

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI

Dr. Çiğdem ÇELİK

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI

Dr. Çiğdem ÇELİK

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Ceyhan KUTLU

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Çiğdem ÇELİK'e ait "Relapsing Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Nöropatik Ağrı Sıklığı" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 09.11.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Ceyhan KUTLU Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, tezime ve eğitimime katkıları dolayısı ile sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e, Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK'a, Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a ve Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR'a, Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a ve Araştırma Görevlisi Ahmet MUSMUL'a, teşekkür ederim.

ÖZET

Çelik, Ç. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında Nöropatik Ağrı Sıklığı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

Bu çalışmada RRMS hastalarında nöropatik ağrı sıklığını araştırmayı hedefledik. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde izlenen yaşları 20-60 arasında değişen 100 RRMS hastası çalışmaya alındı. Hastalar nöropatik ağrı açısından LANSS ve VAS skalaları kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı, EDSS, SEP incelemesi ve eğitim durumları sorgulandı. Çalışmada nöropatik ağrısı olan hastalarda ağrı şiddeti ortalaması 5 olarak saptandı. Nöropatik ağrı sıklığı ise %24 olarak belirlendi. Nöropatik ağrı ile yaş, cinsiyet, EDSS, SEP bozukluğu, hastalık süresi ve atak sayısı arasında bir ilişki bulunamadı. Ancak eğitim düzeyi yüksek olanlarda nöropatik ağrı oranı daha yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, RRMS, LANSS.

ABSTRACT

Çelik, Ç. Neuropathic Pain Frequency in Patients of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

The broad aim of this study is to investigate neuropathic pain frequency of RRMS patients. One hundred RRMS patients, having been looked over in Neurology out-patients' clinic in Eskişehir Osmangazi University Faculty of medicine and whose age interval is between 20-60 are included in this study. Patients are evaluated by using LANSS and VAS scales in terms of neuropathic pain. Age, gender, duration of disease, number of attacks, EDSS, SEP assessments and educational status of patients are questioned. Average pain severity of patients having neuropathic pain is found to be 5 in this study. The frequency of neuropathic pain is determined as %24. While there were no significant correlation between neuropathic pain and age, gender, EDSS, SEP disorder, duration of disorder and number of attacks, the frequency of neuropathic pain in patients whose educational status was superior was found to be significantly higher than the others.

Key Words: Neuropathic pain, RRMS, LANSS.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.2. Nöropatik Ağrı	7
2.2.1. Nöropatik Ağrı Nedenleri	8
2.2.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	11
2.2.3. Nöropatik Ağrı Semptomları	19
2.2.4. Nöropatik Ağrı Skalaları ile Klinik Değerlendirme	22
2.2.5. Nöropatik Ağrıda Elektrofizyolojik Çalışmalar	27
2.2.6. Nöropatik Ağrıda Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	
EK 1: EDSS	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik İlaç
AMPA	A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole
BDNF	Brain Deriveted Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid
Ca ²⁺	Kalsiyum İyonu
DRG	Dorsal Root Ganglion
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	Elektromiyografi
GDNF	Glial Deriveted Nörotrofik Faktör
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
FDA	Gıda ve İlaç Kurulu
HIV	Human Immunodeficiency Virus
LANSS	Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs
MS	Multiple Skleroz
MPQ	McGill Pain Questione
NGF	Nerve Growth Faktör
NK-1	Nörokinin-1
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NRS	Numerik Rating Skala
MRG	Manyrtik Rezonans Görüntüleme
OR	Opioid Reseptör
PAG	Periakvaduktal Gri Cevher
PBN	Parabrakial Nükleus
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SEP	Somatosensoriyal Uyandırılmış Potansiyeller
SNRI	Selektif Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SP	Substans P

SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
S-LANSS	Self-Administered Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs
SF-36	Kısa Form 36
STT	Traktus Spinotalamikus
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TRPV-1	Transient Receptor Potential Vanilloid-1
TrkA	Tirozin Kinaz A
TSA	Trisiklik Antidepresan
VAS	Vizüel Analog Scale
VGSC	Voltaj Girişli Sodyum Kanalları
VGCC	Voltaj Girişli Kalsiyum Kanalları

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Rexed Lamina	12
2.2. Ağrı Yolları	14
3.1. Vizüel Analog Skala	35

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Periferik nöropatik ağrı nedenleri	9
2.2. Santral nöropatik ağrı nedenleri	10
2.3. Duysal periferik sinir liflerinin sınıflandırılması ve fonksiyonları	11
2.4. Nöropatik ağrı semptom terminolojisi, tanımlamaları ve mekanizmaları	21
3.1. LANSS	36
4.1. Hastaların demografik özellikleri	38
4.2. Cinsiyete göre ortalama yaş, EDSS, atak sayısı ve hastalık süreleri	39
4.3. LANSS değerlerinin dağılımı	39
4.4. LANSS değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	39
4.5. Nöropatik ağrı ile SEP arasındaki ilişki	40
4.6. Nöropatik ağrı ile eğitim arasındaki ilişki	40
4.7. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hasta gruplarının yaş, EDSS, atak sayısı ve hastalık süresi açısından karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), inflamatuvar aktivite, belirgin demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün, kronik bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. MS'in uzun yıllardır bilinen seyri atak ve düzelmelerle gider veya progresiftir (1, 2).

MS Hastalarında başlangıç belirtileri oldukça değişkendir. Hemen her türden nörolojik belirti ve bulgularla başlayabilir. Hiçbir klinik belirti MS için özgül değildir. MS'te ortaya çıkan semptomlar çalışmanın türüne, çalışma grubuna, kullanılan yöntemlere göre farklılıklar göstermektedir. McAlpine ve arkadaşlarının çalışmasında, MS başlangıç bulguları; bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük %40, optik nörit %22, parestezi %21, çift görme %12, vertigo %5, idrar yapmada güçlük %5 olarak belirtilmektedir (3).

McAlpine'in başka bir serisinde; parestezi %40, monoparezi/parezi %39, optik nörit %26 başlangıç bulguları olarak belirtilmektedir (3). Paty ve Poser'in 461 hastadan oluşan serisinde optik nörit %17, çift görme %13, parestezi ve duysal bozukluk %36, denge ve yürüme bozukluğu %18, motor güçsüzlük %10 olarak tanımlanmıştır. Ancak özellikle son yıllarda hasta kayıtlarının daha sağlıklı yapılması ve sağlıklı sorgulanması sonucunda başlangıç bulgusu olarak duysal ve paroksizmal bulguların daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir (3).

MS hastalarının bir kısmında ağrının belirgin bir semptom olduğu, bu ağrının her tür nöropatik ağrı ve en sık olarak da santral ağrı olabileceği düşünülmektedir. Portekiz'de 2009 yılında yapılmış bir çalışmada MS hastalarında ağrı sıklığı %34 olarak belirtilmiştir (4).

Santral sinir sisteminde primer bir lezyonun ya da disfonksiyonun neden olduğu veya başlattığı ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanmaktadır (5, 6). Nöropatik ağrı MS'de periferik veya santral kökenli olabilir. Santral ağrı ise beyin ve spinal kord lokalizasyonludur. Prevalansı %50-80 arasında olduğu düşünülse de 2005 yılında yapılan bir çalışmada %27,5-31,6 oranında saptanmıştır (7). Duysal yakınma ve ağrı birlikteliği %73,9'a çıkabilmektedir (8).

Olguların yaklaşık %28'inde mekanik veya termal hiperaljezi şeklinde bulgu vermektedir (7). MS'te klinik bulguların ortaya çıkmasından 7 yıl önce santral ağrı ilk semptom olarak ortaya çıkabilmekte veya tam tersi olarak hastalığın başlangıcından 25 yıl sonra görülebilmektedir (7).

Hastaların şikâyetleri arasında sıklıkla, ayaklarda, bacakların distalinde sürekli yanıcı ağrı, paroksizmal batıcı ağrı, ellerde parestezi, dizestezi, bacaklarda ve ayaklarda derin ağrı vardır. Bazı hastalarda yürümeyi engelleyecek şekilde önemli derecede allodini ve hiperaljezi bulunur. Ciddi derecede dizestezi olan hastalar tipik olarak korunmuş refleks, distal ağrı ve ısı duyusunda kayıp ve vibrasyon duyusunda azalma ve otonomik nöropati ile birliktelik gösterir (9, 10, 11).

Nöropatik ağrı; anksiyeteye, suçluluk duymaya neden olan ağır bir yük olarak hastaları çaresiz bırakır. Nöropatik ağrının tam olarak anlaşılması sorunun çözümünü kolaylaştıracaktır. Temelde subjektif kriterler taşıyan bu durumu objektif olarak değerlendirmek çok güçtür. Bu nedenle nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı ölçekleri kullanılmaktadır. En basit ve yaygın kullanılanı VAS (Vizüel Analog Skala) olup, ağrı yok (0) ile dayanılmaz ağrı (100) arasında bir puana karşılık gelecek şekilde 100 mm'lik bir çizgide hastanın ağrısını işaretlemesine veya 0-10 arası bir sayı olarak bunu sözle söylemesine (nümerik değerlendirme) dayanır (Scott ve Huskisson 1976). Diğer bir ağrı ölçeği LANSS ağrı ölçeği (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs)'dir. LANSS ağrı ölçeği diğerlerinden farklı olarak, sadece nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır. Türkiye'de geçerliliği 2004 yılında Yücel ve arkadaşları tarafından yapılmış bir testtir (12).

Çalışmamızda anamnez, sistemik ve nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemi ile RRMS tanısı almış 100 hastada VAS ve LANSS ağrı ölçekleri kullanılarak nöropatik ağrı sıklığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

MS, genellikle genç erişkinleri tutan, etiolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış, klinik gidişi öngörülemez, edinilmiş bir demiyelinizan hastalıktır (13). MS'in uzun yıllardır bilinen seyri ya atak ve düzelmelerle gider veya kroniktir. Kronik seyir atak ve düzelmeleri takip eden bir süreç sonunda gelişebildiği gibi, hastalığın başından itibaren de gözlenebilir (14).

Genç yetişkinlerde en sık görülen nörolojik dizabilite nedenidir (15-18). Kadınlarda daha sık izlenmekte olup kadın-erkek oranı: 1.7:1'dir. Hastalığın nedeni bilinmemekle beraber epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda üzerinde en fazla durulan olası nedenler, çevresel ve kalıtsal faktörlerdir, daha az olasılıkla enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır (18-20). Patoloji santral sinir sisteminin beyaz maddesinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skleroz alanlarından oluşan plaklar ile karakterizedir. Genetik duyarlılığı olan kişilerde çevresel faktörlerin otoimmün mekanizmaları tetikleme olasılığının, plakların ortaya çıkmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir (15, 17-19).

MS, hastalığın seyrine göre alt tiplere ayrılır. Hastaların büyük bir kısmında, MS ataklar halinde başlarken, az bir kısmında (%15) ise başlangıçtan itibaren progresif gidiş görülür. Ataklar; genellikle 24 saatten fazla süren yeni bir nörolojik semptomun ortaya çıkmasıdır ve bir önceki atakla arasında en az bir ay süre olması gerekir.

Klinik gidiş relapsing-remitting MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS), benign MS, malign MS, asemptomatik MS olarak tanımlanan farklı şekillerde olabilir (1, 2).

Relapsing remitting MS (RRMS); akut nörolojik ataklarla (relaps) karakterizedir ve ataklar arasında kliniğin stabil olduğu dönemler vardır. Ataklar tam veya kısmen iyileşme ile sonlanabilir. Hasta bir sonraki atağa kadar klinik olarak stabil kalır. Bu hastaların az bir kısmında (% 5-10) selim gidiş olarak belirtilen hafif ataklar, atak sonrası tam iyileşme ve yıllar içinde çok az dizabilite artışı olur.

PPMS hastaları, başlangıçtan itibaren progresif dizabilite artışı gösterirler ve atak geçirmezler. Progresif hastaların kadın- erkek oranı birbirine eşittir ve genellikle hastalığın başlangıç yaşı daha ileridir (>35 yaş).

PRMS hastaları, başlangıçtan beri progresif dizabilite artışı gösterirler ve zaman içinde eklenen ataklar gözlenir.

SPMS, RRMS hastalarının büyük bir kısmı (%50-60) sekonder progresif forma geçer. Başlangıçta ataklar ile olan hastalık, zamanla klinik olarak progrese olmaya başlar. Bazı hastalar atak geçirmeden progrese olurken, bazılarında ataklar devam edebilir, fakat ataklar arası dönemde belirgin kötüleşme vardır, klinikte stabilite yoktur (15, 17).

MS hastalarının % 80'inde hastalık yıllar içinde kötüleşir. Hastaların yarısı hastalığın başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra, baston yardımı ile yürüyebilecek durumda olur (21).

