiyopatik trigeminal nevrалji
13.1.1.3.1	İdiyopatik trigeminal nevrалji, sadece paroksizmal
13.1.1.3.2	İdiyopatik trigeminal nevrалji, eşlik eden sürekli ağrı ile
13.1.2	Ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.1	Herpes zostere bağlı ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.2	Trigeminal post-herpetik nevrалji
13.1.2.3	Post-travmatik ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.4	Diğer hastalıklara bağlı ağrılı trigeminal nöropati
13.1.2.5	İdiyopatik ağrılı trigeminal nöropati

2.2.3 Epidemiyolojik bilgiler

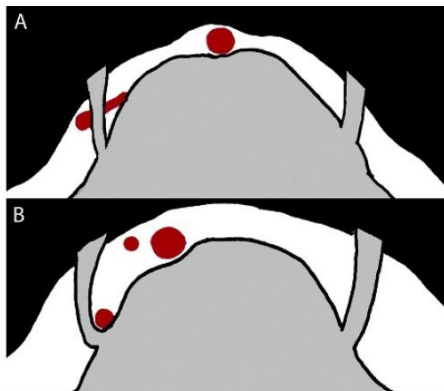
TN'nin nadir sayılabilecek bir hastalık olması sebebiyle yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen bulgularda farklılıklar mevcuttur. Yapılan birçok farklı çalışmada TN sıklığı 100.000'de 4-30 aralığında değişken olarak saptanmıştır (1,34-36). Herhangi bir coğrafi bölge veya ırksal farklılık saptanmamıştır. TN her iki cinsiyette de görülmeyle birlikte kadınlarda 3:2 oranında daha sık olduğu bildirilmiştir (1,2). Hastalarda ağrının başlangıç yaşı genel olarak 4-6. dekad aralığında değişmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı 50 olarak bildirilmiştir (1,2).

40 yaşın altında insidansı 0,2/100.000 olarak bildirilen TN'nin pediatrik yaş grubunda görülmesi daha da nadirdir (34). Öyle ki tüm TN hastalarının yaklaşık %1'i pediatrik yaş grubundadır (37). Bildirilen en küçük yaştaki klasik TN vakası; daha sonra mikrovasküler dekompresyon cerrahisi sırasında belirgin venöz kompresyon saptanacak olan 13 aylık bir çocuktur (38).

TN'de sağ tarafın tutulumu sola göre daha sık bildirilmekle birlikte iki taraflı etkilenim çok nadirdir ve bu olgularda da ağrı farklı zaman dilimlerinde farklı taraflarda ortaya çıkmıştır (2,3). TN en sık V2 ve V3 dallarının duysal alanlarındadır ve izole V1 alanında ağrının olması oldukça nadirdir (2). Ağrının V2 ve V3 alanlarında daha fazla olmasının trigeminal sinirin kökündeki somatotropik yerleşim ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Mikrovasküler dekompresyon cerrahisi sırasında yapılan bir gözlem sonucunda ağrının V2 ve V3'te daha çok olduğu hastalarda vaskler basınının TS'nin sperio-lateral kısmında daha sık olduğu bildirilmiştir (39).

2.2.4 Trigeminal nevroalji etiyolojisi

Trigeminal nevroaljiye sebep olan patolojiyi ortaya çıkarmak için en çok kullanılan görüntüleme yöntemi beyin sapını ve kafa tabanında seyreden kranial sinirlerin patolojilerini gstermekteki yüksek duyarlılığı nedeniyle MRG olmuştur. Trigeminal sinir köküne vaskler bası TN hastalarının büyük bir çoğunluğunda etiyolojiyi oluşturur. MRG TS kökünde nöro-vaskler teması gösterebilir fakat asemptomatik insanlarda da bu temasın olabileceğinin gösterilmesi nedeniyle sadece bu bulgunun tanı kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir. Öyle ki semptomatik sinirlerde nöro-vaskler temas oranı %89 olarak saptanmışken asemptomatik sinirlerde bu oran %36 olarak saptanmıştır (5). Bu nedenle MRG'de nöro-vaskler temasın saptanması duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük olan bir bulgudur. Ancak MRG'de nöro-vaskler temasa ek olarak trigeminal sinir kökünde atrofi ve yer değişikliğinin saptanması özgüllüğü %97'ye kadar yükseltmektedir (5,40). İleri MRG teknikleri ile TS kökündeki bu değişiklikler artık saptanabilmektedir. Semptomatik sinir kökündeki bu değişiklikler dekompresyon cerrahisinin başarısında da yüksek pozitif kestirim değerine sahiptir (10).



şekil 5: Sağ trigeminal nevroaljide meydana gelen morfolojik değişiklikler. Sağ trigeminal sinirde kendisini çaprazlayan arter tarafından meydana gelen trigeminal sinir atrofi (A) ve aşağı doğru kıvrılan süperior serebellar arter sebebiyle laterale doğru yer değiştiren trigeminal sinir kökü (B) (6) [Giorgio Cruccu'nun izniyle]

TN hastasında vasküler bası dışında sebep saptanması halinde tanı sekonder trigeminal nevralji adını almaktadır. Tipik ağrı atakları olan hastaların yaklaşık %15'inde MS veya serebello-pontin köşe tümörleri saptanmaktadır. TN'ye sebep olan tümörler çoğunlukla menenjiom, epidermoid kist, akustik nörinom ve kolesteatom gibi iyi huylu tümörlerdir. Bu tümörler tarafından yapılan bölgesel bası fokal bir demiyelinizasyona sebep olarak paroksizmal efastik deşarjlara sebep olabilmekteyken, infiltratif natürdeki tümörler aksonal dejenerasyona neden olmaktadır. Malign tümörlerin bu farklı patolojik davranışları nedeniyle hastalarda trigeminal nevraljiden daha çok hipoestezi ve sürekli ağrı gelişir. TN hastalarının %8'inde iyi huylu tümörler saptanırken serebellopontin köşe tümörlerinin de yaklaşık %20'sinde TN gelişmektedir (41,42).

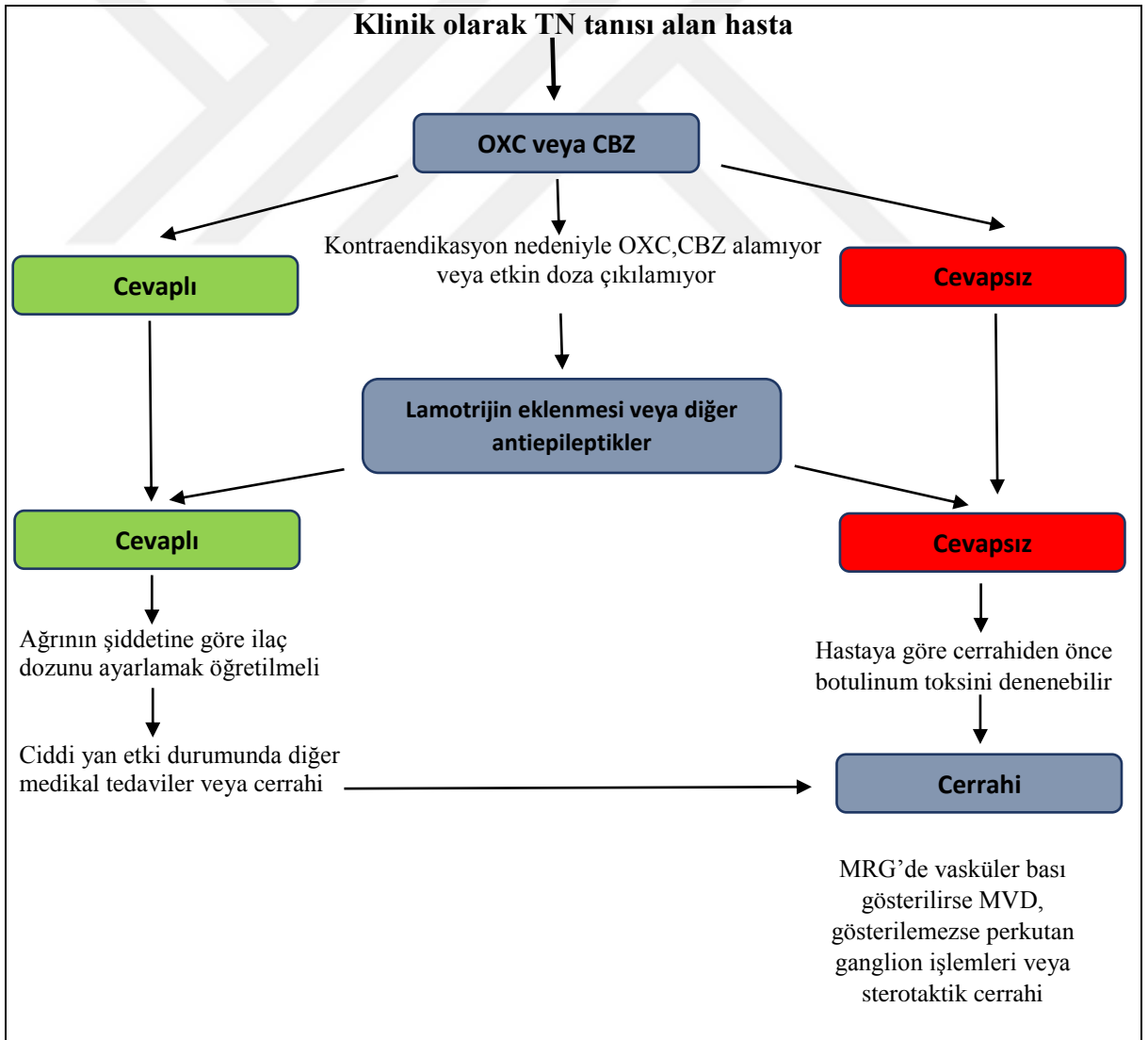
MS hastaları TN açısından sağlıklı popülasyona göre 20 kat artmış risk altındadır (34). Diğer taraftan MS hastalarında TN prevalansı %2-5 aralığındadır (34,43,44). MS hastalarında TN sebebinin trigeminal sinirin intrapontin kısmında gelişen demiyelinizasyon lezyon olduğu belirtilmiştir. MS hastalarında TN başlangıç yaşının klasik trigeminal nevraljilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (45). MS hastalarında, TN ile birlikte genellikle diğer klinik bulgular da bulunmaktadır fakat bazı hastalarda TN hayatları boyunca tek klinik bulgu olarak kalmaktadır (46). TN gelişen MS hastalarında farmakolojik tedaviden daha az fayda ve daha fazla yan etki görülmesi nedeniyle bu hastalarda mikrovasküler dekompresyon veya diğer cerrahi tedavi seçenekleri er ya da geç gündeme gelmektedir. Fakat bu hastalarda herhangi bir cerrahi tedavi ile elde edilen fayda klasik trigeminal nevraljiye göre daha kısa süreli olmaktadır (6).

Daha küçük bir hasta grubunda ise trigeminal nevralji trigeminal nöropatiye sekonder olarak gelişmektedir. Bunlar genellikle post-travmatik, iyatrojenik, post-enfeksiyöz, bağ doku hastalıkları gibi sebeplerdir. Yüz travması, nöroşirurjik veya maksillofasyal girişimler trigeminal sinirin dallarında hasara sebep olabilir. Trigeminal nöropatide esas semptom duyu kaybı olmasına rağmen bazı hastalar paroksizmal ağrı ile başvurabilmektedir. Bu hastalarda ağrı süresi genellikle klasik TN'ye göre daha uzundur ve hastaların bir çoğunda sürekli devam eden ağrı mevcuttur (47). Bağ doku hastalıklarına bağlı olarak gelişen ağrılı trigeminal nöropati genellikle bilateraldir fakat bazen asimetric ve TN'ye benzer paroksizmal ağrılar ile başlayabilir. Hatta bazen TN'ye benzer paroksizmal bir ağrı altta yatan bağ

doku hastalığının ilk bulgusu olabilir. Bu hastalarda zaman içerisinde bilateral duyu kaybı ve sürekli ağrı gelişir. MRG bu hastalarda normal olabilir fakat elektrofizyolojik olarak trigeminal refleksler gecikmiştir veya alınamaz (48).

2.2.5 Trigeminal Nevralji Tedavisi

TN tedavisinde yer alan yöntemler medikal ajanlar, cerrahi tedaviler ve botulinum toksini olarak üç gruba ayrılabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak TN hastalarında (Klasik, Sekonder ve İdiyopatik) tedavide ilk seçenek medikal tedavi olmalıdır. Medikal tedaviye direnç gösteren veya ilaç yan etkileri nedeniyle medikal tedavinin etkin dozda kullanılmadığı hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri önerilmektedir (7,8,49). TN'de botulinum toksini tedavisinin yeri tartışılmakla birlikte cerrahi yöntemlerden önce uygun hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir (6).



2.2.5.1 Trigeminal Nevraljinin Medikal Tedavisi

Medikal tedavide ilk olarak kullanılması önerilen ajanlar sodyum kanal blokörü olan karbamazepin (CBZ) veya okskarbazepindir (OXC). CBZ için önerilen doz 200-1200 mg/gün iken OXC için 600-1800 mg/gündür. CBZ ve OXC'nin tedavideki etkinliği yüksek düzeyde olmasına rağmen özellikle doz arttıkça sıklığı da artan yan etkiler hastalarda kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. 200 TN hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ilaca direnç gelişmesi nedeniyle ağrının zaman içerisinde kötüleştiği hasta oranı çok düşük saptanmıştır (7).

CBZ'de OXC'ye göre daha sık olarak görülmekle birlikte her iki ajanda da görülen yan etkiler somnolans, konfüzyon, dengesizlik, kan elemanlarının düzeyinde azalma, alerjik reaksiyonlardır. Bu ajanlardan herhangi birinde alerjik dermatit gelişmesi halinde bu reaksiyonun kross-reaktif olması nedeniyle diğer ajana geçilememektedir. OXC'de CBZ'ye göre daha sık olan yan etki ise hiponatremidir.

OXC, yan etki profili açısından CBZ'den daha güvenli olması nedeniyle ilk kullanılması önerilen ajandır. OXC'nin yan etki olmadan 1200-1500 mg/güne çıkılmasına rağmen yeteri kadar ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda diğer medikal tedavi seçeneklerinin etkin olma ihtimali belirgin azalmaktadır (6). Yan etkiler nedeniyle etkin dozlara çıkılamayan veya kardiyak ileti blokları, ciddi aritmiler nedeniyle bu tedavilerin kullanılmadığı hastalarda alternatif medikal ajanların kullanılması önerilmektedir. Bu medikal ajanlar lamotrijin, baklofen, pimozid ve gabapentinoidlerdir.

TN üzerinde yapılan bir çalışmada baklofenin ağrı ataklarının sıklığını azalttığı gösterilmiştir (50). Pimozid küçük bir çalışmada CBZ'den daha etkin olarak saptanmasına rağmen sonrasında tekrar çalışılmamıştır (51). Lamotrijinin CBZ ile birlikte kullanılabileceği fakat dermatit riskinin yüksek olması nedeniyle yavaş titrasyonu önerilmektedir (52). Gabapentinoidler (pregabalin, gabapentin) ile ilgili kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte izole paroksizmal TN'den çok, sürekli ağrının eşlik ettiği TN'lerde daha etkili olabileceği belirtilmektedir (6).