Hastaların nörolojik durumunu, özürülüğünü progresyonunu belirlemek için Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalası (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS) yaygın olarak kullanılmaktadır (EK1). EDSS toplam 10 puandan oluşur. Genel olarak, EDSS puanı 3,5 ve daha az olan hastalar minimal dizabiliteye sahiptir. EDSS değeri 6,0 olan hastalar destekle yürüyebilir ve 7,0 olanlar tekerlekli sandalyeye bağımlıdır (22).

MS hastaları klinik seyirlerine göre kategorize edilebilir. Fakat bunun için uzun yıllar takip gereklidir. Benign MS hastaları, başlangıçtan 15 yıl sonra dahi dizabiliteleri minimaldir. Hastaların bazılarında yıllar sonra bile (25 yıl gibi), ataklar ve/ veya progresyon görülebilir. Malign MS hastalarında ise hızlı progresif gidiş gözlenir ve başlangıçtan kısa bir süre sonra birçok nörolojik sistemde belirgin dizabilite olur. Bu form oldukça nadirdir (15).

Klinik bulgular ile hastalık süresi arasında ilişkinin varlığı, atak sırasında ve remisyonunda farklı klinik belirtilerin ortaya çıkması, kayıtlamalardaki yetersizlikler nedeniyle hastağın seyri sırasında ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin gerçek sıklığını saptamak oldukça zordur (2, 3, 25). Poser, Skephend ve Shibasaki ve arkadaşlarının yaptığı 3 ayrı çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; kas güçsüzlüğü %80, parestezi, duysal

bulgular %80, optik atrofi %44-70, sfinkter bozukluğu %56-74, mental bulgular %30 sıklıkta ortaya çıkmaktadır (3).

Duysal belirtiler en sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Özellikle ilk ataklarda en belirgindir. Duyu kaybı, paresteziler, dizesteziler ve hiperesteziler sıktır. Bunlar herhangi bir dağılımda olabilir, bir ya da iki ekstremitede, ekstremitelerin bir bölgesine sınırlı, gözde, yüzde ya da dağınık olarak bulunabilir (15, 23, 24). Lhermitte bulgusu (genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan ani başlangıçlı elektriklenme hissi) izlenebilir. Brown-Sequard sendromu tipi duyu bozukluğu görülebilir. MS hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Genellikle alt ekstremitede distalinde vibrasyon ve pozisyon duygusu azalmıştır.

Motor belirtiler ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir ve en sık bir veya her iki alt ekstremitede izlenirler. Kas zaafı, refleks artışı ve spastisite görülür. Motor belirti ve bulgular, akut ya da süreğen ve ilerleyici olarak görülebilir. Genellikle diğer belirtilerle birlikte dir. Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi veya bir ekstremitede güçsüzlük sık karşılaşılan belirtilerdir. Kas atrofisi genellikle kullanmamaya bağlı gelişir.

Optik nöropati, üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir (% 17). Hastaların %50'den fazlası yaşamının bir döneminde bir optik nöropati atağı geçirebilir (15, 23). En sık karşılaşılan belirti, bir gözde birkaç gün içerisinde gelişen görme azalmasıdır. Özellikle göz hareketleri sırasında oluşan göz çevresindeki ağrıya, fotofobi eşlik edebilir. Afferent pupil defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve görme alanı testinde sıklıkla tipik olarak santral veya parasantral bir skotom vardır. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir (retrobulber nörit), fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji veya eksudalar görülebilir (papillit). Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı, uthoff fenomeni (görme bulanıklığı güçlü bir egzersizi takiben veya pasif olarak ısıya maruz kalma ile ortaya çıkar ve vücut ısısı normale dönünce veya dinlenmeyi takiben düzelir) görülebilir. Bazen hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın, göz dibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemelerinde, sıklıkla optik sinir tutulumuna ait bulgu olabilir.

Serebellar belirtiler, hastalığın başlangıcında sık görülmez fakat hastalık ilerledikçe yaklaşık % 50 oranında ortaya çıkar. Sık görülen belirtiler, yürüme ataksisi, dismetri, disdiadokokinezi ve intansiyonel tremordur.

Beyin sapı bulgularından en sık görüleni yana bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmusdur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Bunlara ek olarak horizontal ve vertikal bakış parezileri görülebilir. Bazen 9. ve 10. sinir tutulumu ve buna bağlı yutma güçlüğü ve nazone konuşma olur, genellikle geç dönemde görülür. Fasiyal güçsüzlük, myokimi, blefarospazm olabilir. Akut tek yanlı işitme kaybı oldukça nadir bir belirtidir.

Genitoüriner sistem belirtileri sıklıkla izlenir. Bunlar sık idrara çıkma, yetişememe, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikâyetlerdir. Konstipasyon veya gayta inkontinansı daha az görülür. Yaklaşık olarak hastaların 2/3'ü azalmış libido bildirirler. Doğrudan nörolojik etkilenmenin yanında, duyu kaybı, fiziksel sınırlılıklar, depresyon, yorgunluk ek olarak hastalardaki seksüel güçlüklerle katkıda bulunur.

Kognitif bozukluklar MS hastalarının %40-70'inde bulunur. Yaş, hastalığın süresi, fiziksel özürülük kognitif işlev bozukluğu hakkında önceden fikir vermez. MS'te MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)'de görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir.

Psikiyatrik belirtiler, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. Anksiyete ve depresyon sık görülen belirtilerdendir. Bu semptomların hiçbiri fizik ve kognitif özürülük ya da MRG'de görülen lezyon yükü ile ilgili değildir.

Paroksizmal belirtiler MS için niteleyicidir. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır (saniyelerden 2 dakikaya kadar) ve sık olarak oluşur, bazen günde onlarca kez tekrarlayabilir. En sık görülen paroksizmal belirti trigeminal nevralkjidir, % 5 oranında görülebilir (23). Lhermitte bulgusu, hemifasiyal spazmlar ve vücudun diğer yerlerinde görülen nevralkjiler de paroksizmal belirtileri oluşturur. Hiperventilasyon, bazı duysal uyarılar ve postürler, bu belirtiler için uyarıcı özellikte olabilir.

Tonik spazmlar, sıklıkla bir taraftaki kol ve bacağı etkiler, bazen yüz veya her iki bacağı etkileyebilir. Bu spazmlar kortikospinal traktus boyunca herhangi bir yerden kaynaklanabilir. Genellikle akut bir ataktan düzelme fazı sırasında başlar ve birkaç ay sonra da tekrarlar. Yoğun ağrı, aynı tarafta ya da karşı tarafta bunlara eşlik edebilir (17).

Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriterleri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) uzun süreden beri kullanılan kriterlerdir (26, 27). Poser kriterlerinde MS hastalığı, klinik kesin MS, klinik olası MS, laboratuvar destekli kesin MS ve laboratuvar destekli olası MS olarak sınıflandırılmaktadır. McDonald's kriterleri ise en yeni olanıdır (2001). Bu kriterlere göre tanısız değerlendirme, MS, olası MS veya MS olmayan gruplar şeklinde yapılmaktadır (28). McDonald's kriterleri, MS hastalığındaki spesifitesi ve sensitivitesi sebebiyle MRG'yi ön plana çıkartması ile eleştirilmekte bu nedenle genellikle Poser kriterleri ile birlikte kullanılmaktadır.

MS hastalığında tanı koymakta kullanılacak kesin testler yoktur. Tanı temel olarak anamnez ve muayene bulgularına dayanmaktadır. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, görüntüleme yöntemleri ve nörofizyolojik testler tanıya yardımcı olan laboratuvar yöntemleridir.

BOS incelemesi, hem MS'in teşhisinde hem de hastalık aktivitesinin takibinde önemli katkılar sağlamaktadır. BOS'un elektroforetik analizinde oligoklonal immünglobulin G bantlarının varlığı en sık saptanan bulgudur. Kesin MS tanısı almış hastaların %90'ından fazlasında oligoklonal bant gösterilmektedir.

2.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, Uluslar arası Ağrı Çalışma Birliği tarafından 1994 yılında sinir sistemindeki primer bir lezyondan ya da fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmıştır. Ancak fonksiyon bozukluğu terimi etiyolojik açıdan sınırların net çizilmesine engel olduğundan tanım

konusunda tekrar arayışlar başlamıştır. 2008 yılında Treede ve arkadaşları nöropatik ağrı tanımını yeniden gözden geçirerek, nöropatik ağrıyı; somatosensoryal sistemde bir lezyon ya da hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlamışlardır (29).

Nöropatik ağrıyı nosiseptörlerin (sinir terminallerindeki ağrı reseptörleri) uyarımı olmaksızın, doğrudan doğruya periferik veya santral sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan ağrı olarak tanımlamak da mümkündür (30).

2.2.1. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrıya neden olan faktörler geniş bir alanda yer almaktadır. Klinik bakış açısıyla nöropatik ağrı incelendiğinde, kanserden diyabete kadar değişik hastalıkların semptomu olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Nöropatik ağrıyı öncelikle anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayırıp etiyolojik sınıflandırma yapmak daha uygundur.

Nöropatik ağrının en sık nedeni periferik sinir hastalıklarıdır. Nöropatik ağrı birçok jeneralize, simetrik polinöropatide görülür. Ancak hastaların çoğunda, özellikle de küçük liflerin ön planda tutulduğu durumlarda, tüm araştırmalara rağmen polinöropatinin nedeni bulunamaz ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik duyusal polinöropati tanısı alırlar. Nöropatik ağrı idiyopatik polinöropatilerin %65-80'inde, diyabet ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) hastalarının üçte birine yakınında görülür. Periferik nöropatik ağrı nedenleri ana başlıklar halinde tablo 2.1'de verilmiştir (31).

Santral nöropatik ağrı, santral sinir sisteminin lezyonu ile ortaya çıkan nöropatik ağrı olarak tanımlanmaktadır. Tablo 2.2'de santral nöropatik ağrı nedenleri sıralanmıştır (31).

Tablo 2.1 Periferik nöropatik ağrı nedenleri – Tan (31)'dan alınmıştır.

Metabolik ve endokrin hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Üremi • Hipotiroidizm • Karaciğer hastalığı
Beslenme yetersizliği, emilim bozuklukları ve alkolizm	<ul style="list-style-type: none"> • Alkolizm • Çölyak hastalığı • B1 (tiyamin), B6 (piridoksin) ve diğer vitamin eksiklikleri
İlaçlar/toksinler	İzoniazid, vinkristin, sisplatin, nitrofurantoin, disulfiram, kloramfenikol, metronidazol, dideoksiinozin, didoksisitozin, arsenik, talyum, kurşun, cıva
Enfeksiyonlar	Herpes zoster ve postherpetik nevralji, HIV, Hepatit B ve C Virüsü, Lepra, Lyme hastalığı
İnflamatuvar demiyelinizan hastalıklar	Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barre Sendromu)
Kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler	<ul style="list-style-type: none"> • Romatoid artrit • Sjögren sendromu • Sistemik lupus eritematozus • Sarkoidoz • Poliarteritis nodoza • Churg-Strauss vaskülit • Wegener granulomatozu • Temporal arterit
Paraproteinemiler	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonal gammopatiler • Primer ve sekonder amiloidoz • Kriyoglobulinemi
Kanser	Direkt etki ya da paraneoplastik (küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer karsinomlar, lenfoma)
Kalıtımsal	<ul style="list-style-type: none"> • Charcot-Marie-Tooth tip 5, tip 2B • Hereditör Sensoryel Aksonal Nöropati tip 1 • Fabry Hastalığı • Familyal amiloid polinöropati • Porfirik nöropati
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none"> • Kompleks bölgesel ağrı sendromları • Fantom ağrısı • Trigeminal ve glossofarengial nevraljiler • Tuzak nöropatiler • Radikülopleksopatiler • İdiyopatik küçük lif nöropatisi

Tablo 2.2 Santral nöropatik ağrı nedenleri – Tan (31)'dan alınmıştır.

Spinal kök/Dorsal kök gangliyonu	<ul style="list-style-type: none"> • Disk hernisi • Tümörler • Araknoiditler • Nevraljiler • Kök avülsiyonu
Spinal kord	<ul style="list-style-type: none"> • Spinal kord yaralanması • Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati • Siringomiyeli • Tümör • Postradyasyon miyelopatisi • Multipl skleroz • Vitamin B12 eksikliği gibi metabolik nedenler • HIV miyelopatisi • Sifiliz • Vasküler nedenler: infarkt, hemoraji,
Beyinsapı, talamus, subkortikal/kortikal	<ul style="list-style-type: none"> • İskemik ya da hemorajik inme (santral poststrok ağrı) • Arteriovenöz malformasyon • Siringobulbi • Tümör, abse, tüberkülom • Travmatik beyin hasarı • Cerrahi lezyonlar • Parkinson hastalığı

2.2.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. Nöropatik ağrının patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

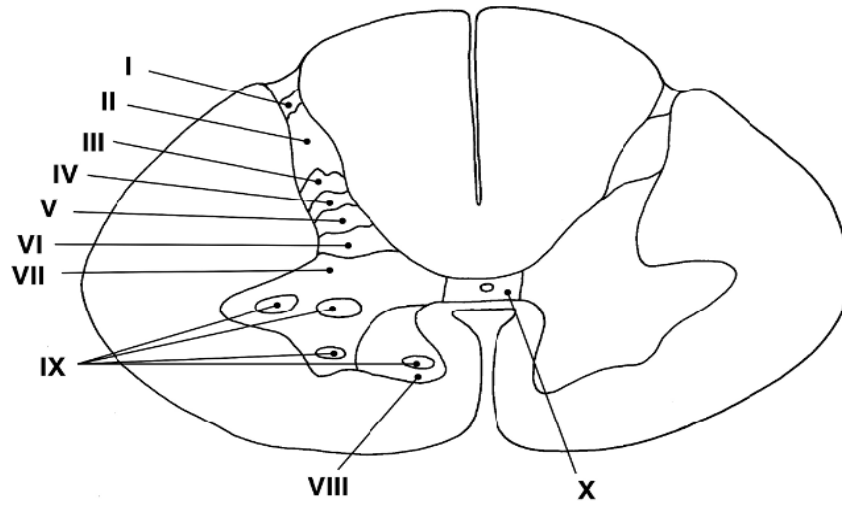
Normal şartlarda ağırlı uyarı afferent nosiseptör lifler aracılığıyla spinal korda iletilir. Nosiseptörler ağrının algılanmasında rol alan reseptörlerdir. Farklı her duyu için farklı reseptör söz konusudur. Yüzeysel dokunma duyusu Meissner, basınç duyusu Pacinian, sıcak duyusu Ruffini ve soğuk duyusu Merkel reseptörleri tarafından algılanır. Ağrı duyusu için özel bir reseptör yoktur ve subepidermal serbest sinir sonlanmaları tarafından algılanır. Her bir reseptör farklı çapta ve farklı kalınlıktaki miyelin tabakaları ile çevrilidir. Bu yüzden iletim hızları ve uyarılma eşikleri farklı olan sinirler tarafından medulla spinalise iletilir (32). Duyu iletiminden sorumlu lifler başlıca 4 gruba ayrılır (Tablo 2.2).

Tablo 2.3 Duysal Periferik Sinir Liflerinin Sınıflandırılması ve Fonksiyonları

Lif tipi	Lif çapı (mm)	İletim hızı (m/sn)	Fonksiyonları
Grup I (A α)	12-22	70-120	Kas içcikleri ve golgi tendon organlarından çıkan afferent uyarıyı taşır
Grup II (A β)	6-12	35-75	Yüzeysel dokunma duyusunu algılayan Meissner reseptörleri ile bağlantılıdır
Grup III (A δ)	1-5	4-30	Hem termal hem de mekanik uyarılara yanıt verir
Grup IV (C)	0.3-1.5	0.4-2	Aktivasyon eşiği en yüksek liflerdir ve ağırlı uyarılara yanıt verir

Nöropatik ağrı oluşumunda Adelta (A δ) ve C lifleri önemli rol alırlar. A δ ve C liflerine ortak olarak nosiseptör ya da ağrı lifleri adı verilir ve mekanik, termal ya da kimyasal zararlı uyarıların iletilmesinden sorumludur.

Medulla spinalis arka boynuzu duysal afferent impulsların modüle edildiği ve üst merkezlere yönlendirildiği önemli bir merkezdir. Arka boynuz Rexed laminaları denilen ve fonksiyonel olarak ayrılan farklı laminalardan oluşur (Şekil 2.1) (33). Nosiseptif bilgiler genellikle ilk laminalarla bağlantılıdır. Duysal girdilerin, spinal kordun laminalarının içine ayırt edici sonlanmaları işlevsel anlam taşımaktadır. Lamina I'deki nöronların büyük kısmı zararlı uyarılara (%75'i ağrı, %15'i zararlı soğuk ile ilgili) karşı spesifiktir. Oysa lamina IV ve V'teki ikinci sıra duysal nöronlar geniş bir dinamik dizilim gösteren nöronlar olup hem zararlı, hem de zararsız uyarıların iletilmesinde rol oynarlar. Örneğin, nosiseptif girdiler, spinal kord arka boynuzunun lamina I, II ve V'de sonlanırken, kas ve iç organlardan gelen girdiler spinal kord arka boynuzunun lamina I ve V'te sonlanırlar, yani lamina II (substantia gelatinosa)'de sonlanmazlar.



Şekil 2.1 Rexed lamina- Mendoza ve Foundas (33)'dan alınmıştır.

Zararlı ağrı bilgilerini taşıyan C lifleri, medulla spinaliste temel olarak lamina I (marjinal zon) ve lamina II (substantia gelatinosa)'da sinaps yaparlar. Aδ liflerinin çok küçük bir bölümü lamina I'de sinaps yaparlar da asıl bölümü lamina IV ve V'te sinaps yaparlar.

Lamina I'de oturan ikinci duysal nöronların çok küçük bir bölümünün aksonları lamina V'deki ikinci duysal nöronların aksonlarına katılarak traktus spinotalamikusu (STT) oluştururlar. Bu traktus spinal kordda lateral olarak yükselerek talamusun lateral çekirdeklerinde sonlanır. Daha sonra ise primer duysal korteks ile insular kortekse ulaşır.

Lamina I de oturan duysal nöronların büyük kısmı ise traktus spinomezensefalikus'u (traktus spinoparabrakiyalis) oluşturarak periakuaduktal gri cevher (PAG) ile parabrakial nükleus (PBN)'ta sonlanırlar (34). Buradan sonra ise amigdala ve hipotalamusa ulaşırlar. Bu yolak korku, anksiyete, kaçınma gibi ağrıyla ilgili emosyonel davranışlar ve otonomik reaksiyonlar ile endojen olarak ağrıyı düzenleyen yapıların aktivasyonu ile ilişkilidir (35).

Medulla spinalisin arka boynuzu zararlı uyaranlara karşı ilk yanıtın verildiği, bu impulsların modifiye edildiği ve bunlara karşı verilecek tepkinin ilk hazırlandığı ve üst merkezlere iletimin düzenlendiği yer olup, ağrı yolağındaki zamansal ve uzaysal sinaptik entegrasyonun ilk bölgesidir. Şekil 2.2'de ağrı yolları şematize edilmiştir (31).

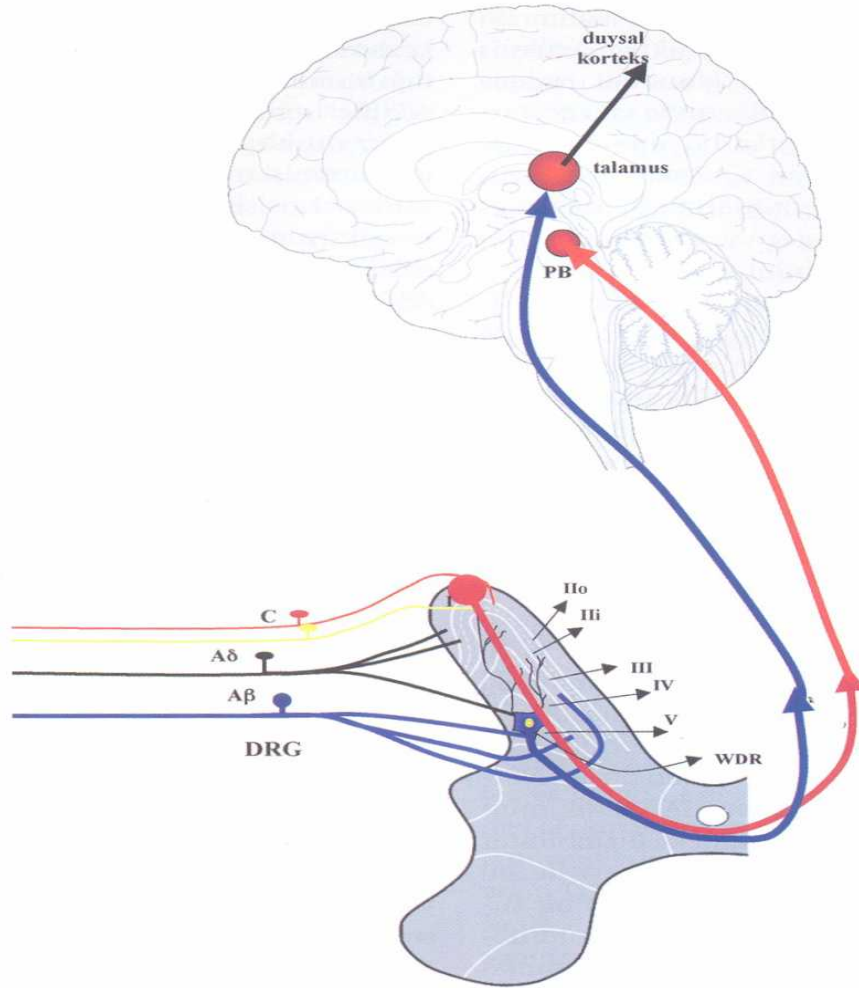
Prefrontal korteks, anterior singulat korteks, insular korteks ile amigdala ve hipokampusun yanı sıra talamus ve primer duysal korteks, ağrı ağrının işlenmesi ve ağrıya karşı verilecek yanıtlarla ilgili beyin bölgeleridir. Periferik ya da santral sinir sistemindeki bir hasar, ilgili bölgelerde uzun süreli nöronal plastisite değişikliklerine neden olur. Periferden kortekse dek uzanan somatosensoriyal yolların uzun süreli nöronal plastisiteye ilişindeğişiklikler nöropatik ağrının oluşumundan sorumludur (31).

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yolları ile ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol oynamaktadır. Bu yolların her birinin aktivasyonu statik ve dinamik allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı gibi nöropatik ağrı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuz, spinal kord, beyin sapındaki merkezler ile subkortikal ve

kortikal yapıların birinde ya da daha fazlasında nöropatik ağrıya yol açan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının ortaya çıkmasından ikisi periferde olmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur.

- A) Periferik sensitizasyon
- B) Ektopik deşarj
- C) A β liflerinin reorganizasyonu
- D) Santral sensitizasyon
- E) Spinal korddaki inen modölatuar ağrı yollarındaki değişiklikler

şeklinde sıralanabilir (31).



Şekil 2.2 Ağrı yolları – Tan (31)'dan alınmıştır.

Periferik Sensitizasyon: Periferik siniri etkileyen hastalıklar demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açar. İnflamatuar sürecin bir parçası olarak demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immun sistem hücreleri göç eder. Nositseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak; substans P (SP), nörokinin A, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptid), bradikinin, nöradrenalin, histamin salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, damarlarda genişlemeye, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörler salgılanır. Bu mediyatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinirin aktive olmasına ve sonunda primer hiperaljeziye neden olurlar. Histamin, H1 reseptörüne bağlanarak hücre içindeki protein kinazların aktivasyonuna yol açarak birçok reseptörün fosforile olmasına neden olur. Bunun sonucu olarak sodyum kanalları aktive olur ve TRPV-1 (Transient Receptor Potential Vanilloid-1) reseptörlerinin uyarılma eşikleri düşer (36). İnflamatuar substanslar sonucu sinir ucunda oluşan depolarizasyon dalgası proksimale doğru giderken akson refleksi yoluyla aynı sinire ait diğer hasarsız sinir uçlarına da yayılarak bu bölgelerde de SP ve CGRP salgılanmasına yol açar. Periferde açığa çıkan SP, mast hücrelerindeki Nörokinin-1 (NK-1) reseptörlerine bağlanarak mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olarak böylece lezyon bölgesindeki olaylar zincirinin sağlam bölgelerde de oluşmasına yol açar. Bu durum hiperaljezinin yayılması (sekonder hiperaljezi) ile sonuçlanır.

Periferdeki bu artmış duyarlılık, reseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürerek atmosfer ısı değişiklikleri ve kan damarlarının pulsasyonu ile tetiklenebilen ve görünüşte stimulustan bağımsız spontan ağrı durumlarına da neden olur. Buna ek olarak periferik sensitizasyonda rol alan mekanizmalar diğer kanalların aktivasyonu yoluyla periferik sinir uçlarında bir

aksiyon potansiyeli oluşturmak için yeterli olan bir depolarizasyon oluşturarak da spontan ağrının ortaya çıkmasına yol açabilir.

Ektopik Deşarj: Normalde periferik sinir sonlanmalarında aktivite başlatmak için düzenlenmiş yapılar yalnızca nosiseptörlerdir. Akson ya da sinir hücre gövdesinden köken alan bir aksiyon potansiyeli varsa bu patolojik bir ektopik ateşlenmeyi gösterir. Bu durum her hangi bir duysal uyaran olmadan duysal impulsların oluşmasına neden olur. Ektopik deşarjlar periferik sinirden veya sinir hücre gövdesinden kaynaklanabilir (37).