2.2.5.2 Trigeminal Nevraljinin Cerrahi Tedavisi

Trigeminal nevralsinin tedavisinde yer alan cerrahi yöntemler dörde ayrılabilir: ganglion distaline yönelik işlemler, gangliona yönelik tedaviler, trigeminal sinir köküne yönelik sterotaktik radyocerrahi, posterior fossa mikrovasküler dekompresyonu (MVD).

İlk grupta yer alan cerrahi metotların hepsi trigeminal sinirin kraniumu terkettikten sonraki kısımlarına yapılan nörektomi, alkol injeksiyonu veya radyofrekans uygulaması gibi işlemlerdir. Bu yöntemlerden hiçbiri yeteri kadar çalışma ile desteklenmemiştir (41,53).

İkinci grupta yer alan yöntemler floroskopi eşliğinde infratemporal fossadan foramen ovaleye uzanarak kafa tabanından gasser ganglionuna ulaşmayı gerektirir. Gasser ganglionuna ulaştıktan sonra gangliona radyofrekans ile termokoagulasyon, yüksek konsantrasyonda gliserol enjeksiyonu veya balon ile mekanik kompresyon uygulanabilir. Radyofrekans termokoagulasyon çoğunlukla ince ağrı liflerine hasar verirken, gliserol enjeksiyonu ve balon kompresyonu çoğunlukla büyük miyelinli liflere hasar verir. Hastaların büyük çoğunluğunda işlem sonrasında ağrı aniden ve tamamen kaybolmaktadır. Fakat hastaların yaklaşık yarısında 5. yılda ağrı tekrar başlamaktadır (54). Radyofrekans termokoagulasyon, korneal ince lif kaybına yol açıp keratite sebep olacağından dolayı oftalmik sinir alanına yapılamamaktadır. Gliserol enjeksiyonu ve balon kompresyon ince liflere zarar vermediğinden dolayı böyle bir riski bulunmamaktadır. Gasser ganglionuna yapılan perkütan işlemlerde en önemli risk foramen ovaleden geçen maksiler arterin ve Meckel oluğunda duranın hasarlanmasıdır. Bunlara ek olarak trigeminal sinir alanında duyu kayıpları kaçınılmaz olarak bu işlemlerin tümünde olur. Bu duyu kaybı gliserol enjeksiyonu ve balon kompresyonunda daha hafif ve geçici olmakla birlikte radyofrekans termokoagulasyonda daha ağır ve uzun süreli olabilmektedir (6).

Sterotaktik radyocerrahi (gama bıçak) cerrahi yöntemler içerisinde en yeni olan dolayısıyla en az hasta birikimi olan yöntemdir. Tüm sterotaktik cerrahilerdeki gibi burada da esas sorun radyasyon ışınlarını sorumlu bölgeye yani kök giriş bölgesine tam olarak hedef alabilmektir. Sterotaktik radyocerrahi ile ilgili yapılan bir çalışmada radyasyonun hedef alanını kök giriş bölgesinden daha distale uzatmanın

etkinlikte bir farklılık yaratmadığı aksine yüzde parestezi gelişme riskini arttırdığı göstermiştir (55). Bu nedenle sadece kök giriş bölgesinin hedef alınması işlem sonrasındaki yan etki riskinin azaltılmasında önem arz etmektedir. Diğer cerrahi işlemlerden farklı olarak sterotaktik cerrahiden sonra ağrının azalması için yaklaşık 6-8 hafta gerekmektedir. Hastaların işlem sonrasında ağrısızlık oranı 1. yılda %69 iken 3. yılda bu oran %50'ye düşmektedir (49). Ciddi parestezi veya duyu kayıpları ise %6-13 sıklığında olmaktadır. Ağrının işlemden sonra sıkça tekrarlaması nedeniyle tekrarlanan bir uygulama ile başarı oranının artırılacağı bildirilmektedir (56). Fakat bu tekrarlamaya artmış toksisiteyi beraberinde getirmiş ve hastaların yaklaşık yarısında kalıcı fasyal hipoestezi gelişmiştir (56).

Mikrovasküler dekompresyon cerrahisi (MVD) genel anestezi ve kranyotomi gerektiren, trigeminal sinirin ve kendisine bası yapan vasküler yapının veya yapıların vizüalize edilmesi sonrasında aralarına implant yerleştirilmesi yoluyla nöro-vasküler basının ortadan kaldırıldığı bir işlemdir. Cerrahi sonrasındaki birinci yılda hastaların %80'i, beşinci yılda ise %73'ü ağrısız olarak hayatında devam etmektedir (49). Operasyonun mortalitesi yaklaşık %0,2'dir. Hastaların %4'ünde beyin omirilik sıvısı kaçağı, enfarkt veya hematoma gibi majör komplikasyonlar gelişmektedir. Aseptik menenjit %11 sıklığında görülür ve en sık komplikasyondur. Hastaların %7'sinde yüzde his kaybı gelişmektedir. Uzun dönemde en ciddi komplikasyon ise ipsilateral işitme kaybıdır (6).

2.2.5.3 Trigeminal Nevraljinin Botulinum Toksini ile Tedavisi

TN medikal tedavi ile çoğu zaman kontrol altına alınabilmektedir. Fakat yan etkiler nedeniyle medikal tedavinin kullanılmadığı ve zaman zaman çözümü TN'den daha da zor olan komplikasyonları nedeniyle cerrahi işlemleri kabul etmeyen hastalarda TN tedavisi komplike bir hali almaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda daha etkili ve güvenli bir tedavi ihtiyacı gün geçtikçe artmaktadır.

Botulinum toksini tip A (BTX-A) *Clostridium Botulinum* bakterisinden elde edilen bir nörotoksindir. Nöromusküler bileşkede presinaptik nöronda asetilkolin salınımını bloke ederek nöromusküler kavşak blokajına ve bunun sonucunda da kas relaksasyonuna neden olur. Geçici kas paralizisi oluşturmak amacıyla birçok farklı endikasyonda kullanımı olan BTX-A son yıllarda ağrı tedavisinde yer almaya başlamıştır. Nitekim kronik migren hastalarında etkinliği yapılan plasebo kontrollü

randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş ve bu endikasyonda kullanımı için ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onay almıştır (57,58).

2002 yılında hemifasyal spazm ile birlikte TN tanısı olan bir hastaya yapılan BTX-A enjeksiyonu sonrasında ağrılarında azalma olduğunun bildirilmesinin ardından (59) BTX-A tedavisinin TN'de etkinliği ile ilgili birçok çalışma yayınlanmaya başlamıştır. Fakat yayınlanan çalışmalarda hasta sayılarının az olması, yüksek düzeyde yanlılık, hata payı içermesi nedeniyle kanıt düzeyi yükselmemiş ve 2008'de yayınlanan AAN/EFNS'nin TN tedavi kılavuzlarında yerini almamıştır. 2012-2014 yılları arasında ise yayınlanan dört adet plasebo kontrollü, randomize çalışma ise TN'de BTX-A'nın etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (12–14,60). 2019 yılında yayınlanan son tedavi kılavuzunda BTX-A seçili hastalarda medikal tedaviye ek olarak kullanılabilir şeklinde yerini almıştır (9).

2.3 Botulinum Toksini

2.3.1 Botulinum Toksininin Yapısı

Gram pozitif bir anaerop olan *Clostridium Botulinum* tarafından üretilen botulinum toksini insan vücudu için en güçlü olan toksinlerden biridir. Farklı suşlar tarafından üretilen yedi alt tipi (BTX-A, B, C, D, E, F, G) bulunmaktadır. Bunlardan beş tanesi (BTX-A, B, E, F, G) insan sinir sistemi için toksik iken BTX-C,D insan sinir sistemi üzerinde etkisizdir (61).

BTX-A 100 kd boyutundaki ağır zincir (H) ve 50 kd boyutundaki hafif (L) zincirin ısıya duyarlı disülfid bağları ve nonkovalent kuvvetler aracılığıyla bir araya gelmesi sonucunda oluşur. Isı, hafif ve ağır zincirlerin birbirinden ayrılmasına sebep olduğundan toksini etkisiz hale getirmektedir (62).

2.3.2 Botulinum Toksininin Etki Mekanizması

BTX'in bütün serotipleri periferik sinir sisteminde, nöromusküler bileşkede presinaptik terminalden asetilkolin salınımını inhibe ederek etkinliğini gösterir. BTX sadece çok yüksek dozlarda otonomik kolinerjik ganglionlarda da etki gösterebilir, bu nedenle terapötik dozlarda otonom yan etkilerin görülmesi beklenmez (63).

i. *Nöromusküler İletimin Fizyolojisi*

Kolinerjik nörotransmisyon asetilkolinin sentezi, depolanması, salınımı, bağlanması, yıkımı ve ger dönüşümü olmak üzere altı adımı içerir. Kolin ilk olarak ekstraselüler sıvıdan kolinerjik nöron sitoplazmasına taşıyıcı bir sistem aracılığıyla taşınır. Kolin enzimatik bir yolla Asetil CoA ile etkileşerek asetilkolini oluşturur. Daha sonra asetilkolin granüller içerisinde depolanacağı veziküllere taşınır. Aksiyon potansiyeli sinir sonuna ulaştığı zaman voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılarak intraselüler kalsiyum düzeyini arttırır. Artmış kalsiyum düzeyi asetilkolin içeren sinaptik veziküllerin kompleks protein yapıların yer aldığı mekanizmalar aracılığıyla, hücre membranına yanaşarak hücre membranı ile birleşmesini ve sonuç olarak asetilkolinin sinaptik aralığa boşaltılmasını sağlar. Asetilkolin daha sonra sinaptik aralıkta diffüzyon ile yol alarak kas liflerinde yer alan post sinaptik nikotink reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma ikincil mesajcı sistemleri aktive ederek kas kasılmasına yol açar. Asetilkolin ise asetilkolinesteraz yardımı ile hızlıca kolin ve asetata yıkılır. Kolin daha sonra hücre içine kendi taşıyıcısı vasıtasıyla alınır.

ii. *Botulinum toksininin moleküler hareketleri*

Bağlanma: BTX ilk olarak hücre membranına bağlanmak zorundadır. Bunun için hücre membranında yer alan protein ve gangliozid yapıdaki iki ayrı reseptöre de bağlanmalıdır. Gangliozid yapıdaki reseptörler farklı BTX tiplerine göre değişkenlik gösteren GT1b, GD1a, GD1b'dir. Protein yapıda olanlardan biri sinaptik veziküllerin geri dönüşümünde rol alan sinaptotagmin bir diğeri de sinaptotagminin sinapslarda ekspresyonunu düzenleyen sinaptik vezikül 2 (SV2)'dir (64). Botulinum toksini nöron membranında yer alan bu reseptörlere ağır zincirinin (Hc) karboksi terminali aracılığı ile bağlanır (62).

Hücre içine alınma: İkinci aşama botulinum toksininin reseptör aracılı endositozudur. Bu süreç kalsiyumdan bağımsız iken sinir uyarımına kısmen bağımlıdır. Endositoz ile hücre içine alınan BTX endozom içerisinde hafif ve ağır zincirine ayrılır. Hafif zincir endozomdan çıkarak hedef proteinine yönelmek üzere nöron sitoplazmasına geçer (62).

Nöromusküler blokaj: Üçüncü aşama nöromusküler blokajdır. Presinaptik nöron sitoplazması içerisinde asetilkolin veziküllerinin hücre membranına bağlanması ve salınımı için gerekli olan birçok protein izoformlarından oluşan bir

platform mevcuttur. Bu protein izoformları vezikül ilişkili membran proteini (VAMP, diğer adıyla sinaptobrevin), sinaptozom ilişkili protein (SNAP-25) ve sintaksindir. Her botulinum toksininin aslında bir proteaz olan hafif zinciri, bu proteinlerden birine (Tablo 3) aminoterminali ile bağlanarak hedefini proteolize uğratar (62).

Tablo 4. BTX tipleri ve hedef proteinleri

BTX Tipi	A	B	C	D	E	F	G
Hedef SNARE Protein	SNAP-25	VAMP	Sintaksin	VAMP	SNAP-25	VAMP	VAMP

2.3.3 Botulinum Toksininin Ağrı Modülasyonundaki Etkinliği

BTX'in antinositif etkinliği ilk olarak kas üzerindeki etkinliğine bağlanmış olsa da sonrasında kas kasılmasına bağlı olmayan ağrılı durumların da BTX enjeksiyonu ile düzelmesi nedeniyle BTX'in duysal lifler üzerinde olası etkinliği gündeme gelmeye başlamıştır. Bu süreçte BTX'in anti-nositif etkinliği ile ilgili farklı birçok çalışma sonucunda yeni teoriler oluşturulmuştur.

- i. ***BTX-A'nın periferik sinir terminallerinde nosiseptif nörotransmitter salınımını engellemesi:*** BTX-A'nın nöromusküler bileşkedeki etkinliğine benzer şekilde duysal sinir sonlanım noktalarında duysal nörotransmitterlerin de salınımını inhibe ettiği öne sürülmüştür. Duysal nöron kültürlerinde yapılan çalışmalarda BTX-A'nın KCl ile tetiklenen kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesi salınımını bloke ettiği gösterilmiştir (65,66). Yine yapılan hayvan deneylerinde uygulanan BTX-A enjeksiyonunun dokuda glutamat ve P maddesi düzeyinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır (67). BTX-A'nın periferik nosiseptif nörotransmitter salınımını engellediği gösterilmiş olsa da anti-nositif etkinliğinin buna bağlı olduğunu gösteren net bir veri bulunmamaktadır.
- ii. ***BTX-A'nın duysal ganglion üzerindeki etkisi:*** Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hasara uğratılan periferik sinirlerin duysal ganglionlarında BTX-A enjeksiyonu sonrasında nosisepsiyon ile ilişkili olan TRPV1 ekspresyonunu azaldığı gösterilmiştir (68). TRPV1'in yüzey ekspresyonunun

azalmasına rağmen mRNA düzeyinin azalmadığı saptanmış ve sadece translokasyonunun engellendiği gösterilmiştir (69,70). Temporomandibular eklemden ağrı oluşturulduktan sonra kranial durada CGRP ve yıkılmış SNAP-25 düzeyini ölçen bir hayvan çalışmasında trigeminal sinirin inervasyon alanına BTX-A uygulanan grupta CGRP düzeyinin daha az olduğu ve yine bu grupta kranial durada SNAP-25 düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca trigeminal ganglionun aksonal transportu engelleyen kolşisin eklenince kranial durada yıkılmış SNAP-25 proteinlerinin olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda, orofasyal bölge ve kranial dura aynı sinirler ile beslenmediğinden dolayı, BTX-A'nın farklı nöronlar arasında trans-sinaptik olarak geçiş yaptığını göstermektedir (71). Bu mekanizma migren tedavisinde endike olan BTX-A uygulamasının etkinliğine de olası bir açıklama getirmektedir. Yine bir diğer çalışmada sıçan trigeminal ganglionuna yapılan BTX-A enjeksiyonunun formalin ile tetiklenen yüz ağrısını azalttığı ve BTX-A'nın bu etkinliğinin ganglionun aksonal transportu yoluyla ulaşarak gösterdiği öne sürülmektedir. Nitekim kolşisin ile anti-nosiseptif etkinliğinin engellenmesi bunu desteklemektedir (11).

iii. ***BTX-A'nın santral sinir sistemi üzerindeki etkileri:*** BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliği unilateral doku hasarının uzun süreli ağrı hipersensitivitesine yol açtığı birçok ağrı modelinde araştırılmıştır. Bu modellerde ağrının gelişiminin, kontralateral tarafa geçişinin ve kronikleşmesinin kompleks spinal ve supraspinal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği kabul edilmiştir (11). Unilateral olarak uygulanan BTX-A enjeksiyonunun anti-nosiseptif etkinliği; infraorbital sinirde bası ile oluşturulan trigeminal nöropatide (73), temporomandibular eklemden oluşturulan ağrı (71), sistemik paksitaksel ile oluşturulan polinöropatide

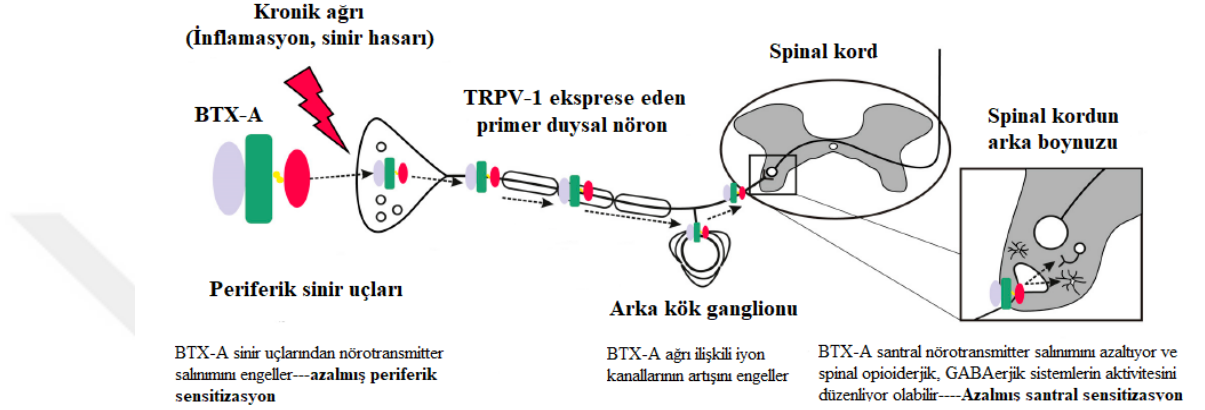
(74) bilateral olarak gözlenmiştir. Bu gözlemler BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinin periferik değil santral mekanizmalar aracılığıyla olduğunu göstermektedir.

BTX-A spinal kanala enjekte edildiğinde ise anti-nosiseptif etkinliğinin lokal subkutan kullanıma göre daha düşük dozlarda ve daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmıştır. Fakat supraspinal (örneğin sisterna magna) olarak enjekte edilen BTX-A ile anti-nosiseptif etkinlik elde edilememiştir. Aksonal transport blokörü olan kolşisin ile iki taraflı anti-nosiseptif etkinliğinin ortadan kalkması ise BTX-A'nın etkinliğinin aksonal transport yoluyla olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak bu gözlemler BTX-A'nın santral etkinliğinin ağrı ile ilgili olan seviyenin spinal kord segmentinde olduğunu göstermektedir (75). Yine benzer şekilde fasyal olarak enjekte edilen BTX-A sonrasında yıkım ürünü olan SNAP-25 spinal trigeminal çekirdeğin sadece ağrı ile ilişkili olan alanında saptanmıştır (75,76).

a. TRPV-1 reseptör ekspresyonu olan santral afferentler üzerindeki etkinliği: BTX-A ağrı duyusundan başka herhangi bir duysal modaliteyi etkilememektedir. Bu seçiciliğin olası açıklamalarından biri BTX-A'nın sadece belirli duysal nöron grubuna girişidir. BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinin, TRPV1 reseptörlerini içeren afferentlerin yüksek doz kapsaisin ile destrükte edildikten sonra oluşmadığı görülmüştür. Buna ek olarak trigeminal spinal çekirdekte SNAP-25 yıkımı da trigeminal sinirin kapsaisin ile denervasyonu sonrasında engellenmiştir (77). Bu bulgular BTX-A'nın enzimatik etkinliğinin TRPV1 eksprese eden nöronların santral afferentlerinde olduğunu göstermektedir. Bu seçiciliğin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bu nöronlar BTX-A'nın akseptör aracılı hücre içine girişine daha duyarlı olabilir. Buna ek olarak nöropatik veya ağrılı durumlarda daha fazla SV2A proteini eksprese eden duysal nöronlar, BTX-A'nın hücre içine girişini daha kolay hale getiriyor olabilir (11). Bu bağlamda duysal nöronların gerekliliği göz önüne alındığında duysal fonksiyonları daha çok korunan hastaların BTX-A ile ağrı tedavisi daha başarılı oluyor gibi görünmektedir (78). Kapsaisin ilişkili reseptörleri (TRPV1, NK1 reseptörü ve P maddesi) genetik olarak silinmiş hayvanlarda yapılan deneylerde BTX-A nöropatik ve inflamatuvar ağrıyı azaltmakta başarısız olmuştur (79).

- b. *Endojen opioid ve GABA transmisyonu üzerindeki indirekt santral etkinliği:* Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde GABA ve opioid nörotransmisyonunun artışıının BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinde rol oynuyor olabileceği saptanmıştır (80,81). Opioid reseptör antagonisti naltrekson veya GABA-A reseptör antagonisti bikükülinin intraperitoneal veya intratekal uygulaması ile de BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinde azalma gözlenmiştir (75). BTX-A'nın trigeminal bölgedeki anti-nosiseptif etkinliği de santral endojen opioid sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir (82). Diğer bir çalışmada ise BTX-A'nın morfin ile birlikte uygulanması, morfinin analjezik etkinliğinin artışıını sağlamakla birlikte tekrarlayan morfin uygulamalarında gelişen toleransı da azaltmıştır (83,84).
- c. *Asendan ağrı yolakları üzerindeki etkisi:* Daha önce de belirtildiği gibi BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğini sağladığı esas bölge, toksinin enjekte edildiği alan ile ilişkili olan segmental spinal arka boynuz veya beyin sapında yer alan duysal bölgelerdir. Hayvanlarda trigeminal bölgeye enjekte edilen BTX-A sonrasında spinal trigeminal çekirdekte SNAP-25 yıkım ürünleri saptanmış fakat incelenen diğer duysal alanlarda (talamus, hipotalamus, duysal korteks) saptanmamıştır (77). Yüksek doz BTX-A uygulaması sonrasında ise kontralateral kortikal duysal ve motor alanlarda SNAP-25 yıkım ürünleri saptanmıştır (85).

Özet olarak BTX-A periferik sinir terminallerinden ağrı ilişkili nörotransmitterlerin salınımını engelleyerek periferik sensitizasyonu azaltırken, spinal kordun arka boynuzunda da santral nörotransmitter salınımını engelleyerek ve spinal opioiderjik ve GABAerjik sistemleri düzenleyerek santral sensitizasyonu da azaltıyor gibi görünmektedir (Şekil 6).



Şekil 6: Botulinum Toksininin Ağrı Modülasyonundaki Etkinliği (11) [Ivica Matak'ın izniyle]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Botulinum toksini uygulama merkezine “Trigeminal Nevralji” ön tanısı ile yönlendirilen ve Ocak 2011-Kasım 2019 tarihleri arasında botulinum toksini uygulanması açısından değerlendirilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

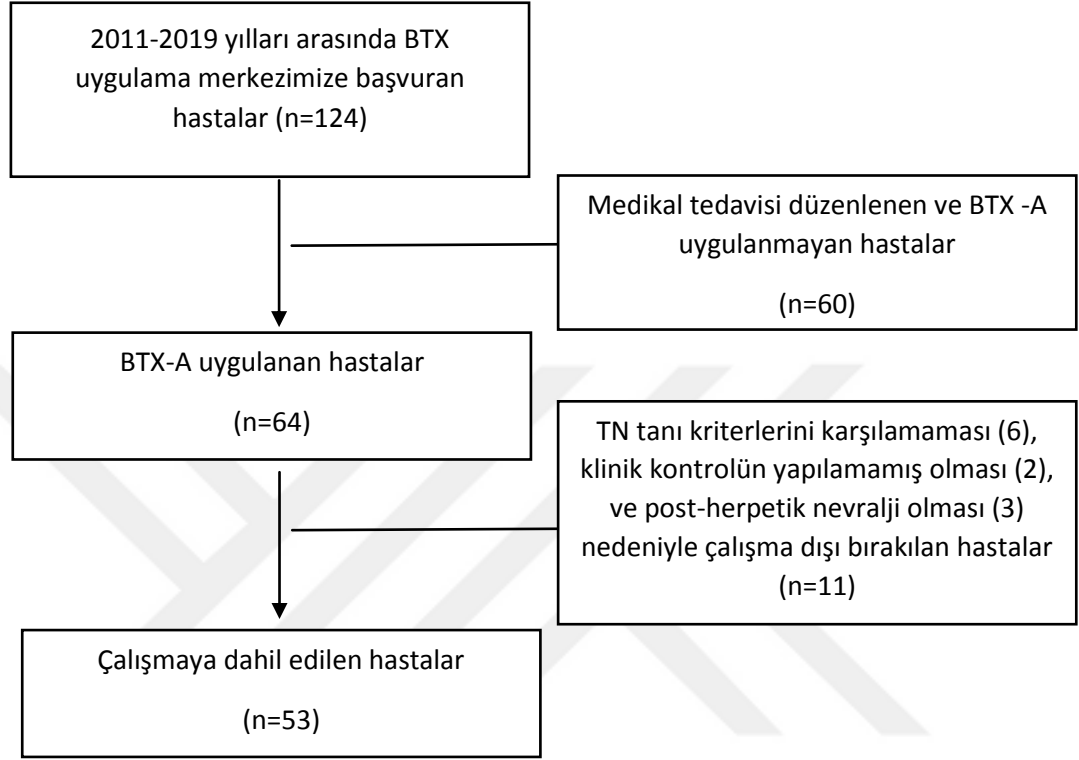
Çalışmaya alınma kriterleri:

- ICHD-3’e göre Trigeminal Nevralji tanı kriterlerini doldurmak
- 18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Botulinum toksini tedavisi sonrasında klinik kontrolün sağlanamamış olması

Bahsedilen zaman aralığında kliniğimize toplam 124 hasta başvurmuş ve bu hastaların 64 tanesine BTX-A uygulaması yapılmıştır. 60 hastanın yapılan değerlendirme sonucunda medikal tedavisinin yeteri kadar düzenlenmediğine karar verilerek medikal tedavisi düzenlenmiş ve bu nedenle BTX-A uygulanmamıştır. Altı hasta TN tanı kriterlerini tam olarak karşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Post-herpetik nevralsi tanısı olan 3 hasta ise grup boyutunun küçük olması nedeniyle ve daha homojen hasta gruplarının oluşturulması hedeflendiğinden dolayı çalışmaya alınmamıştır. Tedavinin ardından klinik kontrolü yapılamaması nedeniyle 2 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 53 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.



Hastaların dosyalarından demografik bilgileri, medikal özgeçmiş bilgileri, TN ile ilişkili klinik özellikleri (etiyojisi, başlangıç zamanı, tarafı, alanı, eşlik eden sürekli ağrının olup olmadığı, kaç yıldır olduğu, daha önce TN için uygulanan tedaviler), tedavi öncesinde ve tedaviden 2 hafta sonra yapılan kontrolünde ağrıların sıklığı ve şiddeti, uygulanan BTX-A miktarı, kaç kere BTX-A uygulaması yapıldığı, MS'e bağlı TN tanısı olan hastaların MS ile ilişkili klinik özellikleri (MS tanısını ne zaman aldığı, tedavi sırasındaki EDSS skorları) elde edilmiştir.

Hastalar primer TN (TN-P) ve MS ilişkili TN (TN-MS) olmak üzere iki tanı grubuna ayrılmıştır. Herhangi bir sekonder sebebin bulunmadığı, Kranial MRG'leri normal veya nöro-vasküler komşuluk dışında patoloji içermeyen hastalar TN-P grubuna alınmıştır. ICHD-3'e göre görüntüleme yöntemleriyle vasküler basıya bağlı olarak trigeminal sinir kökünde atrofi veya yer değişikliğinin gösterilmesi klasik TN için tanı koydurucudur. Sekonder etiyojilerin ve trigeminal sinir kökünde morfolojik değişikliklerin saptanmadığı hastalar ise idiyopatik TN tanısını almaktadır (3). Çalışmamızda primer TN grubunda yer alan hastaların daha önce çekilen Kranial

MRG'leri benzer standartlarda çekilmemişti. Çekilen MRG'lerin bazıları nöro-vasküler ilişkiyi ve trigeminal sinir kökündeki olası morfolojik değişiklikleri ayrıntılı olarak değerlendirebileceğimiz serileri içermemekteydi. Bu nedenle bu gruptaki hastaların MRG'leri nöro-vasküler ilişkinin boyutu açısından (trigeminal sinir kökünde atrofi, yer değişikliği) ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Sekonder etiyojilerin saptanmadığı hastaların yer aldığı bu gruba çalışmamızda primer TN adı verilmiştir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroimmunoloji biriminde MS tanısı ile takip edilen ve MS ilişkili TN tanısıyla BTX uygulama merkezimize yönlendirilen hastalar TN-MS grubuna alınmıştır. MS ilişkili TN hastalarının daha önce çekilmiş olan Kranial MRG'leri, trigeminal sinirin beyin sapından çıktığı ve REZ'i içerisine alan seviyede, TN'den sorumlu olabilecek T2 hiperintens lezyonunun varlığı açısından incelenmiştir.

TN-MS grubunda yer alan MS hastalarının tümü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroimmunoloji biriminde MS tanısı ile takip edilmekteydi. Bu hastaların dosyaları MS açısından da incelenmiş ve 2017 McDonald kriterlerini dolduran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki ağrı şiddetinin skorlandırılmasında vizuel analog skalası (VAS) kullanılmıştır. Tedavi öncesindeki ağrı sıklığı günde defalarca, sadece provokasyon ile tetiklenen ağrılar ve haftada yedi kereden az olan ağrılar olarak üç şekilde sınıflandırılmıştır. Tedavi etkinliği ağrı şiddetinde ve/veya sıklığında %50'den fazla azalma olarak belirlenmiştir. Tedavinin etkin olduğu hastalar sadece şiddetin azaldığı, sadece sıklığın azaldığı, hem şiddetin hem de sıklığın azaldığı şeklinde üç gruba ayrılmıştır.

3.2 BTX-A tedavisinin uygulanması

Tedavi için soğuk zinciri bozulmadan temin edilen, 100 IU OnabotulinumtoksinA içeren flakonlar 2 cc serum fizyolojik ile sulandırılmıştır. Enjeksiyonun yapılması için 1 cc hacimli 26G enjektör (insülin enjektörü) kullanılmıştır. BTX-A uygulamalarının tümü aynı klinisyen (F.S) tarafından, aynı fiziksel şartlar altında yapılmıştır.

Ayrıntılı klinik değerlendirme sonucunda BTX-A tedavisine karar verilen ve ilacı temin edilen hastalar tedavi ünitesine alınmıştır. Tedavi ünitesinde supin pozisyonda yatırılan hastanın ağrıyı hissettiği traseyi eliyle çizerek göstermesi istenmiştir. Çizdiği trase üzerinde ağrıyı en yoğun olarak tarif ettiği bölgeden

başlanarak birer cm aralıklar ile her seferinde 2,5 IU içeren subkutan enjeksiyonlar yapılmıştır. Bu şekilde hastanın ağrı tarif ettiği alanın tümüne OnabotulinmtoksinA uygulanmıştır. Ağrının ağız içerisinde, diş eti etrafında tarif edilmesi durumunda bu bölgeye aynı teknikle submukozal olarak BTX-A enjeksiyonu yapılmıştır.