Periferden köken alan ektopik deşarjlar ya periferik sinir hasarından sonra iyon kanallarının kinetiklerinin değişmesi sonucu gelişen anormal membran eksitabilitesinden kaynaklanır (38) veya komşu sağlam sinir lifleri bu spontan aktivitenin kaynağı olabilir (39). Değişen kinetikleri nedeniyle ektopik deşarjların oluşumundan sorumlu tutulan en önemli yapı voltaj girişli sodyum kanallarıdır (VGSC). Özellikle sadece embriyonik nöronlarda bulunan ve bir sinir hasarından sonra periferik sinir ve dorsal kök ganglionlarında (DRG) yüksek oranda ortaya çıkan VGSC 1.3 kanalları ektopik deşarjların başlatılmasında önemli rol oynar (40).

Ektopik deşarjların ortaya çıkmasında potasyum kanallarının da rolü vardır. Sinir hasarından sonra potasyum akımlarındaki düşmeler sinirin hipereksitabilitesini artırır. Bununla bağlantılı olarak potasyum kanal blokerleri ektopik deşarjların ortaya çıkışını artırır (41).

Ektopik deşarjlar sadece hasarlı sinirden değil komşu sağlam C-liflerinden de çıkabilir. Bu durum olasılıkla lezyon bölgesindeki inflamatuvar mediyatörlerin etkisine bağlıdır. Çevredeki miyelinli lifler bu mediyatörlerin etkisinden miyelin tabakası sayesinde korundukları için bu tip ektopik deşarjlar yalnızca C-liflerinde görülür.

Ektopik deşarj oluşumunun bir diğer nedeni periferik sinir hasarından sonra denerve dokulardan salgılanan NGF (Nerve Growth Faktör)'nin sinir uçlarında hedef dokuyu innerve etmek için gelişen yeni kollaterallerin neden olduğu ektopik geçişler olabilir (42).

Aβ Liflerinin Reorganizasyonu: Sinir hasarından sonra afferent nöronların hem periferik hem de santral kısımlarında aksonal filizlenmeler ortaya çıkar. Bu, sinirin denerve olan yapılara tekrar ulaşabilmesi için gerekli bir durumdur. Eğer bu süreçte bir sorun olmazsa rejenerasyon başarılı olur. Bu rejenerasyon mekanizmasında NGF önemli bir rol üstlenir. NGF hasarlı sinirin çevresindeki dokulardan ve Schwann hücrelerinden salgılanır. NGF sağlam sinirlerde bulunan TrkA (tirozin kinaz A) reseptörleri aracılığıyla dorsal kök ganglionlarının hücre gövdesine taşınarak BDNF (Brain Derived Neurotrophic Faktör), GDNF (Glial Derived Neurotrophic Faktör) gibi nörotrofinlerin yapımını ve salınımını sağlar. Bu trofik faktörlerin etkisiyle arka boynuzun derin laminalarındaki Aβ liflerinde aksonal filizlenme başlar ve Aβ liflerinin santral terminallerinde yapısal bir reorganizasyon gelişir (43, 44). Lamina III-V gibi medulla spinalisin arka boynuzunun derin tabakalarında sonlanması gereken terminal yapılar süperfisiyal tabakalara doğru uzanarak burada normalde Aδ ve C-liflerinden nosiseptif girdi alan ve asıl olarak zararlı bilgileri supraspinal merkezlere taşıyan ikinci duysal nöronlar ile sinaps yaparlar. Bunların sonucu da düşük uyarılma eşiği olan ve hızlı ileten Aβ liflerinden gelen taktıl inputlar arka boynuzun süperfisiyal tabakasına ulaşarak buradan ağrı algısı ile ilgili kortikal merkezlere iletilir. Bu durum klinik olarak taktıl allodini olarak karşımıza çıkar.

Santral Sensitizasyon: Nosiseptörün santral sonlanmasına ulaşan depolarizasyon dalgası burada VGCC'lerini aktive ederek presinaptik sinir ucuna Ca^{2+} (kalsiyum iyonu) girişine neden olur. Ca^{2+} presinaptik alana girmesi nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımı için gereklidir. Böylece Ca^{2+} (kalsiyum iyonu)'nin presinaptik alana girmesi ile sinaptik aralığa glutamat, SP, BDNF salınır. Glutamat postsinaptik membran üzerinde bulunan NMDA (N-methyl-D-aspartate) ve daha az oranda AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole) reseptörlerine bağlanarak postsinaptik sinir ucuna Ca^{2+} girişine neden olur. Sinaptik aralıkta bulunan glutamat ayrıca GABAerjik inhibitör internöronlar üzerindeki NMDA reseptörleri aracılığıyla bu nöronlarda disinhibisyona neden olur. Sinir hasarından sonra VGCC'lerinin

daha uzun süre açık kalması sonucunda sinaptik aralığa daha fazla glutamat salınımına neden olur. Sinaptik aralıkta aşırı glutamat GABAerjik inhibitör internöronların seçici apoptozisine yol açar. Ayrıca postsinaptik membran üzerinde kalıcı plastik değişiklikleri tetikler ve süperfisiyel arka boynuz nöronlarının uyarılabilirliği artar. Periferde ağrı olarak algılanan bu durum santral sensitizasyon olarak adlandırılır (45). Normalde arka boynuz gelen girdilerin çoğu eşik-altı girdilerdir yani bir aksiyon potansiyeli oluşturmak için çok zayıftırlar. Ancak santral sensitizasyonun gelişiminden sonra bu eşik-altı inputlar kolaylıkla bir aksiyon potansiyeli oluşturabilirler (46). Santral sensitizasyon durumunda nosiseptif uyarıların varlığında arka boynuz nöronlarının aktivasyonu saniyeler içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca kalıcı olur. Hatta stimulus çok düşük düzeylerde bile sürdürülse santral sensitizasyon kalıcı hale geçebilir. Her ne kadar bu aktivite bağımlı santral sensitizasyon arka boynuzun hem süperfisiyel, hem de derin laminalarında görülse de özellikle NK-1 reseptörü taşıyan lamina I'deki spinotalamik ya da spinoparabrakial nöronlar için çok önemlidir.

Spinal Korddaki İnen Modulator Ağrı Yollarındaki Değişiklikler:

Frontal lob, anterior singulat korteks, insula, amigdala ve hipotalamus gibi beyin merkezleri ile periakvaduktal gri cevher, Rafhe nükleusu ve lokus seruleus gibi beyin sapı merkezlerinin rostral ventromediyal medulla (RVM) aracılığıyla spinal kord arka boynuzu üzerinde uyguladıkları kontroldeki değişiklikler de nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunur. Bu yolların bir bölümü ağrı iletimi üzerinde inhibitör, diğer bölümü ise eksitatör etkilidir. Bu eksitatör ve inhibitör yollar arasındaki denge, ağrının iletiminde ve ağrıya karşı verilecek emosyonel yanıtların belirlenmesinde önemlidir (47).

İnen modülasyon yollarından salgılanan monoaminler (serotonin, norepinefrin, dopamin gibi) primer nosiseptif afferentler, arka boynuz projeksiyon nöronları, lokal eksitatör ve inhibitör internöronlar ve glia hücrelerinde bulunan farklı reseptörler aracılığıyla nosisepsiyonu kontrol ederler.

Monoaminlerin antinösetif etkileri presinaptik 5HT_{1B} (serotonin), α -2 (norepinefrin) ve D₂/D₃ (dopamin) reseptörleri tarafından düzenlenir. Ancak serotonin hem postsinaptik 5-HT₂, hem de presinaptik ve postsinaptik 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla, dopamin ise D₁ reseptörlerini aktive ederek eksitatör (nösetif) etki de gösterir (48).

Nöropatik ağrının spinal kontrolünde bu monoaminergic sisteme ek olarak opioid reseptörlerinin de önemli etkisi vardır. Özellikle beyin sapı yapılarında ve spinal kord arka boynuzundaki μ -OR (Opioid Reseptör)'ler antinösetisyonda rol oynar. Bir periferik sinir hasarından sonra arka boynuzdaki μ -OR sayısında belirgin bir azalma görülür. Bunun dorsal kök ganglion nöronlarındaki sentezin azalması ya da reseptörün sinir uçlarına transportunun bozulmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu da hiperaljezi ve alodini gelişimine katkıda bulunur (49, 50).

Nöropatik ağrı yukarıdaki mekanizmaların hangisi ile başlarsa başlasın, nösetif sistemin dinamik özelliklerinden dolayı zamanla diğer mekanizmaların da gelişmeye başlayacağı ve sonuçta mevcut nöropatik ağrı tablosunun ağırlaşmasına neden olacağı unutulmamalıdır. Bu durum nöropatik ağrı tedavisinde kullanılacak ilaçların seçiminde özellikle önemlidir.

2.2.3. Nöropatik Ağrı Semptomları

Santral veya periferik sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanan nöropatik ağrı, değişik patofizyolojik mekanizmalarla farklı semptomlara yol açabilir. Periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon ve reorganizasyon, inhibitör kontrollerin kaybı ve ektojik deşarjlar nöropatik ağrı semptomlarından sorumlu mekanizmalardır. Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri geniş bir yelpazede yer alır. Uyuşma gibi muayenede his kaybı ile ilişkili olan negatif semptomlar olabileceği gibi yanma, iğnelenme, elektrik çarpar gibi ağrı, parestezi ve dizestezi, alodini ve hiperaljezi gibi pozitif semptomlar da olabilir. Nöropatik ağrının şiddeti ise hafiften çok şiddetliye kadar değişen şiddette olabilir. Nöropatik ağrı bir uyarının varlığında ortaya çıkabildiği gibi, spontan olarak yani herhangi bir uyarı olmaksızın da ortaya çıkabilir.

Nöropatik ağrı semptomlarından bir kaçını aynı hastada birlikte veya farklı zamanlarda görülebilir. Ağrılar sürekli olabileceği gibi paroksizmal de olabilir. Bazen ağrılar günlerce sürerken bazen saniyeler, dakikalar sürer ve gün içinde defalarca tekrarlar. Nöropatik ağrının yerleşimi ve yayılımında etiyoloji son derece önemlidir. Etkilenen sinir sistemi bölgesinin genişliği (periferik veya santral) etiyolojiye göre değişir. Etkilenen tek bir sinirin dermatomunda, pleksusların innerve ettiği dermatomlarda (proksimal veya distal), el ve ayakların distallerinden diz-dirseğe dek çıkan bölgelerde, baş ve gövdede, tüm vücut yarısında nöropatik ağrı hissedilebilir.

Hastalık seyri sırasında farklı nöropatik ağrı semptomları (yanıcı, elektrik çarpar gibi, parestezi, dizestezi gibi) birlikte bulunabilir. Diğer yandan aynı nöropatik ağrı semptomları farklı nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Bu nedenle nöropatik ağrı semptomu spesifik bir hastalığa işaret etmeyeceği gibi hastalıkların da spesifik nöropatik ağrı semptomları yoktur.

Nöropatik ağrı uyku ve duyu durum bozukluklarına yol açmaktadır. Özellikle geceleri olan veya artış gösteren yanma şeklindeki ağrılar uyku bozukluklarına yol açar. Hem ağrının kendisi hem de yol açtığı uyku ve duygudurum bozuklukları ekonomik ve sosyal hayatta kayıplara yol açarak hastaların yaşam kalitelerini belirgin olarak etkilemektedir. Nöropatik ağrı semptomlarının iyi tanımlanması ve klinik özelliklerin detaylı olarak saptanması altta yatan mekanizmaları ve patolojiyi açıklayabilir. Böylece en iyi tedavi stratejisinin seçilmesine yardımcı olabilir. Nöropatik ağrının tanımlanmasında diğer ağrıların tanımlanmasından farklı olarak değişik terminolojiler kullanılmaktadır (31). Bu farklı terminolojiler tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4 Nöropatik ağrı semptom terminolojisi, tanımlamaları ve mekanizmaları – Tan (31)'dan alınmıştır.