Subkutan olarak uygulanan BTX-A'nın difüzyon yoluyla kaslara ulaşım hafif düzeyde kas güçsüzlüğü oluşturma riski düşünülerek, uygulanan BTX-A'nın 1/3 kadarı asimetri gelişmemesi amacıyla asemptomatik tarafta da benzer noktalara uygulanmıştır. Submukozal enjeksiyonlar asimetri gelişmesine sebep olacak kas güçsüzlüğüne sebep olmayacağından dolayı, kontralateral enjeksiyonların miktarının hesaplanmasında dikkate alınmamıştır.

3.3 İstatistiksel yöntem

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalığın varlığı, TN başlangıç yaşı, TN süresi, TN tarafı ve alanı, kullandığı ilaç sayısı, BTX-A enjeksiyonu öncesinde girişimsel tedavi uygulanıp uygulanmadığı, BTX-A uygulanma nedeni, tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti, tedavi öncesi ağrı sıklığı, kullanılan BTX-A miktarı, kaç kere BTX-A uygulandığı verileri derlenerek veri analizi yapıldı.

Tüm hasta grubu TN etiyolojisine göre ikiye ayrıldı. Bu gruplar daha önce de belirtildiği gibi TN-P ve TN-MS olarak isimlendirildi. Yukarıda belirtilen veriler tüm hasta grubunda incelendi. Sayısal değerler belirtilirken ortalama±SS veya ortalama±SS (minimum-maksimum) kullanıldı. Kategorik değerler ise “% (n)” şeklinde belirtildi. Ayrıca tanı gruplarına göre karşılaştırmalar yapıldı ve her bir tanı grubunda ayrı ayrı belirtildi. Bu karşılaştırmalar yapılırken sayısal değerler için Kruskal-Wallis testi, post-hoc analizler için ise dağılım homojen olduğunda bağımsız gruplar için t-testi, veriler normal dağılıma uymadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerler için Ki-kare testi kullanıldı.

Tüm grupta ve tanı gruplarına göre enjeksiyon öncesi ve sonrası ağrı şiddeti karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma için bağılı gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı.

Tüm grup, BTX-A enjeksiyonu sonrasında yanıt olup olmamasına göre ikiye ayrıldı. Tedavi etkinliği VAS skorunda ve/veya ağrı sıklığında %50'den fazla azalma olarak belirlendi. Tedavinin etkin olduğu ve olmadığı gruplar arasında yukarıda sözü geçen veriler karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar yapılırken sayısal değerler için Mann-Whitney U testi, kategorik değerler için Ki-kare testi kullanıldı.

Tedavi etkinliği üzerine rol oynayabilecek bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu modele sistemik hastalık varlığı,

TN tarafı (sağ, sol), TN grubu, sürekli ağrının varlığı, daha önce girişimsel işlemin yapılmış olması ve TN süresi (<1 yıl ve ≥1yıl) girildi. TN'den sorumlu olabilecek Kranial MRG lezyonu parametresi veri sayısının azlığı (n=19) nedeniyle lojistik regresyon analizine eklenememiştir.

Analizler “SPSS IBM Statistics version 20.0” (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

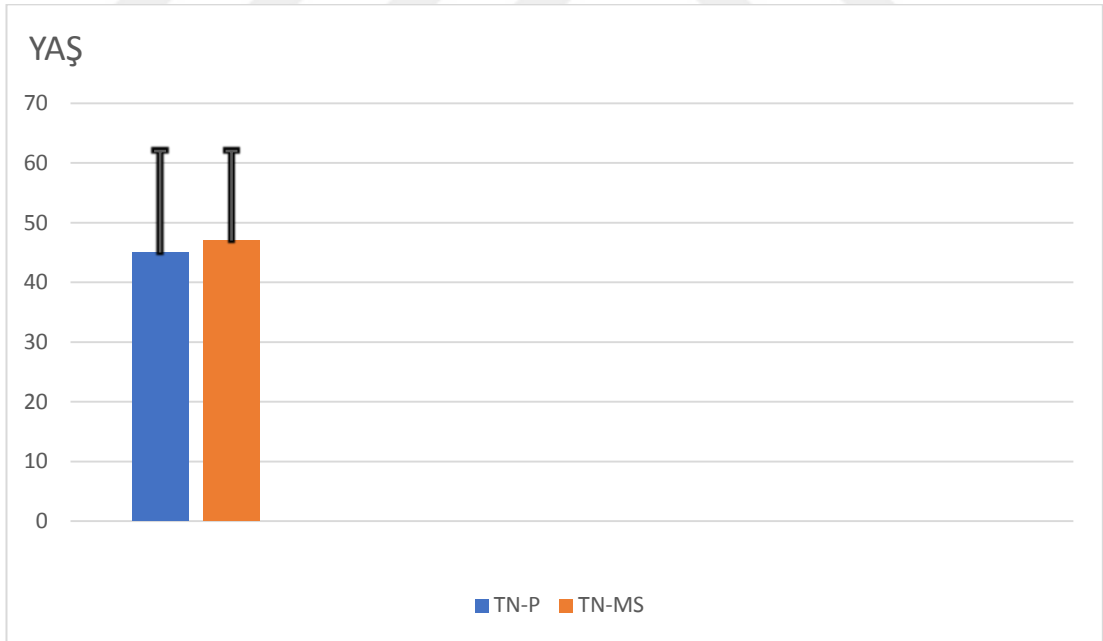
$p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Gerekli durumlarda tip 1 hata riskini azaltmak için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.



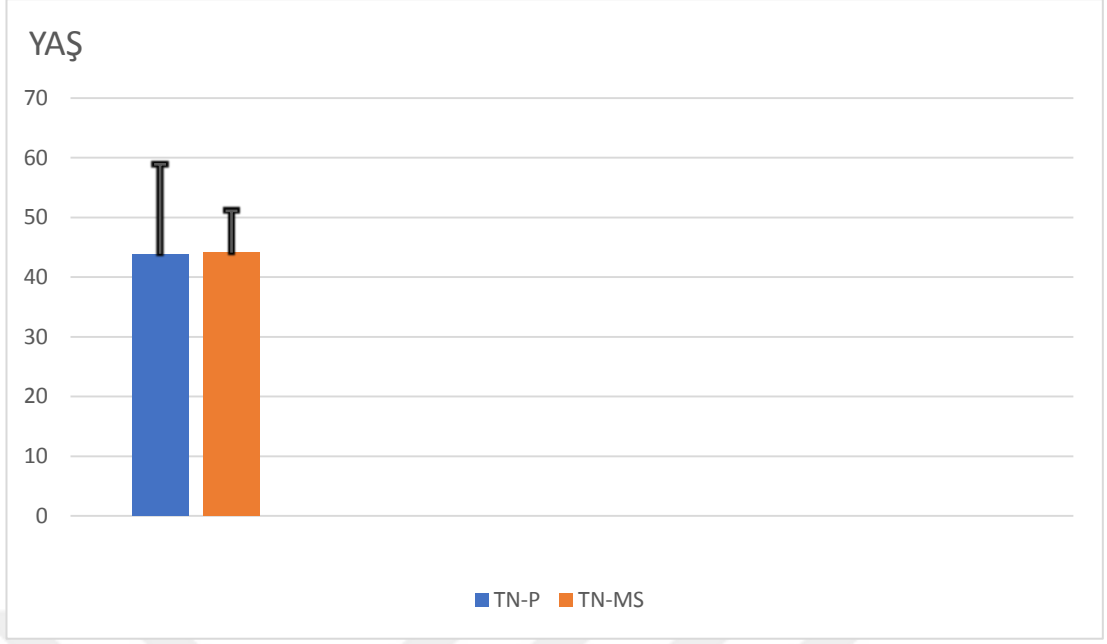
4. BULGULAR

Hastaların %49,1'i (n=26) kadın, %50,9'u (n=27) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $50,2 \pm 10,6$ yıl olarak saptandı. Hastaların TN başlangıç yaşı ortalama $44,1 \pm 11,7$ yıl, hastalık süresi ortalama $6,1 \pm 6,8$ (min:0,5; max:35) yıldır.

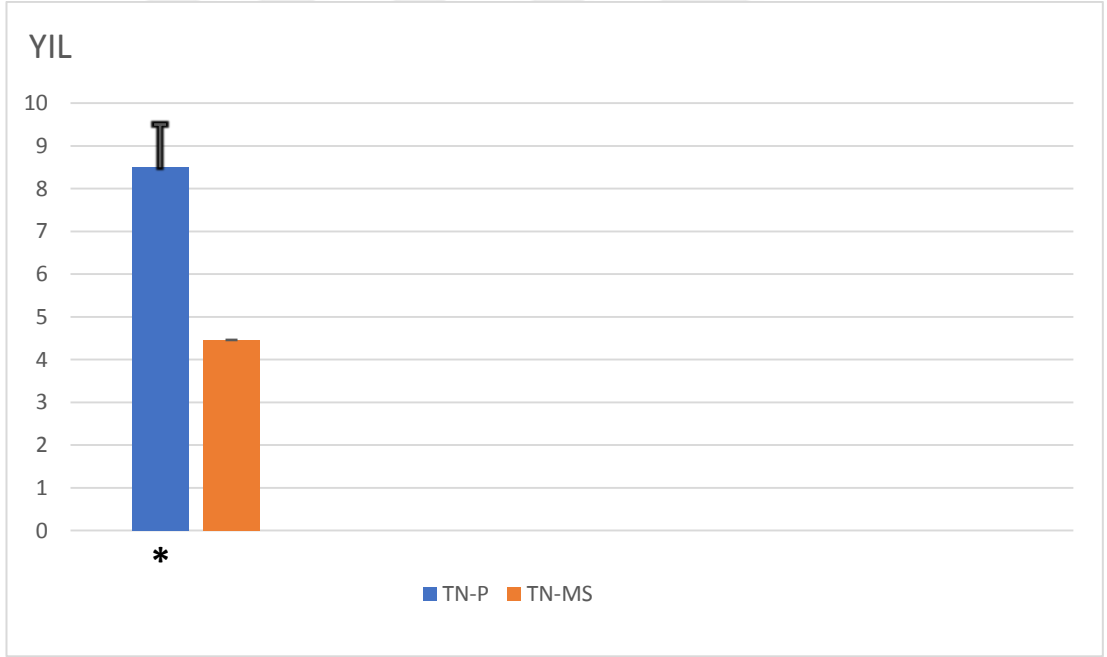
TN hastalarının %41,5'i (n=22) TN-P, %58,5'i (n=31) TN-MS tanı grubunda yer aldı. Hastaların %22,6'sında (n=12) ise hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Tanı grupları arasında hastaların cinsiyetinin (p=0,908), yaşının (p=0,286), TN başlangıç yaşının (p=0,892), sistemik hastalık (hipertansiyon) varlığının (p=0,179) dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik 1a-b). TN-P grubunun ortalama $8,5 \pm 8,9$ (min:1; max:25) yıllık, TN-MS grubunun ise ortalama $4,5 \pm 4,2$ (min:0,5; maks:16) yıllık TN öyküsü bulunmaktaydı. TN-P grubunun TN süresi TN-MS grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,040) (Grafik 1c).



Grafik 1a. Hasta yaşlarının tanı gruplarındaki ortalama değerleri



Grafik 1b. Hastaların TN başlangıç yaşlarının tanı gruplarındaki ortalama değerleri



Grafik 1c. Hastaların TN sürelerinin tanı gruplarındaki ortalama değerleri (* p=0,040)

TN hastalarının %62,3'ünde (n=33) ağrı sağ tarafta iken, %37,7'sinde (n=20) sol taraftaydı. TN-P grubunda ağrının sağ tarafı olma oranı (%77,3), TN-MS grubuna göre (%51,6) daha yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeydeydi (p=0,058). TN tarafının gruplar içerisindeki ayrıntılı dağılımı

tabloda belirtilmiştir (Tablo 4). İki taraflı TN olan hasta bulunmamaktaydı. Hastaların %24,5'i (n=13) sadece maksiler sinir alanında, %26,4'i (n=14) sadece mandibular sinir alanında, %49,1'i (n=26) birden çok duysal alanda ağrı tarif etmekteydi. İzole oftalmik sinir alanında ağrı tarif eden hasta bulunmamaktaydı. Hastaların tarif ettikleri ağrıların duysal dağılım alanları tabloda ayrıntılı olarak belirtilmiştir (Tablo 5).

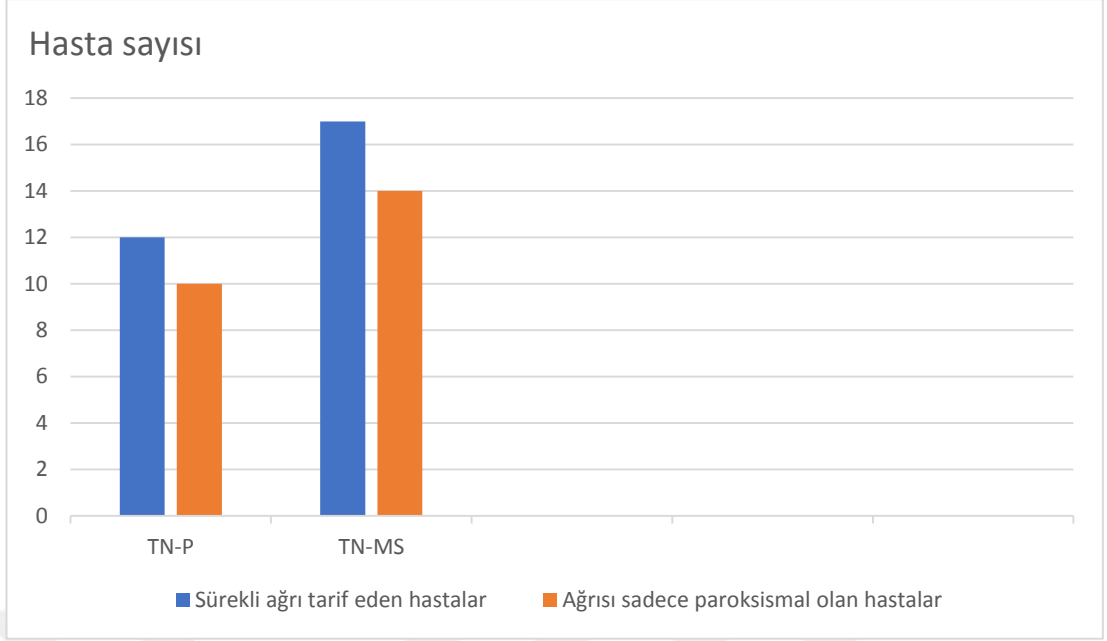
Tablo 4. TN ağrı tarafının tanı gruplarına göre dağılımı

	Sağ	Sol
TN-P, % (n)	%77,3 (17)	%22,7 (5)
TN-MS, % (n)	%51,6 (16)	%48,4 (15)

Tablo 5. TN hastalarının tarif ettikleri ağrının dermatomal dağılımı (V1: Oftalmik sinir, V2: Maksiler sinir, V3: Mandibular sinir)

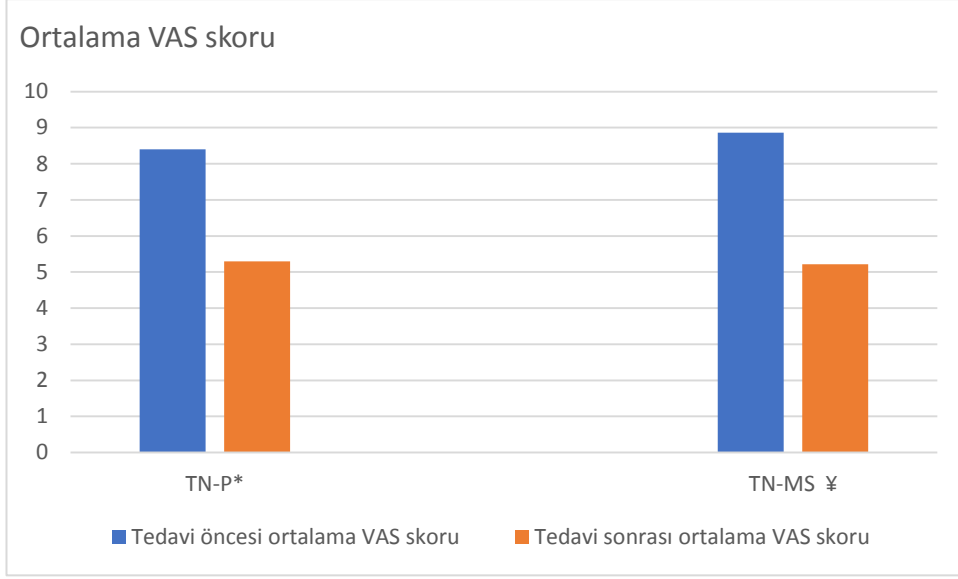
Ağrı alanı	Hasta sayısı	Ağrı alanı	Hasta sayısı
V1, % (n)	0	V3, % (n)	%26,4 (14)
V2, % (n)	%24,5 (13)	V2+V3, % (n)	%32,1 (17)
V1+V2, % (n)	%11,4 (6)	V1+V2+V3, % (n)	%5,6 (3)

Hastaların %54,7'si (n=29) paroksizmal ağrıya ek olarak sürekli devam eden ağrı tarif etmekteydi. %45,3'ü (n=24) sadece paroksizmal ağrı tarif etmekteydi. Sürekli ağrı tarif eden hastaların tanı grupları arasındaki dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,783) (Grafik 2).