Semptom Terminoloji	Tanım	Mekanizma
Parestezi	<ul style="list-style-type: none"> Karınçalanma, iğnelenme gibi anormal duyular Spontan veya bir uyaran varlığında ortaya çıkabilir 	Ektopik deşarj
Dizestezi	<ul style="list-style-type: none"> İğnelenme, karınçalanma gibi anormal duyuların ağrılı veya nahoş olarak hissedilmesi Spontan veya bir uyaranla ortaya çıkabilir 	Ektopik deşarj Santral sensitizasyon
Elektrik çarpar gibi veya saplanıcı ağrı	<ul style="list-style-type: none"> Saniyeler veya dakikalar süren, genellikle orta şiddette ağrılı duyular Spontan ortaya çıkar. Nadiren uyaran ile görülebilir 	Ektopik deşarj İnhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperalezi	<ul style="list-style-type: none"> Ağrılı bir uyarının daha önceki tecrübeler veya normal bölgelere kıyasla, olması gerekenden daha şiddetli bir ağrı uyandırması Uyaran ile ortaya çıkar Alt tipleri vardır. <p>Basınç hiperalezisi; Künt bir prob veya cisim ile tonik uyarıya karşı oluşan hiperalezi Dinamik hiperalezi; Pamuk veya fırça ile ortaya çıkan hiperalezi Punktat hiperalezi; Noktasal bir uyaran ile ortaya çıkan hiperalezi</p>	Periferik ve santral sensitizasyon
Allodini	<ul style="list-style-type: none"> Normalde ağrı yanıtı uyandırmayan bir uyarının ağrı uyandırması (örneğin giysinin vücuda temasında ağrı uyandırması) Hiperalezidekine benzer şekilde alt gruplara ayrılır (punktat, dinamik, statik, basınç) 	Santral sensitizasyon (A β liflerine karşı) Santral reorganizasyon (A β lifleri) İnhibitör mekanizmaların kaybı

2.2.3. Nöropatik Ağrı Skalaları ve Klinik Değerlendirme

Nöropatik ağrılı hastaların değerlendirmesinde anamnez, fizik muayene ve radyolojik incelemeler önemli yer tutar. İnsan hayatında çok önemli olumsuz etkileri olabilen ağrının ortak bir dil ile ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ağrı şiddeti, ağrının objektif değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Ağrı subjektif olduğu ve kişiden kişiye değişiklik gösterdiği için, objektif ölçümü çok zordur. Ölçümde esas olan hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmaktır. Ağrı şiddetinin ölçümünde genellikle kişinin geçmişteki deneyimlerinden yararlanır. Hastanın entellektüel düzeyi de göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Nöropatik ağrının anormal duyularından olan parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hiperpati, allodini gibi semptomlar ve ağrının şiddeti çeşitli ağrı skalalarının uygulanması ile saptanabilir. Böylece subjektif kriterler taşıyan ağrının ifade edilmesi objektif biçimde değerlendirmede oldukça önemlidir. Skalaların nosiseptif bir ağrının nöropatik ağrıdan ayrımında da önemli yeri bulunmaktadır.

Ağrı ölçümünde kullanılan çok çeşitli ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler genel olarak, tek boyutlu ve çift boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır.

A) Tek Boyutlu Yöntemler

a) Vizüel Analog Skala (VAS): Son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. Klinik ve laboratuvar koşullarında ağrı şiddetinin hızlı bir şekilde ölçülmesinin istendiği durumlarda VAS sık kullanılır. Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler (51). VAS sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. Günümüzde VAS, ağrı şiddeti yanında afektif komponentinin ölçülmesinde de (ağrı nedeni ile kendinizi ne kadar kötü hissediyorsunuz ?) kullanıldığından çok yönlü bir ölçüm olduğu kabul edilir. VAS'ın kullanılması oldukça kolay olmakla beraber güvenilir verilerin elde edilebilmesi için VAS'ın özellikle de uç noktaların hastalara iyice açıklanması

şarttır (0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı veya hayal edilebilen en şiddetli ağrı). VAS, hastaya uygun, standardize edilmiş kısa ifadeler ile açıklanmalıdır.

b) Sayısal Değerlendirme Skalaları: (Numerik Rating Skala (NRS)):

VAS'a göre benzer fakat bir çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş giderek büyüyen sayıları içerir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolay anlaşılır. Hem yazılı hem sözlü olarak uygulanır.

c) Kategori Değerlendirme Skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden ibarettir. Örneğin Melzack ve Targerson hazırladıkları sözel tanımlayıcı skalada ağrının şiddetini tanımlamak için hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç, işkence eder gibi kelimelerini kullanmışlardır.

Kategori skalalarının sözel olmayan şekilleri de vardır. Örneğin değişik şiddette ağrısı olan kişilerin yüz ifadelerini gösteren resimlerden oluşmuş resim skalaları. Bu tip skalalarda hastalar uç sözcükler ya da şekiller yerine, ortada yer alanları kullanmak eğiliminde olduklarından, ağrı şiddetinin tam olarak değerlendirilmesi zordur.

B) Çok Boyutlu Yöntemler

Değerlendirme sonrasında ağrının şiddeti, tipi, lokalizasyonu yanı sıra ağrının yaşama ve kişiye olan etkisinin de anlaşılmasına imkan verir. Çok boyutlu yöntemler ağrıya komorbid durumların eşlik edip etmediğini göstermede yardımcıdır. Bunlar içinde en çok kullanılan McGill Melzack Ağrı Soru formudur (McGill Pain Questioner).

a) McGill Melzack Ağrı Soru Formu (McGill Pain Questioner (MPQ)):

İlk kez Melzack ve Katz tarafından 1971 yılında geliştirilmiştir. Ağrıyı sensoriyel, afektif ve değerlendirme yönünden inceleyen dört bölümden oluşur. MPQ'nun ilk bölümünde, hastanın ağrısının etkilediği vücut bölgesi veya bölgelerini işaretlemek üzere ön ve arkadan görünümü çizilmiş iki vücut

resmi vardır. Hastanın ağrısının yerini, vücut şeması üzerinde işaretlemesi ağrı derinden geliyorsa 'D' vücut yüzeyinde ise 'Y' harfi ile belirtmesi istenir. İkinci bölümde 'ağrınız neye benziyor' sorusu sorulur. Ağrıyı duysal (*sensory*), duygusal (*affective*) ve değerlendirici (*evaluative*) yönünden tanımlayan 2 ile 6 arasında değişen tanımlayıcı kelimenin yer aldığı 20 kelime grubu vardır. İlk 10 kelime grubu duysal boyutu, sırasıyla sonraki 5 kelime duygusal boyutu, 16. kelime grubu değerlendirici, son 4 kelime grubu ise ağrının farklı yönlerini gösteren çok yönlü kelimelerden oluşur. Hasta kendine uygun olan gruptan uygun olan kelimeleri işaretler. Her gruptan uygun olan bir kelime işaretlenebilir veya eğer uygun değilse grup tümüyle geçilebilir. Üçüncü bölümde, ağrının zamanla ilişkisi ayrıca ağrıyı nelerin azaltıp nelerin arttırdığı sorulur. Dördüncü bölümde ise; hastadan ağrı şiddetini belirlemeye yönelik sorular sorulur. Ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerden oluşan bir derecelendirme skalası üzerinde değerlendirilir. McGill Ağrı Anketinin Türkçe'ye geçerlilik ve güvenilirliği Kuşuoğlu ve ark. tarafından 2003 yılında yapılmıştır.

b) West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Çizelgesi: MPQ'dan daha kısa, daha klasik ve psikometrik özelliği olan bir yöntemdir. Kronik ağrı problemlerinin boyutlarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. 52 maddelik bu soru formunda 3 bölüm yer alır:

- I. Ağrı ve ızdırabın, normal aile ve iş ilişkileri ve sosyal destek ile bağlantılarını araştıran 5 genel boyutu
- II. Ağrıyı ve ızdırabı ortaya koymada kişisel algılamaların belirlenmesini
- III. Günlük işlerdeki ağrı ile etkileşimin sıklığını belirler.

c) Kısa Form 36 (Yaşam Kalitesi Ölçümü (SF-36)): Hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi, ağrı tedavisinin en önemli hedeflerinden birisidir. Bu nedenle yaşam kalitesi de gerek tanı, gerekse tedavi sırasında değerlendirilmesi gerekir. Bu sorgulama formunda fiziksel fonksiyon görme,

bedensel ağrı, fiziksel ve duygusal rol, akıl sağlığı, sosyal fonksiyon görme ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir.

d) Ağrı Günlüğü: Kronik ağrılı hastada ağrı günlüğü kullanımının bazı avantajları vardır. Günlük her gün doldurulduğu için hasta poliklinikte görüldüğü andaki ağrı deneyimiyle yanlış karar alınmaz. Ucuzdur. Hastanın evdeki ağrı davranışı hakkında bilgi sağlar. Ağrı günlüğü sayesinde davranış modelleri belirlemek mümkündür. Gün içindeki aktiviteleri ortaya koyar. Günlükle ilgili kısıtlayıcı durumlar da vardır. Örneğin; günlüğün güvenilirliği bilinmemektedir. Çünkü tamamen hastanın ifadesine bağlıdır. Bazı hastalar günlüğü günlük her saat, bazıları ise retrospektif olarak randevu saatinden önce doldurur.

e) LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds nöropatik belirti ve bulgu değerlendirmesi): Ağrı ölçeği, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek basit ancak yararlı bir testtir. LANSS iki bölümden oluşur. Hastanın kendisinin doldurduğu ilk bölüm ile doktorun kısa fiziksel muayenesini içeren ikinci bölüm olmak üzere. Hastanın kendisinin cevapladığı beş soru (maksimum 16 puan) ile nöropatik ağrı ile ilişkili deneyimleri tanımlanır (iğnelenme, parestezi, otonomik değişikliklere bağlı deride renk değişikliği, elektriklenme ve yanıcı ağrı gibi). Fiziksel muayene kısmında ise pamuk ile ağrısız ve ağrılı alana dokunularak allodininin olup olmadığı test edilir. Ayrıca 23 numara iğne kullanılarak aynı alanlarda pin-prick algısı değerlendirilir. Kişinin sözel tanımlaması ve nörolojik muayene sonucunda elde edilen skor ile hastanın ağrısının nöropatik ya da nosiseptif karakterde olduğuna karar verilir. Skor 12 ve üzerinde ise nöropatik, 12'nin altında ise nosiseptif ağrı olarak sınıflandırılır. Testin duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %87'dir (52, 53).

f) S-LANSS (Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs): LANSS ağrı skalasının modifiye edilmiş formudur. Kişinin kendisinin testi yapabilmesine imkân verir. Nöropatik orijinli ağrıyı

nosiseptif ağrıdan ayırmayı amaçlar. LANSS skalasındaki hekimin yapmış olduğu klinik muayene ile ilgili olan iki soru yerine hastanın kendi kendisini değerlendirdiği aynı skora sahip iki soru yer alır. Bu nedenle skorelama sisteminde yeni bir uyarlamaya gerek yoktur. Orijinal LANSS ağrı skalası olarak tanımlanırken S-LANSS daha çok 'ağrı skoru' olarak adlandırılır. Bunun nedeni olguları skor değerine göre tanımlamayı amaçlamasıdır. S-LANSS ek olarak ağrılı alanların tanımlanması için vücut haritası içerir. S-LANSS ağrı skorunda hasta geçtiği hafta hissettiği en kötü ağrıyı değerlendirir. Sorulara 'evet' ya da 'hayır' cevabını verir. Skorelama sonunda 12 ve üzerinde puan alan hastalarda mevcut olan ağrı, öncelikli olarak nöropatik ağrı lehine değerlendirilir (29, 30).

g) DN4 Sorgulama Formu: Fransız nöropatik ağrı grubunun geliştirdiği nöropatik ağrı ile ilişkili semptom ve bulguların bir araya getirildiği bir ankettir. Dört soru ile nöropatik ağrı değerlendirilir. İlk iki soru hasta ile görüşmeye, diğer iki soru ise klinik muayeneye dayanır. Birinci soru ağrının karakteristiğini tanımlar (yanma, ağrılı soğukluk, elektrik çarpması). İkinci soru ağrılı alandaki parestezi/dizesteziyi (ürperme, iğnelenme, uyuşukluk, kaşınma) sorgular. Üçüncü soru ağrının lokalize olduğu bölgede yapılan muayenede saptanan duysal defisiti sorgular (dokunma ile hissizlik, ağrı ile hissizlik). Dördüncü soru ise sürtünmenin ağrıya ya da ağrıda artışa neden olup olmadığını (sürtünme ile ağrıda artış oluyor mu?) sorgular. Kişi sorulara evet ya da hayır olarak yanıt verir. Her evet yanıtına 1 puan, her hayır yanıtına 0 puan verilerek toplam puan hesaplanır. Nöropatik ağrı için sınır değeri 4/10 olarak belirlenmiştir. DN4 anketi basit semptom kombinasyonları ile sinir sistemi yaralanmalarından kaynaklanan ağrı ile somatik ağrının ayırımında yarar sağlar ve ağrının patofizyolojisindeki değişik mekanizmaları yansıtır.

h) Kısa Ağrı Çizelgesi: Ağrı şiddetini ve ağrının neden olduğu sosyal engellemeyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ağrının şiddetine yönelik 4, ağrının neden olduğu fonksiyonel engellemeye yönelik 7 soru sorulur. Kişinin sorulara NRS üzerinden cevap vermesi (0: ağrı yok, 10: hayal edebileceğiniz

en kötü ağrı. 0: engelleme yok, 10: tamamen engelleme var) istenir. Kısa ağrı çizelgesi ile kişinin sorgulama anındaki ağrısı, 24 saatlik süre içinde olan en şiddetli, en hafif ve ortalama ağrısı değerlendirilir. Ağrı şiddeti, ağrı yoğunluğu ile ilgili soruların skoru toplanarak, ağrının fonksiyonel engelleme üzerine olan etkisi ise bununla ilgili 7 sorunun skoru toplanarak hesaplanır.