Grafik 2. Tanı gruplarına göre hastaların ağrı şeklinin dağılımı (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir)

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi ortalama VAS skoru $8,6 \pm 0,9$; tedavi sonrası ortalama VAS skoru ise $5,2 \pm 3,5$ (min:0; maks:10) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi hastaların ortalama VAS skoru TN-P grubunda $8,4 \pm 0,6$; TN-MS grubunda $8,9 \pm 1$ olarak saptandı. Tedavi öncesindeki ağrı şiddeti TN-MS grubunda daha yüksek orandaydı ($p=0,025$). Tedavi sonrası ortalama VAS skoru TN-P grubunda $5,3 \pm 3,2$ (min:0; maks:9); TN-MS grubunda $5,2 \pm 3,7$ (min:0; maks:10) olarak saptandı. TN-P ve TN-MS grubunda, VAS skoru ortalamasının tedavi sonrasındaki düşüşü istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,001$) (Grafik 3).



Grafik 3. Tanı gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasındaki VAS skoru ortalamaları (* $p=0,003$; ¥ $p=0,001$)

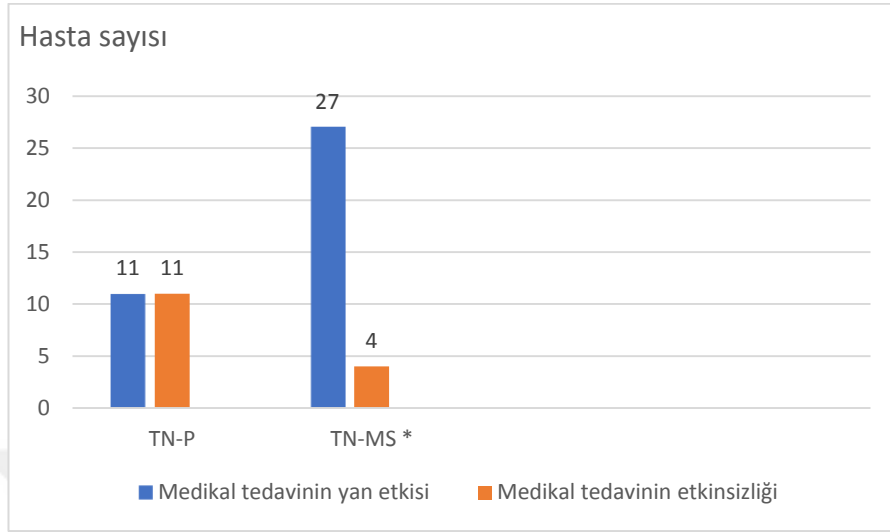
Hastaların %75,5'inde (n=40) ağrı, her gün defalarca olmakta, %18,9'unda (n=10) sadece provokatif hareketler ile ortaya çıkmakta (konuşmak, yemek yemek, dokunmak) ve %5,7'sinde (n=3) haftada yediden az sıklığında olmaktadır. Ağrı sıklığının, tanı grupları arasındaki dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,362$).

Hastaların %22,6'sında (n=12), TN tedavisi amacıyla daha önce trigeminal gangliona radyofrekans termokoagülasyon (n=8), trigeminal gangliona fenol/gliserin enjeksiyonu (n=2), mikrovasküler dekompresyon cerrahisi (n=1), sterotaktik radyofrekans uygulaması (n=1) gibi farklı girişimsel tedavi metotları uygulanmıştı. Trigeminal sinire veya gangliona yönelik tedavi uygulanmış hastaların gruplar arasındaki dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,452$). BTX-A uygulanan hastaların %7,5'u (n=4) uygulama sırasında TN tedavisi amacıyla tek ilaç kullanmaktayken, %92,5'u (n=49) birden fazla ilaç kullanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen 31 TN-MS hastasının tedavi sırasındaki ortalama EDSS skorları $4,5 \pm 2,5$ (min:1; maks:7,5) olarak hesaplandı. Bu hastaların ortalama MS süresi $11,3 \pm 8,0$ (min:1; maks:25) yıldır.

Hastaların %71,7'ine (n=38) kullanılan medikal tedavinin yan etkileri nedeniyle BTX-A uygulaması yapılmışken, %28,3'üne (n=15) ise kullanılan medikal tedavinin etkisizliği nedeniyle BTX-A uygulandı. TN-MS tanı grubunda yer alan

hastalarda, medikal tedavinin yan etkisi nedeniyle BTX-A uygulama sıklığı diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,003$) (Grafik 4).



Grafik 4. TN hastalarında BTX-A uygulama sebebi (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir; * $p=0,003$)

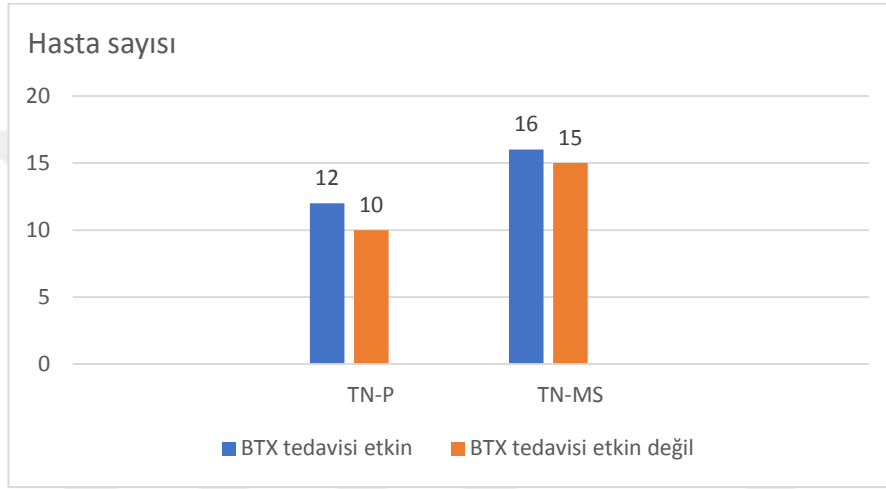
BTX-A uygulanan hastaların %49,1'inde ($n=26$) tedavi etkin olarak saptandı. Bu hastaların %96'sı ($n=26$) hem ağrı sıklığında hem de ağrı şiddetinde %50'den fazla azalma tarif etti; hastaların %4'ü ($n=1$) ise sadece ağrı şiddetinde azalma tarif edip, ağrı sıklığında değişiklik tarif etmedi.

Hastalarda semptomatik tarafa uygulanan BTX-A miktarı ortalama $46,3 \pm 16,1$ (min:20; maks:80) IU iken asemptomatik tarafa asimetri gelişmemesi amacıyla uygulanan da eklendiğinde toplam uygulanan BTX-A miktarı ortalama $65,2 \pm 21,3$ (min:25; maks:100) IU olarak hesaplanmıştır. Tanı grupları arasında semptomatik tarafa uygulanan ve toplam uygulanan BTX-A miktarı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,506$; $p=0,546$). Tedavinin etkin olduğu ve etkin olmadığı gruplar arasında, semptomatik tarafa uygulanan ve toplam uygulanan BTX-A miktarı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,145$; $p=0,534$).

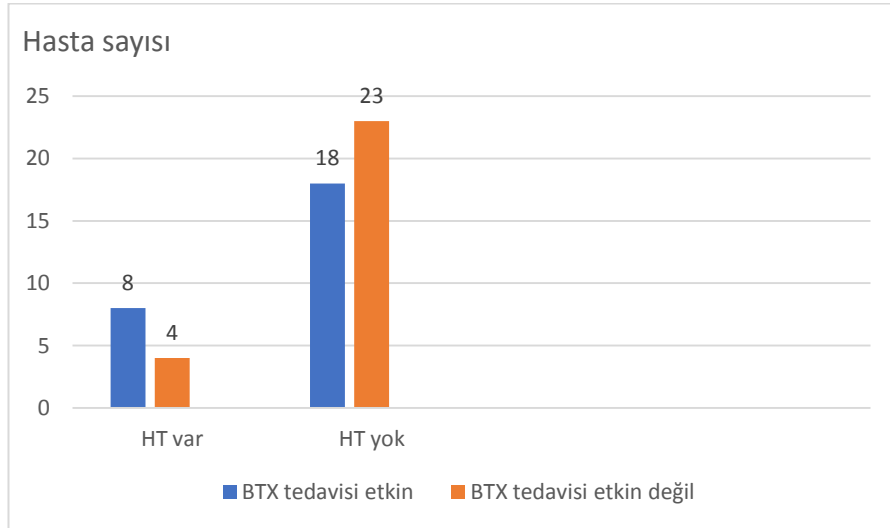
18 hastaya iki veya daha fazla uygulama yapılmış olup ikinci uygulamanın ortalama $10,1 \pm 10,8$ (min:3; maks:48) ay sonra yapıldığı belirlenmiştir. Bu 18 hastanın beşinde ilk uygulama etkin olmamasına rağmen, olası teknik nedenlere bağlı tedavi etkisizliğinin dışlanması amacıyla ikinci uygulama tekrar yapılmıştır. Diğer 13 hasta ise ilk uygulamadan fayda görmüş, bu nedenle ağrının tekrar başlaması ile birlikte uygulama yeniden yapılmıştır. İlk uygulamadan fayda gören hastalara ikinci

dozlarının ortalama $7,1 \pm 4,3$ (min:3, maks:16) ay sonra yapıldığı saptanmıştır. İlk uygulamadan fayda gören bu 13 hastaya ortalama dört kere (en az:2, en fazla:12) tekrar BTX-A enjeksiyonu yapılmıştır. Bu hastalarda, tekrarlayan dozların yapılma aralığının ortalaması $6,4 \pm 2,5$ ay olarak saptanmıştır. BTX-A tedavisinden fayda gören diğer 13 hastanın takibi yapılamadığından klinik tablosu bilinmemektedir.

Tanı grupları arasında BTX-A tedavisine yanıt oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,659$) (Grafik 5). Hipertansiyon varlığı ($p=0,165$) veya cinsiyet ($p=0,217$) ile tedavi etkinliği arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Grafik 6).



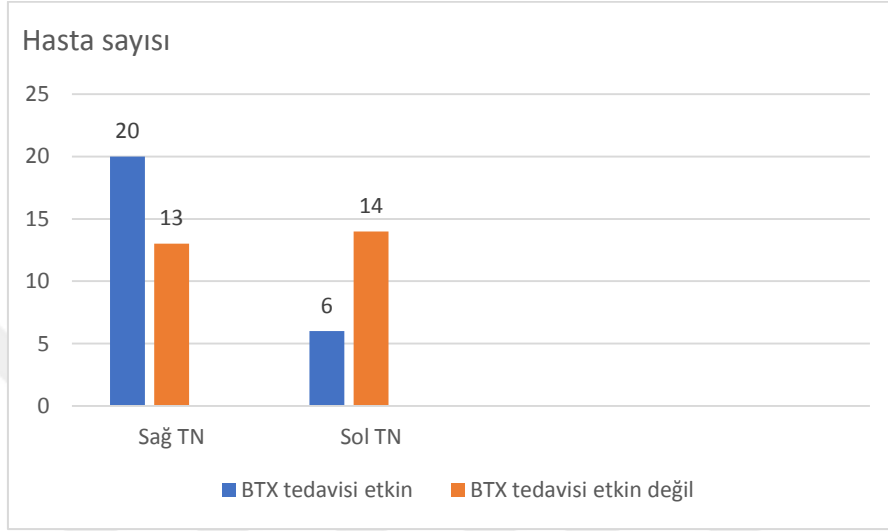
Grafik 5. TN hastalarında tanı gruplarına göre BTX-A tedavisinin etkinliği (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir)



Grafik 6. TN hastalarında hipertansiyon varlığına göre BTX-A tedavisinin etkinliği (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir)

Ağrının sağ taraflı olduğu TN hastalarının %60,6'sı BTX-A tedavisinden fayda görürken bu oran sol taraflı ağrısı olan TN hastalarında %30 olarak saptandı

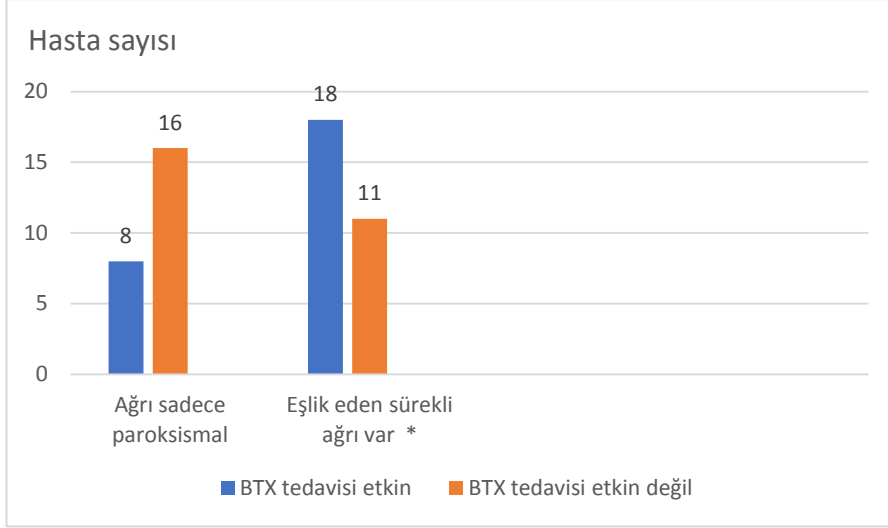
(Grafik 7). Sağ TN hastalarında saptanan bu farklılık gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0,031$). Hastalar ağrının dermatomal alanına göre gruplandırıldığında BTX-A tedavisine yanıt oranında farklılık saptanmadı ($p=0,525$). Hastalar ağrının yer aldığı trigeminal sinir dalı sayısına göre gruplandırıldığında da (bir, iki veya üç dalı da içeren ağrının olması) tedaviye yanıt oranında bu gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0,330$).