2.2.5. Nöropatide Elektrofizyolojik Çalışmalar

Son derece subjektif bir duyu olan ağrı duyusunu ölçen nörofizyolojik bir test yoktur. Ancak ağrıya neden olan nörojenik lezyonların araştırılmasında bir çok yöntem kullanılabilir. Özel testler arasında, motor sinir ileti incelemeleri (sinir ileti hızlarının ölçümü, BKAP -Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli amplitüdlerinin ölçümü) ve daha klasik bir yöntem olan elektromiyografi (EMG) sayılabilir.

İğne EMG

a. İstirahat anındaki iğne EMG: Kas istirahatta iken tam elektriksel sessizlik vardır. Nöropatide ise spontan aktiviteler görülür

b. İstemli hafif kası anındaki iğne EMG: Nöropatide, motor ünit potansiyeli süresinde ve amplitüdünde artış ile polifazi saptanır.

c. İstemli tam kası anındaki iğne EMG: Normal kaslarda normal interferans varken, nöropatide seyrelme görülür.

Nöropatide elektrofizyolojik incelemeler normal çıkabilir (eğer hastada küçük liflerin tutulumuna bağlı nöropati var ise büyük çaplı liflerin değerlendirildiği elektrofizyolojik çalışmalar normal çıkar). Kalın miyelinli sensoryal liflerin sinir ileti hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdünün ölçülmesi ve son yıllarda geliştirilen tek duysal liflerden doğan ektojik impulsların varlığını saptayan mikronörografi çok önemli tanı yöntemleridir.

Hastaya sural sinir biyopsisi veya intraepidermal sinir lifi analizi için deri biyopsisi yapılabilir. Gerekli tetkikler yapıldıktan sonra nöropatik ağrılı hastanın tedavisinde ağrıya neden olan periferik ve santral mekanizmaların bir şekilde baskılanması veya durdurulması için tedavi başlanır.

2.2.6. Nöropatik Ağrıda Tedavi

Nöropatik kaynaklı ağrının tedavisi oldukça zordur. Patofizyolojiyi daha iyi anlamak ve yeterli tedavi sağlamak için günümüzde çeşitli hayvan modelleri ile çalışmalar yapılmıştır. Bu modeller ile yapılan araştırmalar yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Ne yazık ki mekanizmanın detaylı olarak anlaşılması tedavi başarısını artırmamıştır. Nöropatik ağrının tedavisinde antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlar, lokal anestetikler, opioidler gibi çeşitli ilaçların yanı sıra TENS ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır. Uygun tedavi, seçenekler denenerek bulunmaktadır. Bu tür hastalarda “deneme yanılma yöntemi” uygulanmaktadır.

Nöropatik ağrı tedavi stratejileri geniş anlamda şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Fiziksel Tıp ve rehabilitasyon
- Bilişsel-Davranışsal Tedavi
- Farmakolojik Tedavi
- Girişimsel Tedavi

A) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur. Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonun (TENS), ultrason gibi fizik tedavi ajanları, buz tedavisi, masaj tedavisi akupunktur gibi tedavi seçenekleri denenebilir.

B) Bilişsel-Davranışsal Tedavi

Kronik ağrıya bağlı uyku bozukluğu ve ağrı ile yaşamının olumsuz sonuçlarından biri anksiyete ve depresyondur. Depresyon en yaygın olanıdır.

Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, meditasyon olarak sayılabilir.

C) Farmakolojik Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezik kullanım basamaklarında tanımlanan analjezikler ve opioidler gibi standart tedaviler nöropatik ağrıya az oranda yanıt verirler. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar. Bu ilaçlar FDA (gıda ve ilaç kurulu) tarafından onaylanmamakla birlikte amitriptilin ve gabapentin dahil pek çok adjuvan ilaç son yıllarda primer olarak ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Böylece trisiklik antidepresanlar (TSA) ve antiepileptik ilaçlar (AEİ) nöropatik ağrı tedavisinin temel ilaçları olmuştur.

a) Trisiklik Antidepresanlar: En çok kullanılan nöropatik ağrı ilaçlarıdır. Bu ilaçlar serotonin ve nöradrenalin geri alımını bloke ederek, NMDA reseptörlerini antagonize ederek ve sodyum kanal inhibisyonu yaparak ağrıya azalmaya neden olurlar. Gerek spontan ağrı ve gerekse hiperaljezi, trisiklik antidepresanlara çok iyi cevap verirler.

b) Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI): TSA'lara göre daha az etkili bulunmuştur.

c) Selektif Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörü (SNRI): Venlafaksin TSA'ya göre daha az yan etki içermekle birlikte gerek kansere gerekse diyabete bağlı nöropatik ağrıya etkili bulunmuştur.

d) Antikonvülzan İlaçlar: Antiepileptik ilaçlar nöropati tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları GABA inhibitör sistem aracılığıyla direkt veya indirek aktivasyon ve sodyum kanalları blokajıdır. Ayrıca arka kök gangliyon hücrelerinin deşarjında azalma, nosiseptif nöronların tekrarlayıcı ateşlenme eşiğinin yükseltilmesi ve sinaptik transmisyonun inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Kemik iliği depresyonu,

hepatik disfonksiyon, konfüzyon, ataksi, nistagmus, çift görme gibi yan etkileri vardır. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit birinci kuşak, lamotrijin, gabapentin ve topiramet ikinci kuşak antiepileptiklerdir. Karbamazepin trigeminal nevraljide, gabapentin diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide, lamotrijin ise santral ağrıda daha yararlıdır. Hastanın ağrısı keskin, delici ya da elektrik şok benzeri ise antiepileptik ilaçlar yararlıdır ve denenmelidir.

Karbamazepin: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan en eski antiepileptik ilaçtır. Voltaj kapılı sodyum kanallarının aktivitesini engelleyerek aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı sürekli ateşlenmelerini azaltır. Hastada keskin batıcı ya da elektrik çarpar tarzda ağrı varsa denenmelidir. Özellikle trigeminal nevraljide öncelikli tedavi seçeneğidir.

Okskarbazepin: Karbamazepinin ketoasit analogu olup karbamazepine oranla daha iyi tolere edilen bir ilaçtır.

Fenitoin: Nöron içine sodyum iyonu akımını engelleyerek depolarizasyonu, ayrıca kalsiyum iyonu akımını da önleyerek nöronun tekrar uyarılabilmesini engeller. İnsülin serbestleşmesini inhibe ederek hiperglisemiye arttırır. Bu nedenle ağrılı diyabetik polinöropatide kullanımından kaçınılmalıdır. Trigeminal nevralji, postherpetik nevralji ve santral ağrıda kullanılmıştır.

Gabapentin: Son yıllarda nöropatik ağrı konusunda en iyi araştırılmış antikonvülzandır. Kesin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, etkinliğinin kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ -delta subünitine bağlanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sodyum kanallarının inhibisyonu, nörotransmitter düzeylerinin değişikliğe uğratılması gibi etkileri vardır. Büyük ölçekli kontrollü klinik çalışmalarla gabapentinin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve hiperaljeziyle seyreden diğer nöropatik ağrılı durumlarda etkinliği kanıtlanmıştır. Gabapentinin tüm nöropatik ağrı

sendromlarında etkili ve güvenli olduğu ve nöropatik ağrı seçiminde ilk tercih olarak kullanılması hakkında görüş belirtenler vardır.

Pregabalin: Gabapentine benzer mekanizmalar ile etki gösterir. Kalsiyum kanallarına affinitesi yüksektir.

Lamotrijin: Voltaj bağımlı sodyum kanallarını modüle ederek tekrarlayıcı ateşlenmeyi engellediği kabul edilmektedir. Ayrıca glutamat başta olmak üzere nörotransmitter salınımını baskılar. Özellikle HIV ağrılı nöropatisinde veya inme sonrası talamik ağrılarda etkili olduğu kabul edilmektedir.

e) Lokal Anestetikler ve Antiaritmikler

Lidokain ve diğer lokal anestetikler (markain, bupivakain ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda oldukça etkilidirler. Ancak bu ilaçların oral formları olmaması nedeniyle kronik nöropatik ağrı tedavisinde kullanımları sınırlıdır.

f) NMDA Reseptör Antagonistleri (Dekstrometorfan, ketamin)

Santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünölen eksitator reseptörleri bloke ederek etkir. Ataksi yapması, motor koordinasyonu bozması ve ağır sedasyon yapması nedeniyle nöropatik ağrıda dikkatli kullanılmalıdır.

g) Opioidler

Özellikle kansere bağlı nöropatik ağrılarda, spinal kord yaralanması ve multipl skleroza bağlı ağrılarda kullanılabilir. Fakat potansiyel bağımlılık açısından dikkat edilmelidir.

h) Tramadol

Tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afinitede bağlanır. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır. Serotonin ve nöradrenalinin geri alınımını inhibe eder.

ı) Topikal Ajanlar:

Ağrılı nöropatilerde primer hiperaljezi bulunan bölgelere kapsaisin veya topikal lidokain kullanılması önerilmektedir. Kapsaisin derideki duyuşal sinirlerde P maddesini bloke ederek etki gösterir. Ancak tedavinin ilk günlerinde kapsaisin uygulanan bölgelerde yanma duyusunun artacağı, etkisinin sonradan ortaya çıkacağı tedavi öncesinde hastaya anlatılmalıdır. Topikal lidokain ise superfisial sinirlerdeki ektoşik deşarjları azaltarak etki gösterir.

D) Girişimsel tedavi

Bu tedavi sistemik gereksinimi azaltabilir. Konservatif tedavi başarısız olduğunda girişimsel tedavilerin kullanımı uygun olabilir. Amaç, ağrıyı en aza indirmek ve normal fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini olabildiğince çok düzeltmektir.

a) Periferik Sinir Blokları

Periferik nöralji tedavisinde tanısal, prognostik veya terapötik amaçlı sinir blokları planlanabilir. Kimyasal ve fiziksel nöroliz oluşturulur. Lokal anestetik ajanlarla yapılan geçici sinir bloğu ile tedaviye yanıt konusunda bilgi edinilebilir. Tanısal ve terapötik sinir blokları miks somatik sinir veya pleksuslara, saf duysal sinirlere, sempatik sinir ya da visseral sinir ve ganglionlara yapılabilir.

b) Kimyasal ve Fiziksel Nörolizis

Periferik sinir nöromalarında alkol ya da fenol enjeksiyonları ile uzun süreli iyilik sağlanabilir. Dekstroz içinde %5'lik lidokain solüsyonu analjezi sağlar. Trigeminal nevralljide en çok uygulanan tedaviler Gasserian gangliyona radyofrekans, balon dekompresyon ya da gliserol enjeksiyonudur. Trigeminal sinirin posteriyor fossada mikrovasküler dekompresyonu seçilmiş olgularda önerilebilir. Radyofrekans veya kriyozotomi teknikleri ile uzun süreli analjezi elde edilebilir. Radyofrekans akım uygulaması termal lezyon oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Değişik bölgelerde nosiseptif yolları kesmek için

kullanılır fakat komplikasyonu olan bir palyatif yöntemdir. Bu nedenle kullanımı konservatif cerrahi dışındaki tedavilerin etkisiz olduğu ya da tolere edilmediği kanser ya da kanser dışı kronik ağrılı hastalarda sınırlandırılmalıdır. Radyofrekans nörotomi trigeminal nevralji, sinir kökü avulsiyonu ve spinal ağrı tedavisinde önemli role sahiptir.

c) Santral Nöroaksiyal Farmakolojik Tedavi

Santral sinir sisteminde önceden bilinen reseptör yerlerine ilaç vermektir. Uygulama ilacın çok düşük dozlarda alınmasını sağlar. İlacın oral olarak verildiğinde gereken miktardan 100 kat daha azı yeterli olur. İntratekal morfin en sık kullanılanıdır. Yine hidromorfon, sulfentanil, fentanil, metadon ve petidin (meperidin) intratekal olarak uygulanmaktadır. İntratekal bupivakain nöroaksiyal opioidlerle sinerjistik aktiviteye sahiptir. Bu kombinasyon nöropatik ağrıda etkili olmaktadır. Ancak implante cihazlar pahalı ve invazivdir. Konservatif ve diğer tedaviler başarısız olduklarında uygulanmalıdır.

d) Spinal Cerrahi Teknikleri

Fonksiyonel nörocerrahi yöntemler bazı hastalarda ağrının ciddi biçimde azalmasını sağlarlar. Spinal kord stimülasyonu “siyatik” nöropatisi için alternatif bir tedavidir. Yöntem doğru bireylerde uygun endikasyonda kullanıldığında %60-80 olguda uzun süreli ağrı iyileşmesi sağlar. Bu tedaviler postherpetik nevralji, periferik vasküler hastalığa bağlı iskemik ağrı ve refrakter anjinada uygulanabilir. İnme sonrası santral ağrının konvansiyonel tedavi modaliteleri ile yeterli biçimde tedavi edilmesi çoğu kez zordur. Motor korteks stimülasyonu ümit verici bir yöntemdir. Bir diğer tedavi yöntemi ise kronik derin gri madde stimülasyonudur. Her iki modalite inme sonrası hastalarda önemli role sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2009 ile ekim 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine gelen RRMS'li olan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların genel fizik muayenesi, nörolojik muayenesi ve ağrı sorgulaması yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, tanı aldıkları yıl, atak sayıları kaydedildi.