Grafik 7. TN hastalarında TN tarafına göre BTX-A tedavisinin etkinliği (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir)

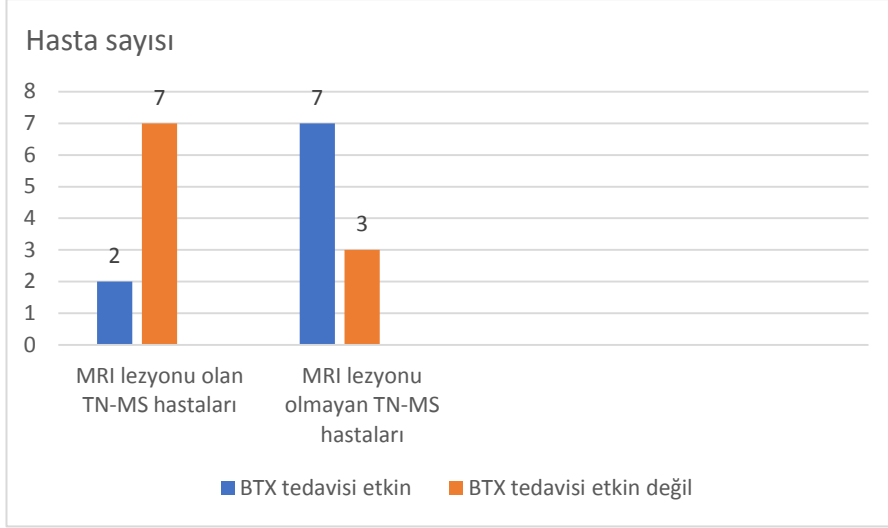
Daha önce radyofrekans termokoagülasyon, sterotaktik radyofrekans uygulaması gibi trigeminal sinir veya gangliona yönelik işlem yapılan hastaların sadece %16,6'sında BTX-A tedavisi etkinken, daha önce böyle bir işlem yapılmayan hastaların %58,5'unda tedavi etkin bulundu. Trigeminal sinir veya gangliona yönelik işlem öyküsü olan hastaların tedaviye yanıt oranındaki bu düşüklük gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$).

Ağrının sadece paroksizmal olduğu hastaların %33,3'ü BTX-A tedavisinden fayda görmüşken, eşlik eden sürekli ağrısı olan hastalarda bu oran %62,1 olarak saptanmıştır (Grafik 8). Sürekli ağrı tarif eden hastaların tedaviye yanıt oranındaki bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0,037$).



Grafik 8. TN hastalarında ağrı karakterine göre BTX-A tedavisinin etkinliği (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir, * $p=0,037$)

TN-MS grubunda yer alan 33 hastanın %57'sinin (n=19) kranial MRG görüntülerine ulaşılabilmiş ve bu hastaların da %47,3'ünde (n=9), trigeminal sinirin ponstan çıktığı seviyede, TN'den sorumlu olabilecek T2-hiperintens, demiyelinizan özellikte lezyon saptanmıştır. Lezyonu olan TN-MS hastalarında tedaviye yanıt oranı %22; lezyonu olmayan TN-MS hastalarında tedaviye yanıt oranı %70 saptanmıştır (Grafik 9). Lezyonu olmayan TN-MS hastalarının tedaviye yanıt oranındaki bu yükseklik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde çıkmıştır ($p=0,071$).



Grafik 9. TN-MS hastalarında MRG lezyonuna göre BTX-A tedavisinin etkinliği (grafiklerdeki değerler hasta mutlak sayısını göstermektedir)

TN öyküsü bir yıldan daha kısa olan beş hasta incelendiğinde bu hastaların hiçbirinin BTX-A tedavisinden fayda görmediği saptanmıştır. TN süresi bir yılın altında olan hastaların tedaviye yanıt oranındaki bu düşüklük, gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde saptanmıştır ($p=0,051$).

BTX-A enjeksiyonu yapılan 53 hastanın dosyası gelişen yan etkiler açısından incelenmiş ve sadece iki hastada geçici asimetri geliştiği saptanmıştır.

Tedavi etkinliği üzerine rol oynayabilecek bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizine TN grubu, sistemik hastalık varlığı, TN tarafı (sağ, sol), paroksizmal ağrıya eşlik eden sürekli ağrının varlığı, daha önce yapılan girişimsel işlemin varlığı, TN süresi (<1 yıl ve ≥ 1 yıl) bağımsız değişkenler olarak girilmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda TN grubu, TN tarafı, sistemik hastalık varlığı, daha önce girişimsel işlem yapılması ve eşlik eden sürekli ağrı varlığının BTX-A etkinliğini etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Hipertansiyon öyküsü olan ($p=0,008$), ağrının sol tarafı olduğu ($p=0,035$) ve daha önce girişimsel işlem yapılan ($p=0,002$) hastalarda BTX-A tedavisi daha az etkindir; eşlik eden sürekli ağrı tarif eden ($p=0,007$) ve TN-P grubunda yer alan ($p=0,044$) hastalarda ise BTX-A tedavisi daha fazla etkindir. TN'nin bir yılın altında olmasının ($p=0,998$) BTX-A tedavisinin etkinliği üzerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. BTX-A'nın etkinliği üzerinde rolü olabilecek bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla oluşturulan lojistik regresyon analizi modelinin sonuçları

	B	p değeri	Exp (B)	OR (%95 güven aralığı)	
				Alt	Üst
Hipertansiyon varlığı	-4,72	0,008	0,009	0,000	0,299
Daha önce girişimsel işlem öyküsü olması	-6,44	0,002	0,002	0,000	0,102
Eşlik eden sürekli ağrı olması	3,96	0,007	52,517	2,886	955,574
Ağrının sol taraflı olması	-2,76	0,035	0,063	0,005	0,828
TN-P grubunda yer alması	2,26	0,044	9,596	1,066	86,358
TN'nin bir yılın altında olması	-26,2	0,998	0,000	0,000	

5. TARTIŞMA

Hayat kalitesinde ciddi düzeyde azalmaya sebep olan trigeminal nevrالجinin tedavisi konusunda halen üzerinde tartışmaların devam ettiği birçok nokta bulunmaktadır. Medikal tedavinin yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı veya etkisiz kaldığı hasta grubunda cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmekte fakat cerrahi tedavi uygulanan hastalarda da nüks oranının yüksek olması bu hastaların tedavisini daha da komplike hale getirmektedir. BTX-A uygulamasının son yıllarda birçok farklı ağrı tablosunda fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. BTX-A'nın TN'de yapılan birçok farklı çalışmada etkinliği gösterilmiş fakat farklı etiyolojik faktörlere ve farklı klinik tablolara sahip hastalarda etkinliğini belirleyebilecek faktörler bilinmemektedir. Biz de çalışmamızda etkinlik üzerinde belirleyici olabilecek faktörleri tanımlamayı amaçladık.

Çalışmamızda yer alan TN-P grubunda ortalama TN başlangıç yaşı 45 olarak saptanmıştır. Bu ortalama literatürde bildirilen ortalama başlangıç yaşına göre biraz daha erken görünmektedir (2,86). Bu gruplarda yer alan hastaların tümünün kranial görüntülemeleri daha önce yapılmıştır ve ağrıları ICHD tanı kriterlerini doldurmaktadır. Bu gruptaki hastalarda tanısız hata ihtimalinin düşük olması nedeniyle başlangıç yaşlarındaki bu farklılığın rastlantısal olarak oluştuğunu düşünmekteyiz. TN-MS grubunun TN başlangıç yaşı ortalaması da 44 olarak saptanmıştır. Bu grubun TN başlangıç yaş ortalaması daha önce literatürde bildirilen ortalama başlangıç yaşları ile benzer düzeydedir (45). Literatürde MS'e bağlı TN'nin başlangıç yaşının primer TN'ye göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızdaki TN-P ve TN-MS gruplarındaki hastaların TN başlangıç yaşlarının benzerliğinin muhtemel açıklaması TN-P grubundaki hastaların ortalama başlangıç yaşının düşüklüğüdür.

Çalışmamızın TN-P grubunda ağrı belirgin olarak sağ tarafta daha sıkken, TN-MS grubunda ağrı tarafının dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Literatürde de primer TN'de sağ taraflı ağrının daha sık olduğu bildirilmektedir (2,86,87). Primer TN'ye göre daha az belirgin olmakla birlikte MS ilişkili TN hastalarında da ağrının sağ tarafta olma ihtimalinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (45,88). Fakat çalışmamızda yer alan TN-MS grubunda sağ taraflı ağrı oranı (%51,6) ile sol taraflı ağrı oranı (%48,4) arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Sistemik hipertansiyon varlığının TN gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar hipertansiyonun TN gelişiminde bir risk faktörü olduğunu belirtse de (89,90), bazı çalışmalarda da belirgin bir ilişki saptanamamıştır (91). Vertebrobaziler dolikoektazi ilişkili TN hastalarının tanımlanması (92), antihipertansif tedavi ile TN semptomlarının azalabilmesi (90,93) en azından bazı hastalarda sistemik hipertansiyonun TN gelişimine katkıda bulunduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Fakat hipertansiyon varlığının trigeminal nevrалjinin medikal tedavisini olumsuz yönde etkilediği yönünde bir veri bulunmamaktadır. Medikal tedaviye dirençli olan ve cerrahi tedavilere yönlendirilen hastalarda hipertansiyon sıklığı açısından da bir farklılık bulunmamaktadır (86). Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların tedaviye yanıt oranı %66,7 hipertansiyonu olmayan hastaların tedaviye yanıt oranı ise %43,9 saptanmıştı. Fakat yapılan lojistik regresyon analizi modelinde hipertansiyon varlığı BTX-A tedavi yanıtını öngörmek için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış ve HT olan hastaların tedaviden daha az fayda gördüğü sonucu elde edilmişti. Çalışmamızda hipertansiyonu olan bütün hastalara anti-hipertansif tedavi kullanımı önerilmiştir. Fakat dosyada yer alan takiplerinde tansiyon değerleri bulunmamaktaydı. Bu nedenle hipertansiyon varlığı ile BTX-A yanıtının olası ilişkisinin araştırılması amacıyla bu verilerin de takip edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hayvan ağrı modellerinde yapılan birçok deney sonucunda elde edilen bulguların ardından BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğini hem periferik hem de santral sensitizasyonu engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir (11). Tek taraflı olarak uygulanan BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinin bilateral olarak gözlenmesi (94), trigeminal nöropatide anti-nosiseptif etkinliğinin kolşisin enjeksiyonu yapıldıktan sonra gözlenmemesi (73), spinal kanala yapılan enjeksiyonların daha düşük dozlarda anti-nosiseptif etkinlik göstermesi BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliği ortaya çıkarırken santral sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda daha önce girişimsel işlem yapılmış olan hastalarda BTX-A uygulamasının etkinliğinin belirgin olarak azaldığını saptadık. TN tedavisinde uygulanan sterotaktik radyofrekans, trigeminal gangliona yönelik radyofrekans termokoagülasyon veya fenol/gliserin enjeksiyonu metotlarının trigeminal duysal afferentlerde akson kaybına yol açarak etkinliğini gösterdiği bilinmektedir (95). Nitekim yapılan bu işlemlerden sonra hastaların birçoğunda kaçınılmaz olarak yüzde

hipoestezi gelişmektedir. Girişimsel işlemlerden sonra gelişen akson kaybı, BTX-A'nın retrograd aksonal transportunu olumsuz yönde etkileyerek hastalardaki tedavi başarısızlığının sebebi olabilir. Periferik nöropatik ağrı üzerine yapılan BTX-A uygulaması çalışmasında termal defisit belirgin olmadığı hastalarda BTX-A'nın daha etkin olduğu gösterilmiştir (78). Karpal tünel sendromu olan 5 hastada yapılan BTX-A çalışmasında dört hastada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan ağrı azalma olmuş, bir hastada ise değişiklik olmamıştır. Tedaviden fayda görmeyen bu hasta ise öncesinde yapılan elektromiyografide duysal sinir aksiyon potansiyeli azalmış olan, yani akson kaybı elektrofizyolojik olarak gösterilmiş tek hastaydı (96). Diyabetik periferik nöropatisi olan hastalarda yapılan BTX-A çalışmasında da hastaların ortalama VAS skorunda azalma saptanmıştır (97). Bu çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde anestezisi olan hastanın olmadığı, yarısında ise hipoestezi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada yer alan hastaların duysal fonksiyonlarının ve dolayısıyla akson sayısının göreceli olarak korunmuş olması BTX-A'nın etkinliğine katkı sağlamış olabilir. Hayvan çalışmalarında ortamda bulunan aksonal transport blokörü kolşisinin BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğini engellediği göz önüne alınca; akson kaybına sebep olabilecek klinik durumlarda BTX-A'nın anti-nosiseptif etkinliğinin azalacağı öne sürülebilir.

BTX-A'nın şu ana kadar farklı birçok kronik ağrı durumunda (kronik migren, miyofasyal ağrı, trigeminal nevralji, post-herpetik nevralji) etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen akut ağrı üzerindeki etkinliği tartışmalıdır (57,98–100). Benzer şekilde kronik migrende kullanılan BTX-A tedavisinin epizodik migren hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda klinik fayda sağlanamamıştır (99). Hayvan ağrı modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda da BTX tedavisinin akut ağrı eşiğini azaltmadığı, ağrı hipersensitivitesini azalttığı öne sürülmüştür (94). Daha önce belirttiğimiz gibi BTX'nin anti-nosiseptif etkinliğini TRPV1 eksprese eden nöronlar üzerinden gerçekleştirdiği öne sürülmektedir. TRPV1 ekspresyonunun ise ağrılı durumlarda hem periferik sinir terminallerinde hem de arka kök gangliyonunda artış gösterdiği, inflamatuvar bağırsak hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise ağrının şiddeti ile TRPV1 düzeyi arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (101,102). BTX hücre içine alınmasında ise SV2A reseptörlerinin önemli olduğu (103), ağrılı durumlarda SV2A reseptörlerinin doku ekspresyon düzeylerinde de artış olduğu saptanmıştır (104).