Hastaların anamnezleri ve nörolojik muayeneleri yanı sıra MR görüntüleri, BOS bulguları, tibial somatosensoryel uyandırılmış potansiyelleri (SEP) gözden geçirildi. Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı olan hastalar belirlendi. Çalışmaya, 100 RRMS hastası alındı. Hastaları tanımlamak için kendi bölümümüzdeki kayıtları kullandık. Hastalar 20-60 yaş arasında, EDSS<5 olan RRMS hastaları idi. Çalışmaya katılan 100 hastaya çalışma konusunda bilgi verilip onayları alındı.

Nöropatik ağrı yapabilecek diğer hastalıkları olan hastalar (DM, vitamin B12 eksikliği, karaciğer ve renal hastalık öyküsü olanlar vs) ve klinik durumu stabil olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Demansı, konfüzyonu ve psikiyatrik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kapsamına alınan, RRMS hastalığı saptanmış hastalarda VAS ve LANSS ağrı ölçekleri kullanılarak nöropatik ağrının varlığı ve özellikleri tespit edildi.

Hastaların ağrıları sorgulandı ve ağrıları olan hastaların ağrı şiddetleri Vizüel Analog Skala (VAS)'a göre değerlendirildi. Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir çizgi üzerinde hastanın kendi ağrısını işaretlemesi istendi. Sıfır değerinin hiç ağrı olmamasını, 10 değerinin ise olabilecek en şiddetli ağrıyı ifade ettiği açıklanarak ağrı düzeyleri değerlendirildi (Şekil 3.1).

Hastalarda nöropatik ağrıyı değerlendirmek için LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası kullanıldı (Tablo 3.1). LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan ilk 5'i ağrı semptomlarını sorgulamaya yöneliktir. Diğer 2'si ise allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini içeren duyuşsal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar

evet - hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır. LANSS 12 ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür. Biz de çalışmamızda LANSS 12 ve üstü olan hastalarda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik.

İstatistik değerlendirme Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Elde edilen veriler PC ortamında *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 15.0 versiyonu paket programı kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen ve skor değişkenlerinden oluşan verilerin, grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan veri setlerine *Mann-Whitney U* testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile *Spearman Correlation* kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise *Ki-kare testi* yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 17. 02. 2009 gün ve 5 sayılı kararı ile olumlu olarak nitelendirilmiş ve onay almıştır.

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



Şekil 3.1 Vizüel Analog Skala – Tan (31)'dan alınmıştır.

Tablo 3.1 LANSS – Tan (31)'dan alınmıştır.

LANSS skalası	
Aşağıdaki soruları yanıtlarken:	
Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin	
1. Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.	
a. HAYIR - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum	(0)
b. EVET - Bunları yoğun olarak hissediyorum	(5)
2. Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.	
a. HAYIR - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor	(0)
b. EVET - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor	(5)
3. Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.	
a. HAYIR – Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok	(0)
b. EVET - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var	(3)
4. Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.	
a. HAYIR - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor	(0)
b. EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum	(2)
5. Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.	
a. HAYIR - Böyle bir farklılık hissetmiyorum	(0)
b. EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum	(1)

Tablo 3.1 (LANSS) devamı – Tan (31)'dan alınmıştır.

<p>LANSS skalası- Muayene</p> <p>1. Allodini</p> <p>Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurulur hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.</p> <p>a. HAYIR - İki bölgede de duyu normal (0)</p> <p>b. EVET - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal) (5)</p> <p>2. Pin-prick eşik değerinde değişiklik (PPT)</p> <p>Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.</p> <p>Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.</p> <p>Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.</p> <p>a. HAYIR - İki bölgede de eşit his/duygu/algılama (0)</p> <p>b. EVET - Ağrılı bölgede PPT farklı his/duygu/algılama (3)</p> <p>LANSS skalası</p> <p>Puanlama</p> <p>Toplam puanı elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.</p> <p>Toplam puan (en çok 24): _____</p> <p>Eğer toplam puan 12 ise, ölçek mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.</p> <p>Eğer toplam puan 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.</p>
--

4. BULGULAR

Çalışma 2009-2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğinde izlenen 20 ile 60 yaşları arasında değişmekte olan; 75'i kadın, 25'i erkek toplam 100 hasta üzerinden yapılmıştır. Hastaların eğitim düzeylerine baktığımızda 4 hasta okur-yazar değildi, 49 hasta ilköğretim düzeyinde, 26 hasta lise düzeyinde, 21 hasta ise üniversite düzeyinde eğitime sahiptiler. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı
Cinsiyet	
Kadın	75
Erkek	25
Eğitim durumu	
Okur-yazar değil	4
İlköğretim mezunu	49
Lise mezunu	26
Üniversite mezunu	21

Genel olarak hastaların çoğunluğu genç yetişkinlerdi. Olguların ortalama yaşı erkeklerde $34,88 \pm 8,93$, kadınlarda $36,35 \pm 9,50$ idi. Ortalama hastalık süresi 5 yıldır. Toplam atak sayısı 2 ile 10 arasında değişmekte olup; ortalama atak sayısı 3'dür. Ortalama EDSS değerlerinde cinsiyete göre farklılık vardı. Ortalama EDSS erkeklerde 3.5 iken kadınlarda 2.5 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Cinsiyete göre ortalama yaş, EDSS, atak sayısı ve hastalık süreleri

		Mean	Std.	Median	
YAŞ	ERKEK	34,88	8,93	32	P>0.05
	KADIN	36,35	9,50	34	
EDSS	ERKEK	3,04	0,79	3,5	P<0.05
	KADIN	2,60	0,71	2,5	
ATAK SAYISI	ERKEK	4,28	2,61	3	P>0.05
	KADIN	3,23	1,63	3	
HASTALIK SÜRESİ	ERKEK	5,72	3,62	5	P>0.05
	KADIN	5,77	4,01	5	

*Man Whitney U Testi

Hastaların tibial SEP incelemeleri değerlendirildiğinde hastalardan 79'unun SEP incelemeleri bozuktu, 21'inin ise normaldi.

Yüz hastanın 31'inde ağrı saptadık (Tablo 4.3). Ağrı saptadığımız hastaların 24'ünde LANSS değeri 12 ve üzerinde idi ve biz bu hastalarda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik (Tablo 4.4).

Tablo 4.3 LANSS değerlerinin dağılımı

	HASTA SAYISI
Ağrı yok	67
LANSS < 11	9
LANSS 12 ve üzeri	24

Tablo 4.4 LANSS değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		TOPLAM
	Erkek	Kadın	
LANSS 12 ve üzeri	4	20	24
LANSS<11	21	55	76
TOPLAM	25	75	100

*Ki-kare=0.658 sd=1 p=0.412 p>0.05

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar SEP bozuklukları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.5 Nöropatik ağrı ile SEP arasındaki ilişki

	SEP bozuk	SEP normal	Toplam
LANSS<11	58	18	76
LANSS 12 ve üzeri	21	3	24
Toplam	79	21	100

*Ki-kare=0.784 sd=1 p=0.376 p>0.05

Nöropatik ağrısı olan hastalarda ağrı şiddeti ortalaması 5 olarak saptandı.

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar eğitim durumları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda nöropatik ağrı daha yüksek orandaydı.

Tablo 4.6 Nöropatik ağrı ile eğitim arasındaki ilişki

	EĞİTİM				Toplam
	Okur-yazar değil	İlköğretim	Lise	Üniversite	
LANSS<11	3 (%3.9)	44 (%57.9)	17 (%22.4)	12 (%15,8)	76
LANSS>12	1 (%4.2)	5 (20.8)	9 (%37.5)	9 (%37.5)	24
Toplam	4	49	26	21	100

Nöropatik ağrısı olan hastalarla nöropatik ağrısı olmayan hastalar yaş, EDSS, atak sayısı ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Mann-Whitney U Testi, $p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hasta gruplarının yaş, EDSS, atak sayısı ve hastalık süresi açısından karşılaştırılması

		Mean	Std.	Median	
YAŞ	LANSS<11	35,95	9,64	33,5	$p>0.05$
	LANSS>12	36,08	8,53	35	
EDSS	LANSS<11	2,70	0,78	2,5	$p>0.05$
	LANSS>12	2,73	0,64	2,5	
ATAK SAYISI	LANSS<11	3,24	1,63	3	$p>0.05$
	LANSS>12	4,29	2,65	3	
HASTALIK SÜRESİ	LANSS<11	5,58	3,71	5	$p>0.05$
	LANSS>12	6,33	4,49	5	

5. TARTIŞMA

MS yeryüzünde yaklaşık bir milyon insanı etkilemektedir. Genç erişkinlerde özürüllüğe yol açan en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın, otoimmün bir temele sahip olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar MS'in patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Hastalığın patolojik belirtisi, santral sinir sisteminde oligodentrosit ve miyelin hasarıdır. Beyaz maddede meydana gelen demiyelinizan lezyonlardan sonra aksonal kayıp ve glial skar dokusu meydana gelmektedir.

MS'te ağrı son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır. MS'te santral ağrı gelişimiyle ilgili olarak lezyon bölgelerinin sorumlu olduğuyla ilgili tartışma vardır. MRG'nin gösterdiği üzere pratik olarak tüm hastalarda yaygın serebral ve medulla spinalis lezyonları mevcuttur. Klinik olarak beklenen alt ekstremitte ağrılarının omurilik lezyonlarından kaynaklandığıdır. Ağrının bilateral karakteri bu tezi destekler. İyi bilinen bir gerçek kord lezyonlarının santral ağrıya yatkınlığı arttırdığıdır (54-57).

MS ile ilgili eski tanımlamalar optik nörit, trigeminal nevralji ve spastisiteye bağlı ağrı dışında MS'te ağrının sık rastlanmadığı yönündeydi. Son 20 yılda yapılan çalışmalar bunun doğru olmadığını gösterdi. Çeşitli makalelere göre, MS'te ağrı prevalansı %29 ile 82 arasında değişmekte olup, ağrı klinikte sık görülen ve problem yaratan bir durumdur (58-63). Ağrı şikayeti olan MS hastalarının 1/3'ü, ağrıyı MS'teki en kötü semptom olarak tanımlamaktadır (60). MS'teki ağrı sendromları kompleks olup çeşitli durumları içerir. Muskuloskeletal ağrı, ağrılı spazmlar ve nöropatik ağrı bu durumlar arasında sayılabilir. Ağrı akut, subakut ya da kronik olabilir. En çok tespit edilen ağrı şekilleri akut ağrı için trigeminal nevralji şeklinde stereotipik ataklar gibi olurken, kronik ağrıda sırt ağrısı ve ekstremitelerde dizestezi tarzında olabilir. Akut ağrı MS alevlenmesinde aktif inflamasyon sonucu olurken; kronik ağrı beyin sapındaki ya da omurilikteki lezyonlar nedeni ile olur. Ağrı, vücudun birçok yerinde hissedilebilir. MS hastaların bir kısmında

ağrının belirgin bir semptom olduğu ve en sık olarak da santral ağrı olduğu düşünülmektedir.

MS hastalarında ağrıyla ilgili Solara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastaların %43'ünde en az bir tür ağrı olduğu bildirilmiştir (61). Bu çalışmada ağrı hastalık gidişatı, dizabilite, hastalık süresi ve yaşla ilişkili bulunmuştur.

Svendsen ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları çalışmada MS hastalarının ağrı düzeylerini genel popülasyonla karşılaştırmış ve MS hastalarında ağrının daha yüksek düzeyde olduğunu tespit etmiştir (62).

Kalia ve O'Connor 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında MS hastalarında kronik ağrının şiddeti ve hayat kalitesiyle ilişkisini belirlemek için MS hastalarındaki ağrı şiddetini kronik ağrılı durumlarla karşılaştırdılar. SF-36 bedensel ağrı skorunu kullanarak ağrılı olan MS hastaları ile romatoid artrit veya osteoartrit hastaları arasında fark olmadığını tespit ettiler (63). MS hastalarındaki bu kronik ağrının yaş, hastalık süresi veya hastalık tipiyle belirgin bir bağlantısı olmadığını belirttiler. Bu çalışmada ağrı türlerini nörojenik veya nörojenik olmayan (bütün diğer ağrılar) şeklinde ayırmışlardır. MS hastalarının %56,6'sında nörojenik olmayan ağrılar varken, %17,2'sinde nörojenik ağrı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca ağrı prevelansı ve şiddetinin sosyal fonksiyonlar ve zihinsel sağlıkta azalma ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu belirtilmiştir.

Ehde ve arkadaşları ise kronik ağrılı MS hastalarında ağrının sık olduğunu, ağrının fiziksel ve psikososyal fonksiyonları negatif yönde etkilediğini göstermiştir (64).