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında BTX tedavisinin anti-nosiseptif etkinliğini gösterebilmesi için ağrının kronikleşmesi ve bunun sonucunda da reseptör düzeyinde birtakım değişikliklerin gerçekleşmiş olması gerektiği öne sürülebilir. Hasta grubumuzda bir yılın altında TN kliniği olan hastaların hiçbirinde BTX tedavisinin etkin olmamasının sebebinin bu faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

TN'de hastaların birçoğu paroksizmal şiddetli ağrılardan yakınmakla birlikte bu hastalarda aralıklı klinik remisyonlar da görülmektedir. Paroksizmal ağrının gün içerisindeki sıklığı da hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların %54'ünde paroksizmal ağrıya sürekli ağrı eşlik etmekteydi. ICHD'nin son tanı kriterlerine eklediği sürekli ağrının varlığı, yakın zamanda yayınlanan başka bir idiyopatik TN grubunda da %53 olarak bildirilmiştir (86). TN hastalarının bir kısmında gelişen sürekli devam eden ağrının ilerleyici kök hasarı sonucunda (105) veya santral sensitizasyon sonucunda (106) gelişmiş olabileceği öne sürülmüştür. Güncel çalışmalarda sürekli devam eden ağrının sekonder olmayan TN'lerde yaklaşık %50 oranında bildirilmesi, bu ağrının gelişiminde kök hasarından ziyade santral sensitizasyonun daha önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Nitekim trigeminal sinir kök hasarına işaret edebilecek elektrofizyolojik anormallikler sekonder olmayan TN'lerde çok daha düşük orandadır.

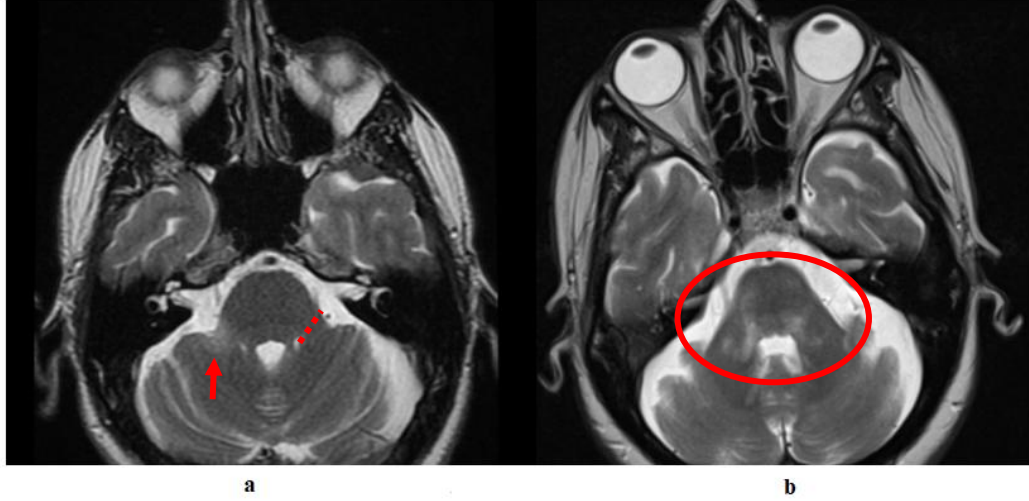
BTX tedavisinin etkinliğini göstermesi için gerekli olan reseptör düzeyindeki değişiklikler remisyonların olduğu, ağrının sadece paroksizmal ve göreceli olarak daha seyrek olduğu hastalarda gerçekleşemiyor olabilir. Diğer taraftan santral sensitizasyonu engelleyerek anti-nosiseptif etkinliğini gösteren BTX; sürekli ağrı tarif eden hastalarda geliştiği öne sürülen bu santral sensitizasyonu düzenleyerek etkinliğini gösteriyor olabilir.

ICHD tanı kriterlerine göre MS ilişkili TN tanısı koymak için trigeminal kök girişinin veya intrapontin afferentlerin olduğu bölgede MS lezyonunun varlığının ya da trigeminal yolaklardaki etkilenmenin elektrofizyolojik olarak gösterilmesi (göz kırpma refleksi veya trigeminal uyarılmış potansiyeller) gerekmektedir (3).Klasik ve idiyopatik TN'de büyük oranda normal olarak saptanması nedeniyle, sekonder TN tanısında en özgül yöntemin elektrofizyolojik testler olduğu bildirilmiştir (107). Klasik TN patofizyolojisinde vasküler basıya bağlı olarak trigeminal sinir kök girişi bölgesinde meydana gelen demiyelinizasyon ve efaptik deşarjlar sorumlu tutulmaktayken, MS hastalarında da bu bölgede MS'e bağlı gerçekleşen

demiyelinizasyonun TN'ye sebep olduğu öne sürölmektedir. Bunun yanında bazı hastalarda MS ilişkili demiyelinizasyon ile birlikte aynı taraftaki trigeminal sinirde vasköler basıya bağlı morfolojik değişikliklerin de gerçekteştiği gösterilmiştir (88,108). MVD operasyonu yapılan MS hastalarında da trigeminal sinire ciddi vasköler bası saptanmış fakat buna rağmen hastaların operasyondan fayda görme oranı klasik TN'ye göre daha düşük bulunmuştur. (109,110).

TN-MS hastalarında, TN'den sorumlu tutulabilecek lezyonlar trigeminal sinirin kök giriş bölgesinden trigeminal sinirin spinal çekirdeğine kadar uzanan ve trigeminal sinirin intra-pontin kısmını içerisine alan doğrusal alandadır (Şekil 7) (45,111,112). MS hastalarında bu doğrusal lezyonlar ile trigeminal nevralji ve trigeminal duysal bozukluklar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (45,113). Diğer taraftan MS hastalarının 3Tesla MRG cihazları ile yapılan görüntülemelerinde asemptomatik olan hastalarda da santral trigeminal lezyonların saptanabileceği ve bu lezyonların daha düşük manyetik güç kullanılarak yapılan görüntülemelere göre aslında daha sık olduğu bildirilmiştir (114). Tüm bunlar göz önüne alındığında MS hastalarında TN patofizyolojisi daha karmaşık olmakla birlikte, trigeminal sinir kökünde, MS'e bağlı gelişen demiyelinizasyonun ve vasköler basıya bağlı gelişen demiyelinizasyonun bazı hastalarda ikili etki yaparak klinik tablodan birlikte sorumlu olduğu öne sürölebilir.

Çalışmamızda yer alan TN-MS grubundaki hastalar MS açısından takip edilirken TN gelişen ve MS ilişkili TN olarak değerlendirilen hastalardı. Fakat bazı MS hastalarının görüntüleri, görüntüleme ulaşılabilmesi nedeniyle TN'den sorumlu olabilecek lezyon varlığı açısından incelenememişti. Fakat yukarıda bahsettiğimiz gibi patofizyolojide etkili olabilecek ikili etki ve MS'e bağlı demiyelinizan etkilenmenin daha düşük manyetik güç kullanılarak yapılan nörogörüntülemelerde saptanamayabileceği düşünölererek bu hastaların tümü aynı grupta incelenmiştir.



Şekil 7. TN-MS hastalarının MRG bulguları. a. Sağ TN öyküsü olan MS hastasının sağ trigeminal sinir, kök giriş bölgesinde olan T2 hiperintens lezyonu (ok); TN'den sorumlu olabilecek lezyonların bulunduğu doğrusal alan (kesik çizgi) b. Sol TN öyküsü olan başka bir MS hastasının beyin sapı lezyonları. Trigeminal sinirin intrapontin kısmını ve spinal çekirdeğini içeren lezyonlar bilateral olmasına rağmen hastanın tek taraflı TN'si mevcuttu.

TN tanısı alan MS hastalarında TN'nin medikal tedavisi idiyopatik ve klasik TN'ye göre daha karmaşık bir hale gelmektedir. Çünkü TN'nin medikal tedavisinde esas yeri oluşturan anti-epileptik ilaçlar MS semptomlarını ve MS ilişkili özürülülüğü, özellikle gerekli olan yüksek dozlara çıktığında, kötüleştirilmektedir (115,116). Nitekim çalışmamızda yer alan hastalarda da BTX tedavisinin uygulanma sebebi TN-MS hastalarında büyük oranda medikal tedavi ile yan etkilerin görülmesiydi (Grafik 4).

Çalışmamızda TN'den sorumlu olabilecek MRG lezyonu olan TN-MS hastalarında BTX tedavisinden fayda oranı %22, TN'den sorumlu olabilecek MRG lezyonu saptayamadıklarımızda ise %70 saptanmıştır. Saptanan bu fark istatistiksel olarak da anlamlılığa yakın düzeyde saptanmıştır. MRG lezyonu olan TN-MS hastalarında nöron kaybının olasılıkla daha fazla olması ve buna bağlı olarak BTX-A'nın retrograd aksonal transportunun engellenmiş olması bu grubun tedaviye yanıt oranındaki düşüklüğünün bir açıklaması olabilir. Ters olarak MRG lezyonu olmayan bir TN-MS hastasının, medikal tedaviden yan etki görmesi halinde MRG lezyonu olan bir TN-MS hastasına göre BTX uygulamasından daha fazla fayda göreceği öngörülebilir.

Çalışmamızda TN-MS grubunda yer alan hastalarda BTX-A etkinliği TN-P grubuna göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. TN-MS hastalarında MS'e bağlı olarak trigeminal sinir kökünde ve intrapontin segmentinde akson kaybı olasılığının TN-P'ye göre daha yüksek olması nedeniyle bu hastalarda BTX-A etkinliği azalıyor

olabilir. Nitekim trigeminal sinire yönelik yapılan elektrofizyolojik çalışmalar MS ilişkili TN hastalarında primer TN'ye göre daha sık olarak bozulmuş saptanmaktadır. Sağ taraflı ağrı tarif eden hastalarda da BTX-A'nın sol taraflı ağrı tarif edenlere göre daha etkin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda TN-P grubundaki hastalarda ağrının belirgin olarak sağ taraflı olduğu (%77) ve TN-P grubundaki hastaların BTX-A tedavisine daha iyi yanıt verdiği göz önüne alındığında ağrı tarafının gruplar arasındaki farklı dağılımından dolayı bu sonucun oluştuğu düşünülebilir. Nitekim literatürde de ağrı tarafı ile tedavi etkinliği arasında bir ilişki bildirilmemiştir.

Bu çalışmada BTX uygulama metodu tüm hastalar için ağrının tarif edildiği bölgelere subkutan ve/veya submukozal enjeksiyon yöntemidir. Literatürde yer alan plasebo kontrollü çalışmaların tümünde de bu yöntem kullanılmıştır (12–14). Fakat maksiler veya mandibular sinir proksimaline (trigeminal gangliyon komşuluğuna) direkt enjeksiyon yöntemiyle yapılan BTX-A enjeksiyonlarından da hastaların büyük bir kısmının fayda gördüğü bildirilmiştir (117). Bu yöntem ile uygulanan BTX-A'nın difüzyon yolu ile trigeminal gangliyona ulaşarak mı etki ettiği, yoksa akson üzerinden direkt olarak mı etkinliğini gösterdiği tartışmaya açıktır.

BTX-A uygulamasının etkinliğini inceleyen bir çok çalışmada ciddi bir yan etkinin saptanmaması, BTX-A enjeksiyonunu güvenli bir tedavi yöntemi olarak ön plana çıkarmaktadır (12–14,118). Çalışmamızda da sadece iki hastada uygulama yeri ile ilişkili, geçici asimetri gelişmiştir.

Çalışmamızda %49,1 olarak belirlenen BTX-A enjeksiyonundan fayda görme oranı; literatürde %72-86 arasında bildirilen fayda oranından çok daha düşüktür (12,117,118). Bu oranın birkaç olası açıklaması mevcuttur. İlk olarak daha önce sadece idiyopatik TN hastaları ile yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda yer alan hastaların yarısından daha fazlası MS hastasıydı. Ayrıca hasta grubumuz içerisinde TN öyküsü bir yılın altında olan hastalar ve daha önce girişimsel işlem öyküsü olan hastalar bulunmaktaydı.

Mikrovasküler dekompresyon cerrahisinin zamanlaması ile ilgili yapılan çalışmalar erken yapılan cerrahinin daha başarılı olduğunu göstermektedir (119,120). Cerrahi sırasında nöro-vasküler bası saptanan ve trigeminal sinir kökü biyopsisi gerçekleştirilen TN hastalarında trigeminal sinir kökünde demiyelinizasyona ek olarak akson kaybının da ciddi oranda geliştiğini göstermiştir (121,122). Bu gözlemler klasik TN'de, vasküler basıya bağlı olarak gelişen demiyelinizasyon ile başlayan patofizyolojik sürece daha sonra akson kaybının da ekleniyor olabileceğini

göstermektedir. Çalışmamızda TN-P grubunda yer alan hastaların ortalama TN süresi 8,5 yıldır. Bu ortalama yapılan kontrollü BTX-A çalışmalarındaki hasta grubuna göre daha uzundur (12–14). Primer TN’de zaman içerisinde akson kaybı gelişiyor ise bu hastalarda BTX-A yanıtının daha düşük oranda olması beklenebilir.

Bütün bu faktörlerin bir arada olmasının sonucunda hasta grubumuzda BTX-A etkinlik oranının literatürde bildirilenden daha düşük olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızdaki hastalara uygulanan BTX-A’nın enjeksiyon tekniği ve uygulanan ortalama dozları literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması TN-P grubunda yer alan hastaların daha önce yapılmış olan görüntülemelerinin nöro-vasküler ilişki açısından ayrıntılı incelenmemiş olmasıdır. Tek taraflı TN hastalarında, nöro-görüntüleme yöntemlerinde ve cerrahi sırasında asemptomatik tarafta da trigeminal sinire vasküler bası sıkça saptanmıştır (41,123). Yakın zamanda yayınlanan TN hastaları ile yapılan prospektif bir çalışmada klasik TN için tanı koydurucu olan trigeminal sinirde morfolojik değişikliklerin MRG ile saptanma oranı %40 olarak saptanmıştır (86). Yine aynı çalışmada MVD operasyonu yapılan hastaların %50’sinin MRG’inde trigeminal sinir kökünde morfolojik değişiklik bulunmamaktaydı. Sonuç olarak primer TN hastalarının MRG bulguları oldukça heterojendir. Fakat bu bulgulardaki farklılıklar hastanın kliniğinde de farklılık olarak karşımıza çıkmamaktadır. Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda TN-P grubunda yer alan hastaların MRG’leri farklı standartlarda çekildiğinden ve bazı MRG’lerin trigeminal sinir kökündeki olası morfolojik değişiklikleri saptayabileceğimiz serileri içermediğinden dolayı çalışmamıza veri olarak dahil edilmemiştir.

6. SONUÇ

BTX-A tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada, paroksizmal ağrı ile birlikte sürekli ağrısı olan TN hastalarında BTX-A tedavisine yanıt oranının daha yüksek olduğu, daha önce trigeminal sinire veya gangliyona yönelik girişimsel işlem öyküsü olan hastalarda ise tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.

BTX-A tedavisi, trigeminal nevraljiden sorumlu olabilecek kranial MRG lezyonu olmayan TN-MS hastalarında kranial MRG lezyonu olanlara göre daha etkili olabilir. Hasta sayısının ve Kranial MRG parametresinin azlığı nedeniyle bu konuda net bir yorum yapılamamıştır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar bu konuda daha net bilgiler verecektir.

Bu çalışmada TN öyküsü bir yılın altında olan hastalar tedaviden fayda görmemiştir. Çalışmamız, BTX-A etkinliği için diğer ağrılı durumlarda olduğu gibi trigeminal nevraljide de ağrının kronikleşmesinin gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sistemik HT varlığının TN'de BTX-A tedavi etkinliğini olumsuz yönde etkilediğini saptadık. Fakat bu bulgunun tansiyon ölçümlerinin takip edildiği çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Sonuç olarak bu çalışma ile daha önce idiyoPATİK TN'de etkinliği gösterilmiş olan BTX-A tedavisinin, TN gelişen MS hastalarında da etkin olduğu gösterilmiştir. MS hastalarında TN medikal tedavisinde kullanılan ajanların yan etkileri daha sık görülmektedir. Bu nedenle BTX-A tedavisi, seçili TN-MS hastalarında güvenli bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, John C. Mazziotta. Bradley's Neurology in Clinical Practice (Sixth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
2. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54(10):1574-82.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
4. Bindra A. Etiopathogenesis of Trigeminal Neuralgia. İçinde: Rath GP, editör. *Handbook of Trigeminal Neuralgia*. Singapore: Springer; 2019
5. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, vd. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(8):1464-71.
6. Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. *Contin Minneap Minn*. 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):396-420.
7. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain*. 2014;15(1):34.
8. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia Int J Headache*. 2017;37(7):648-57.
9. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, vd. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):831-49.
10. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, vd. Trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2016;87(2):220-8.
11. Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*. 2019;11(8).
12. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, vd. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014;15:65.
13. Wu C-J, Lian Y-J, Zheng Y-K, Zhang H-F, Chen Y, Xie N-C, vd. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012;32(6):443-50.
14. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013;14(1):92.
15. Rothman KJ, Monson RR. Epidemiology of trigeminal neuralgia. *J Chronic Dis*. 1973;26:3-12.

16. Gyaninder Pal Singh. Handbook of Trigeminal Neuralgia. İçinde: Anatomy of Trigeminal Nerve. Singapore: Springer; 2019.
17. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part I: An over-view. Cranio J Craniomandib Pract. 2000;18(4):238-48.
18. Nicolas S, Andres S, Osmar T, Ines D, Jorge B, Victor S. Anatomy of the Trigeminal Nerve. Key Anatomical Facts for MRI Examination of Trigeminal Neuralgia. Rev Imagenol. 2009;12(2):28-33.
19. Joo W, Yoshioka F, Funaki T, Mizokami K, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. Clin Anat. 2014;27:61-88.
20. Soeira G, Abd el-Bary TH, Dujovny M, Slavin KV, Ausman JI. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. Neurol Res. 1994;16:273-83.
21. Yıldırım M. Klinik Nöroanatomi. İstanbul; 2000. 408-409 s.
22. Arslan M, Deda H, Avci E, Elhan A, Tekdemir I, Tubbs RS, vd. Anatomy of Meckel's cave and the trigeminal ganglion: anatomical landmarks for a safer approach to them. Turk Neurosurg. 2012;22(3):317-23.
23. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Öncü Basımevi; 2001.
24. Lipski M, Tomaszewska IM, Lipska W, Lis GJ, Tomaszewski KA. The mandible and its foramen: anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. Folia Morphol. 2013;72:285-92.
25. Tomaszewska IM, Zwinczewska H, Gładysz T, Walocha J.A. Anatomy and clinical significance of the maxillary nerve: a literature review. Folia Morphol. 2014;74:150-6.
26. Rodella L.F, Buffoli B, Labanca M, Rezzani R. A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance. Arch Oral Biol. 2012;57:323-34.
27. Izci Y, Gonul E. The microsurgical anatomy of the ciliary ganglion and its clinical importance in orbital traumas: an anatomic study. Minim Invasive Neurosurg MIN. 2006;49(3):156-60.
28. Roitman R, Talmi YP, Finkelstein Y, Sadov R, Zohar Y. Anatomic study of the otic ganglion in humans. Head Neck. 1990;12(6):503-6.
29. Piagkou M, Demesticha T, Troupis T, Vlasis K, Skandalakis P, Makri A, vd. The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: from anatomy to clinical practice. Pain Pract Off J World Inst Pain. 2012;12(5):399-412.
30. Rose FC. Trigeminal Neuralgia. Arch Neurol. 1999;56(9):1163-4.
31. Hakan Millet. Primer Trigeminal Nevraljinin Cerrahi Tedavisi Mikrovasküler dekompresyon+parsiyel duyusal rizotomi ile mikrovasküler dekompresyon yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. [Adana]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2018.
32. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia--pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth. 2001;87(1):117-32.

33. Fromm GH, Sessle BJ. Trigeminal Neuralgia. Current Concepts Regarding Pathogenesis and Treatment. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. 1-26 s.
34. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol.* 1990;27(1):89-95.
35. Mueller D, Obermann M, Yoon M-S, Poitz F, Hansen N, Slomke M-A, vd. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia Int J Headache.* 2011;31(15):1542-8.
36. Mauskop A. Trigeminal neuralgia (tic douloureux). *J Pain Symptom Manage.* 1993;8(3):148-54.
37. Loeser JD. Tic douloureux and atypical facial pain. *J Can Dent Assoc.* 1985;51(12):917-23.
38. Mason WE, Kollros P, Jannetta PJ. Trigeminal neuralgia and its treatment in a 13-month-old child: a review and case report. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain.* 1991;5(3):213-6.
39. Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(1):1-12; discussion 12-13.
40. Leal PRL, Barbier C, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1484-95.
41. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, vd. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71(15):1183-90.
42. Lin PJ, Li CS, Chang GS. Experiences in the management of cerebellopontine angle tumour: an analysis of 64 cases. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.* 1991;7(6):329-33.
43. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96-111.
44. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, vd. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004;63(5):919-21.
45. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, vd. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain.* 2009;143(3):186-91.
46. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, vd. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.

47. Benoliel R, Zadik Y, Eliav E, Sharav Y. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria. *J Orofac Pain*. 2012;26(1):49-58.
48. Cruccu G, Pennisi EM, Antonini G, Biasiotta A, di Stefano G, La Cesa S, vd. Trigeminal isolated sensory neuropathy (TISN) and FOSMN syndrome: despite a dissimilar disease course do they share common pathophysiological mechanisms? *BMC Neurol* [Internet]. 19 Aralık 2014 [a.yer 22 Eylül 2019];14. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301795/>
49. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, vd. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013-28.
50. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15(3):240-4.
51. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, vd. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1989;46(9):960-3.
52. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73(2):223-30.
53. Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia. Non-surgical treatment options. *CNS Drugs*. 2013;27(2):91-6.
54. Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *Pain*. 1999;79(1):51-8.
55. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Phuong LK, Foote RL, Stafford SL, vd. Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):449-54.
56. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, vd. Repeat Gamma Knife surgery for recurrent trigeminal neuralgia: long-term outcomes and systematic review. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:210-21.
57. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, vd. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010;30(7):793-803.
58. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, vd. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010;30(7):804-14.
59. Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial effects of botulinum toxin type a for patients with painful tic convulsif. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25(5):260-2
60. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(5):146-50.

61. Coffield JA, Bakry N, Zhang RD, Carlson J, Gomella LG. In vitro characterization of botulinum toxin types A, C and D action on human tissues: combined electrophysiologic, pharmacologic and molecular biologic approaches. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(3):1489-98
62. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2):249-59.
63. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol Ther.* 1996;72(1):13-24.
64. Masuyer G, Chaddock JA, Foster KA, Acharya KR. Engineered botulinum neurotoxins as new therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:27-51.
65. Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(11):1403-6.
66. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache.* 2004;44(1):35-42; discussion 42-43.
67. Lora VRMM, Clemente-Napimoga JT, Abdalla HB, Macedo CG, Canales G de la T, Barbosa CMR. Botulinum toxin type A reduces inflammatory hypernociception induced by arthritis in the temporomandibular joint of rats. *Toxicol Off J Int Soc Toxicology.* 2017;129:52-7.
68. Xiao L, Cheng J, Zhuang Y, Qu W, Muir J, Liang H, vd. Botulinum toxin type A reduces hyperalgesia and TRPV1 expression in rats with neuropathic pain. *Pain Med Malden Mass.* 2013;14(2):276-86.
69. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, vd. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* 2012;48(3):367-78.
70. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, García-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem.* 2004;279(24):25665-72.
71. Lacković Z, Filipović B, Matak I, Helyes Z. Activity of botulinum toxin type A in cranial dura: implications for treatment of migraine and other headaches. *Br J Pharmacol.* 2016;173(2):279-91.
72. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience.* 2011;186:201-7.
73. Filipović B, Matak I, Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central action of peripherally applied botulinum toxin type A on pain and dural protein extravasation in rat model of trigeminal neuropathy. *PLoS One.* 2012;7(1):e29803.
74. Favre-Guilmeard C, Auguet M, Chabrier P-E. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur J Pharmacol.* 2009;617(1-3):48-53.

75. Drinovac Vlah V, Bach-Rojecky L, Lacković Z. Antinociceptive action of botulinum toxin type A in carrageenan-induced mirror pain. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(12):1403-13.
76. Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int.* 2012;61(2):236-9.
77. Matak I, Rossetto O, Lacković Z. Botulinum toxin type A selectivity for certain types of pain is associated with capsaicin-sensitive neurons. *Pain.* 2014;155(8):1516-26.
78. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, vd. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):555-65.
79. Matak I, Tékus V, Bölskei K, Lacković Z, Helyes Z. Involvement of substance P in the antinociceptive effect of botulinum toxin type A: Evidence from knockout mice. *Neuroscience.* 2017;358:137-45.
80. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Lacković Z. Association of antinociceptive action of botulinum toxin type A with GABA-A receptor. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2014;121(6):665-9.
81. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I, Lacković Z. Involvement of μ -opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology.* 2013;70:331-7.
82. Drinovac Vlah V, Filipović B, Bach-Rojecky L, Lacković Z. Role of central versus peripheral opioid system in antinociceptive and anti-inflammatory effect of botulinum toxin type A in trigeminal region. *Eur J Pain Lond Engl.* 2018;22(3):583-91.
83. Vacca V, Marinelli S, Eleuteri C, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum neurotoxin A enhances the analgesic effects on inflammatory pain and antagonizes tolerance induced by morphine in mice. *Brain Behav Immun.* 2012;26(3):489-99.
84. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and μ opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun.* 2013;32:40-50.
85. Koizumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Akaike N, Torii Y, vd. Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2. *Front Neurol [Internet].* 23 Haziran 2014 [a.yer 02 Aralık 2019];5. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066301/>
86. Heinskou TB, Maarbjerg S, Wolfram F, Rochat P, Brennum J, Olesen J, vd. Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program - a two-year prospective real-life study. *J Headache Pain.* 2019;20(1):23.
87. Katheriya G, Chaurasia A, Khan N, Iqbal J. Prevalence of trigeminal neuralgia in Indian population visiting a higher dental care center in North India. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019;10(2):195.
88. Truini A, Prosperini L, Calistri V, Fiorelli M, Pozzilli C, Millefiorini E, vd. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(22):2094-9.

89. Pan S-L, Yen M-F, Chiu Y-H, Chen L-S, Chen H-H. Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension: a population-based study. *Neurology*. 2011;77(17):1605-10.
90. Uniyal R, Paliwal VK, Kumar N, Malhotra HS, Garg RK, Neyaz Z. Teaching NeuroImages: Amlodipine-responsive trigeminal neuralgia: An alibi for vascular compression theory. *Neurology*. 2017;89(3):e20.
91. Teruel A, Ram S, Kumar SKS, Hariri S, Clark GT. Prevalence of hypertension in patients with trigeminal neuralgia. *J Headache Pain*. 2009;10(3):199-201.
92. Sun S, Jiang W, Wang J, Gao P, Zhang X, Jiao L, vd. Clinical analysis and surgical treatment of trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar dolichoectasia: A retrospective study. *Int J Surg Lond Engl*. 2017;41:183-9.
93. Ngata HM. Enalapril and trigeminal neuralgia. *N Z Med J*. 1990;103(890):249.
94. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;94(2):234-8.
95. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(3):429-38.
96. Tsai C-P, Liu C-Y, Lin K-P, Wang K-C. Efficacy of botulinum toxin type a in the relief of Carpal tunnel syndrome: A preliminary experience. *Clin Drug Investig*. 2006;26(9):511-5.
97. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type a injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014;19(2):106-11.
98. Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal* [Internet]. 28 Eylül 2018 [a.yer 21 Şubat 2020];2(3). Erişim adresi: /neuronal/2018/09/28/20180058/76656/Therapeutic-use-of-botulinum-toxin-in-pain
99. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg AM, BOTOX North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache*. 2007;47(4):486-99.
100. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008;64(3):274-83.
101. Facer P, Casula MA, Smith GD, Benham CD, Chessell IP, Bountra C, vd. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol*. 2007;7:11.
102. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JRF, Anand P, vd. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut*. 2010;59(6):767-74.
103. Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, vd. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science*. 2006;312(5773):592-6.

104. Yiangou Y, Anand U, Otto WR, Sinisi M, Fox M, Birch R, vd. Increased levels of SV2A botulinum neurotoxin receptor in clinical sensory disorders and functional effects of botulinum toxins A and E in cultured human sensory neurons. *J Pain Res.* 2011;4:347-55.
105. Burchiel KJ. A New Classification for Facial Pain. *Neurosurgery.* 2003;53(5):1164-7.
106. Obermann M, Yoon M-S, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener H-C, vd. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2007;69(9):835-41.
107. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2006;66(1):139-41.
108. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):253-9.
109. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Pluderi M, La Mantia L, Milanese C. Role of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9193):1878-9.
110. Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, Littlechild P, Varma TRK. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):57-64.
111. Fröhlich K, Winder K, Linker RA, Engelhorn T, Dörfler A, Lee D-H, vd. Supratentorial lesions contribute to trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Cephalalgia Int J Headache.* 2018;38(7):1326-34.
112. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1997;49(4):1142-4.
113. Nakashima I, Fujihara K, Kimpara T, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Linear pontine trigeminal root lesions in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging studies in 5 cases. *Arch Neurol.* 2001;58(1):101-4.
114. Mills RJ, Young CA, Smith ET. Central trigeminal involvement in multiple sclerosis using high-resolution MRI at 3 T. *Br J Radiol.* 2010;83(990):493-8.
115. Solaro C, Uccelli MM. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(9):519-27.
116. Ramsaransing G, Zwanikken C, Keyser JD. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ.* 2000;320(7242):1113.
117. Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, Coşkun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8133.
118. Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain.* 2002;3(1):21-7.

119. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain*. 2002;95(3):259-66.
120. Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, Coakham HB. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1304-11; discussion 1311-1312.
121. Marinković S, Gibo H, Todorović V, Antić B, Kovacević D, Milisavljević M, vd. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(10):795-800.
122. Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg*. 2002;96(3):532-43.
123. Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA, Ciaverella DP, Nesbit GM, Burchiel KJ. High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. *Neurosurgery*. 2006;58(4):666-73; discussion 666-673.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Furkan Asan

Doğum yeri ve tarihi: Trabzon/01.08.1990

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi ve telefonu: Seyyidömer Mahallesi, Taşköprülüzade Sokak, No:76,
D:3; Fatih/İstanbul

E-posta: furkan61asan@gmail.com

Eğitim Bilgileri

2004-2007: Trabzon Yomra Fen Lisesi

2007-2014: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Bölümü

2015 – Halen: İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı

Bilimsel Faaliyetler

1. Ince B, Asan F. Persistent anterograde amnesia due to the artery of Percheron occlusion: a case report. Neurocase. 2018;24(2):95-97
2. Gündüz A, Candan F, Asan F, Uslu F, Uzun N, Karaali-Savrun F, vd. Ulnar Neuropathy at Elbow in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc. Ağustos 2019;
3. Akıncı Y, Asan F, Sohtaoglu M, Tütüncü M, Uygunoğlu U, Saip S, vd. Brainstem reflexes in neuro-Behçet disease. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol. Kasım 2019;49(5):381-4.