Svendsen ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında algometre aletini kullanarak ağrılı MS hastalarının ağrı eşiğinin, ağrı çekmeyenlere göre daha düşük olduğunu, kuantitatif duyu testlerinin ise her iki grupta da benzer olduğunu göstermiştir (65).

Grasso ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada 128 MS hastasının ağrı seviyesini sağlıklı yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılan kişilerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmada VAS, McGill ağrı anketi ve algometre kullanılmış ve MS hastalarında %47 oranında ağrı olduğu, %33,5 oranında

ise nörojenik ağrı olduğu saptanmıştır (66). Bu çalışmada ayrıca ağrılı hastaların hayat kalitesinin ağrısız olanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmada ağrı varlığı cinsiyet, başlangıç yaşı, dizabilite, hastalık süresi ve seyrinden bağımsız bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da nöropatik ağrı varlığı, cinsiyet, dizabilite (EDSS) ve hastalık süresinden bağımsız bulundu.

Österberg ve arkadaşları 364 MS hastasında santral ağrı prevalansını inceledikleri çalışmalarında %27.5 oranında santral ağrı saptamıştır (Trigeminal nevralsi için prevalans %4.9, non-trigeminal santral ağrı için %23.5) (7). Österberg ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada santral ağrı prevalansı hastalığın ilk 20 yılında maksimum düzeyde olup, hastalık süresi 10 yılın altında olanlarda %31, hastalık süresi 11-20 yıl arasında olan grupta ise %32 olarak tespit edilmiştir. Daha uzun MS hastalığı olanlarda prevalansın düştüğü görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada MS'te santral ağrının yaygın olduğu ve yaşam kalitesini kötü yönde etkilediği de belirtilmiştir.

Santral ağrı MS'te ilk semptom olabilir. Bazı hastalarda diğer semptomlardan önce başlarken bazılarında beraber ya da yıllar sonra başlayabilir. Ağrının başlangıç semptomu olarak prevalansı bilinmemektedir. Fakat 1984 yılında Clifford ve Trotter bu oranı %3 (67), 2005 yılında Österberg ve arkadaşları (7) ise bu oranı %2 olarak bulmuştur.

Clifford ve Trotter MS hastalarında ağrı sıklığını %29 olarak saptamış (67). Biz nöropatik ağrıyı değerlendirdik ve sıklığını %24 olarak belirledik. Clifford ve Trotter MS hastalarında ağrının yaşla arttığını belirtmiştir (67). MS hastalarında ağrının yaşla arttığını 1988 yılında Moulin ve arkadaşları (68), 1991 yılında Stenager ve arkadaşları desteklemiştir (60).

Moulin ve arkadaşları 159 MS hastasına anket yapmış ve hastaların %55'inde hastalığın gidişatı esnasında akut ya da kronik ağrı bildirdiklerini rapor etmiştir (68).

Grant ve arkadaşlarının MS hastalarında duysal semptomları inceledikleri çalışmalarında 224 MS hastası, aynı yaş ve cinsiyette 93 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (69). MS hastaları ağrıyı zonklama, yanma elektriklenme şeklinde yani nöropatik ağrı olarak tariflemişler ve ağrının yerini

kollar, bacaklar, gövde, el ve ayaklar şeklinde lokalize etmiştir. Kontrol grubu ise ağrıyı baş, sırt ve boyunda daha çok kasla ilgili ağrı olarak belirtmişlerdir. MS hastalarının %67'si hastalıklarının herhangi bir döneminde ağrıyı tanımlamışlar ve bu hastaların %44'ü aktif ağrı problemini belirtmişlerdir. MS hastalarındaki ağrının varlığı hastalık süresi ve dizabilite ile bağlantılı bulunmamıştır. Bu çalışmanın dikkat çeken bir başka sonucu da hastalara en kötü semptomları sorulduğunda yorgunluk, vertigo yanı sıra ağrıyı ifade etmeleri olmuştur.

MS'te ağrı ile ilgili Chatel ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları yazılarında ağrının MS hastaları açısından önemli olduğunu ve hastaların yarısından fazlasında görüldüğünü belirtmişlerdir (70). Ağrı sıklığı ile MS alt tipi, yaş, cinsiyet, dizabilite arasında ilişki olmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca hekimlerin çoğu hastalığın immüno-patolojik gelişimini kontrol altına almaya karşı odaklandıkları için hastaların birçoğunun tam anlamıyla ağrı tedavisi görmediklerine dikkat çekmiştir.

Portekiz'de 2009 yılında yapılan bir çalışmada (4) 85 MS hastasında ağrı varlığı araştırılmıştır. Seixas ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kısa ağrı ölçeği ve MPQ kullanılmış ve MS hastalarında ağrı sıklığı %34 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmadaki MS hastalarının 9'u klinik izole sendrom, 15'i SPMS, 1'i PPMS, 60'ı RRMS şeklindeymiş. Biz çalışmamızda 100 hastayı değerlendirdik ve hastalarımızın hepsi RRMS hastası idi. Çalışmamızda VAS ve LANSS ölçeklerini kullanarak nöropatik ağrı varlığını araştırdık. Nöropatik ağrı sıklığını %24 olarak belirledik. Seixas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ağrı sıklığı ile hastalık süresi, cinsiyet ve EDSS arasında bir ilişki bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı ile hastalık süresi, cinsiyet ve EDSS arasında bir ilişki saptamadık. Ancak eğitim düzeyi yüksek hastalarda nöropatik ağrının daha yüksek oranlarda olduğunu saptadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmamızda 100 RRMS hastasında genel olarak ağrıyı değil daha da spesifik olarak nöropatik ağrıyı araştırdık. Nöropatik ağrı periferik ya da santral sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonu sonucu oluşan ağrı olarak tanımlanır. Çalışmamızda VAS ile ağrı şiddetini LANSS ile nöropatik ağrı varlığını araştırdık. Nöropatik ağrısı olan hastalarda ağrı şiddeti ortalamasını 5 olarak belirledik. LANSS değeri 12 ve üzeri olan hastalarda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik. Nöropatik ağrı sıklığını %24 olarak saptadık. Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, EDSS ve SEP bozukluğu arasında bir ilişki bulamadık. Eğitim durumu yüksek olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının daha yüksek olduğunu belirledik.

MS'de ağrı sıklığı ile ilgili yapılmış çalışma sonuçları arasındaki bu farklılığın nedeni MS hastalarının demografik özelliklerinin ve hastalık alt tiplerinin farklı olması ve çalışma dizaynındaki (kullanılan anket tipi veya ağrının tanımı) farklılıklarla açıklanabilir. Bununla birlikte farklılığı hesaba katmaksızın, bu çalışmaların hepsinde MS hastalarında ağrının sık görüldüğü ve hastayı değerlendirmede dikkate alınması gerektiği işaret edilmektedir.

MS hastalarındaki nöropatik ağrının hastalığın diğer bulguları (motor fonksiyonlar, görsel fonksiyonlar ve vertigo gibi) kadar hastalığın morbiditesinin önemli bir unsuru olabileceğini ileri sürüyoruz. Ayrıca ağrının doğru ve detaylı karakterizasyonu için eğitimin de önemli olduğunun altını çizmek gerektiğine inanıyoruz.

MS hastalarını tedavi ederken bütün resmi hatırlamak önemlidir. Biz doktorlar MS hastalarında sık görülen, hastalığın haberci semptomu dahi olabilen ve hayat kalitesini kötü yönde etkileyen nöropatik ağrıya gerekli önemi vermeliyiz. Ancak bu şekilde bütün hastalık sürecine yardım etmeyi başarabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 775 -81.
2. Siva A, Kantarcı O. An introduction to the clinical spectrum of inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system. In: Siva A, Kesselring J, Thompson A; editors. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Vol. 2. London: Martin Dunitz; 1999. 1-9.
3. Eraksoy M (editör). *MS Akademisi Türkiye*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2008: 19 -26.
4. Daniela SEIXAS et al, Dor na esclerose múltipla – Caracterização de uma população portuguesa. *Acta Med Port*. 2009; 22(3): 233 -240.
5. Bonica JJ. Casalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Fessard D, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press; 1953.141-66.
6. Çelebi N, Canbay Ö, Şahin Altan. Current approach in diagnosis and treatment of neuropathic pain: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27.
7. Österberg A, Boivie J, Thmas K-A. Central pain in multiple sclerosis- prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9: 531-542.
8. Beiske AG, Pederson ED, Czujko B, Myhr KM. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2004; 11: 479-482.
9. Melek İ. M, Seraslan Y, Duman T. Neuropathic pain mechanisms: review. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2005; 27 (2): 97-105.
10. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
11. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999;100 (Suppl 173):7-11.
12. Bebek N, Ertuş M. Nöropatik ağrı. *Ağrı*, 19: 3, 2007.

13. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV. Chapter 19: Multiple Sclerosis. In: Neuropathology. A reference text of CNS Pathology. 2nd edition. Mosby, Edinburgh, 2004.
14. Poser C, Brinar V. The nature of Multiple Sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2004; 106: 159.
15. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. London: Martin Dunitz; 2003: 1-14, 31-53.
16. Rowland PL. Merritt's neurology. Tenth edition. Philadelphia: Lippincott W.W; 2000: 773-792.
17. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. Third edition. Boston: Butterworth H; 2000: 1431-1465.
18. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal Transection in the Lesions of the Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 1998; 278-85.
19. Baranzini SE, Hauser SL, Large-scale gene-expression studies and the challenge of multiple sclerosis. Genome Biology 2002; 3: 1-5.
20. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. Laboratory Investigation 2001; 81: 263-281.
21. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989; 112: 133-146.
22. Aeron E Miller, Fred D Lubin, Paricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. 2002: 15-31.
23. Öge AE (editör). Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 508-552.
24. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. Seventh edition. New York: Mcgraw-Hill; 2001: 954-975.
25. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Part I. Natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. Lancet Neurol 2005; 4: 281-8.

26. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Section XIX., Chapter 133: 773-792.
27. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH and Tourtellotte WW. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology* 1983 March, Vol 13; No 3; 227-231.
28. McDonald I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van der Noort S, Weinshenker BY and Wolinsky JS. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2001 July, Vol 50; No 1; 121-127.
29. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic Pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1582-1583.
30. Ziegler D. Treatment of Neuropathic Pain. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA and Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Georg Thieme Verlag; 2003. 211-24.
31. Tan E (editör). *Nöropatik ağrı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2009: 25-91.
32. William DW Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007;55: 297-313.
33. Mendoza J.E. and Foundas A. L. *Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach*. New York: Springer Science; 2008: 7-8.
34. Suzuki R, Dickenson A. Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. *Neurosignals* 2005; 14: 175-181.
35. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic Neuropathic Pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2007; 21: 129-136.
36. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 2006;124:1269-1282.

37. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 371-397.
38. Liu CN, Devor M, Waxman SG, Kocsis JD. Subthreshold oscillations induced by spinal nerve injury in dissociated muscle and cutaneous afferents of Mouse DRG. *J Neurophysiol* 2002; 87:2009-2017.
39. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2006; 26: 1281-1292.
40. Black JA, Cummins TR, Plumpton C, Chen YH, Hormuzdiar W, Clare JJ, Waxman SG. Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2776 -2785.
41. Chung JM, Chung KM. Importance of hyperexcitability of DRG neurons in neuropathic pain. *Pain Practice* 2002; 2: 87-97.
42. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol&Therap* 2006; 109: 57-77.
43. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
44. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by A β afferents. *J. Neurosci* 2000; 20: 1538-1549.
45. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26: 696-705.
46. Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol* 1989; 62: 907 -916.
47. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004; 46: 295 -309.
48. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation. *Neurology* 2008; 71: 217 -221.

49. Dickenson AH, Suzuki R. Opioids in neuropathic pain: clues from animal studies. *Eur J Pain* 2005; 9: 113-116.
50. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-390.
51. Önal A. Algoloji. Önal A. Ağrı 1. baskı. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2004:1-20.
52. Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale *J R Soc Med*, 2003; 96(8): 379-383.
53. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001; 92 (1-2): 147-157.
54. Beric A. Spinal cord damage. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. 916-27
55. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain-mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 73 -82.
56. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001; 39: 63 -73.
57. Tasker R. Central pain states. In: Loeser J, editor. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins; 2000. 433-57.
58. Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 1994; 58: 89–93.
59. Ehde DM, Gibbons LE, Chwastiak L, Bombardier CH, Sullivan MD, Kraft GH. Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 605–611.
60. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 197–200.
61. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63: 919–921.

62. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1089–1094.
63. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 322–327.
64. Ehde DM, Osborne TL, Hanley MA, Jensen MP, Kraft GH. The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 629–638.
65. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114: 473–481.
66. MG Grasso, A Clemenzi, A Tonini, L Pace, P Casillo, A Cuccaro, A Pompa and E Troisi. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008; 14: 506
67. Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 1270 –2.
68. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830–4.
69. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 179-183
70. Chatel M, Lanteri- Minet M, Lebrun-Frenay C. Conférence de consensus Texte des experts. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157: 8-9, 1072-1078.