



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**NÖROPATİK AĞRIDA İNVAZİV VE NON-İNVAZİV TEDAVİ**  
**YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Sehend DEBBAĞ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

**Ankara**  
**2011**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**NÖROPATİK AĞRIDA İNVAZİV VE NON-İNVAZİV TEDAVİ  
YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Sehend DEBBAĞ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı:  
Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ**

**Ankara  
2011**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; bilgi, beceri, hoşgörü, mesleki ve hayat tecrübesi ile sağladığı katkıların yanında, manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a,

bu tezin yapım aşamasın da, başından sonuna kadar yardım ve desteği ile her zaman yanımda olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ ve eğitimim süresince yanlarında eğitim almaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma,

Asistanlığım boyunca her an zevkle çalıştığım ve pek çok anı paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Destekleri ve sevgileri ile bana güç veren, yanımda olan çok değerli aileme.....

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

## ÖZET

**Debbagh S. Nöropatik ağrıda invaziv ve non-invaziv tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.** Nöropatik ağrılı hastalar ağrı kliniklerine başvuran hastaların %30-50'sini oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisi, klasik analjeziklerin ve tedavi yöntemlerinin sıklıkla yetersiz kaldığı, interdisipliner yaklaşımın gerektiği, zor bir klinik durumdur. Nöropatik ağrı genellikle tedaviye dirençlidir ve klinisyenler sıklıkla ilaç kombinasyonlarına ve bazen de invaziv girişimlere başvururlar. Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastalarda invaziv ve non-invaziv yöntemlerinin etkinliğini, tedavi başlangıcı, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki VAS skorlarını karşılaştırarak ölçmeyi amaçladık. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Algoloji bölümüne 2005-2008 yılları arasında başvuran, nöropatik ağrı tanısı alan, invaziv ve non-invaziv olarak tedavi edilen, 15 yaş üstü 127 hasta dahil edilmiştir. Grup1: Non-invaziv grubu (n: 76): Egzersiz, psikoterapi, gibi non-farmakolojik ve trisiklik antidepressanlar, antikonvülsanlar, SSRI, topikal ve I.V. lidokain, opioidler, kanabinoidler, NSAI, NMDA reseptör antagonistleri gibi farmakolojik yöntemlerle tedavi edilen hastaları kapsamaktadır. Grup 2: İnvaziv grubu (n: 51): Lokal anestetik ve kortikosteroidlerin epidural veya perinöral enjeksiyonları, epidural intratekal ilaç uygulama sistemlerinin implantasyonu, nöral ablativ yöntemlerle (gasser ganglionuna gliserol enjeksiyonu veya gamma knife cerrahisi) tedavi edilen hastaları kapsamaktadır. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı (p: 0,514). Her iki gruptaki hasta cinsiyetleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p: 0,565) Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı göz önüne alındığında medikal ve invaziv grupların arasında herhangi bir zaman diliminde istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmazken (p>0,01), medikal ve invaziv gruplarının kendi içerisinde, tedavinin başlangıcından 2. yıla kadar bütün zaman aralıklarında anlamlı fark bulundu (p<0,01). Medikal tedavi grubu vas düzeyleri, bütün zaman aralıkları göz önüne alındığında başlangıca göre azalmaktadır. Bütün zaman aralıkları arasında anlamlı fark mevcuttur (p<0,001) İnvaziv tedavi grubu VAS düzeyleri, bütün zaman aralıkları göz önüne alındığında başlangıca göre azalmaktadır. Ayrıca bütün zaman aralıkları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttur (p<0,001). Çalışmamızın sonucu, ağrı ile ilişkili analjezik etki gösteren farmakolojik seçeneklerin ve invaziv yöntemlerin tek başlarına doğru endikasyon konularak ya da multidisipliner şekilde kombine edilerek, nöropatik ağrıyı hafifletme, işlevsellik ve yaşam kalitesini iyileştirmede temel olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöropatik ağrı, invaziv tedavi, medikal tedavi, VAS skoru

## ABSTRACT

**Debbagh S. Comparison of invasive and non invasive treatment approaches in neuropathic pain. Hacettepe University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Thesis, Ankara, 2011.** Patients with neuropathic pain account for 30-50% of the patients referring to pain clinics. The treatment of neuropathic pain is a difficult clinical situation in which classical analgesics and treatment methods remain inadequate and which requires interdisciplinary treatment. Neuropathic pain is usually refractory to treatment and clinicians frequently use drug combinations and sometimes invasive interventions. The aim of the present study was to measure the efficacy of invasive and non invasive methods in patients with neuropathic pain by comparing VAS scores at the baseline, of treatment, at 1<sup>st</sup> month, 2<sup>nd</sup> month and 6<sup>th</sup> month. 127 patients older than 15 who referred to algology section of Hacettepe University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Department between 2005-2008 and who underwent treatment with invasive and non invasive methods were included in the study. Group 1: Non-invasive group (n: 76) includes patients undergoing treatment with non-pharmacological methods such as exercise and psychotherapy and pharmacological methods such as tricyclic antidepressants, anticonvulsants, SSRI, topical and ve I.V. lidocaine, opioids, cannabinoids, NSAID, and NMDA receptor antagonists. Group 2: Invasive group (n: 51): includes patients who underwent treatment with epidural or perineural injections of local anesthetics and corticosteroids, implantation of epidural intrathecal drug administration systems, and neural ablative systems (glycerol injection to ganglion or gamma knife treatment). There was no significant difference between groups in terms of mean age (p: 0.514) and sex (p: 0,565) In the distribution of VAS levels according to group during follow up period, there was no statistically significant difference between medical and invasive groups at any time interval (p>0.01), while significant intragroup differences were found in both groups at all time intervals from the baseline to 2<sup>nd</sup> year (p<0,01). In medical treatment group, VAS levels decreased compared to baseline in all time intervals. There was significant difference between all time intervals (p<0,001) In Invasive treatment group VAS levels decreased compared to baseline an all time intervals. In addition, there was significant difference between all time intervals (p<0,001). Results of the present study indicate that pharmacological options exerting analgesic effect on pain and invasive methods are essential in relieving in neuropathic pain and improving functionality and quality of life by themselves with proper indications or in combination.

**Key words:** Neuropathic pain, invasive treatment, medical treatment, VAS score

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrı Sınıflaması	2
2.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması	3
2.1.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması	3
2.1.2.1. Akut Ağrı	3
2.1.2.2. Kronik Ağrı	3
2.1.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması	4
2.1.3.1. Somatik Ağrı	4
2.1.3.2. Visseral Ağrı	4
2.1.3.3. Sempatik Ağrı	4
2.1.4. Oluşum Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması	5
2.1.4.1. Nosiseptif Ağrı	5
2.1.4.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı)	5
2.1.4.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)	6
2.2. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	6
2.2.1. Ağrı İletiminde Rol Alan Bölgeler ve Sistemler	7
2.2.2. Nosiseptör ve Çevresi	8
2.2.3. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları	10
2.2.4. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	11
2.2.5. Serebrum ve Ağrı	12
2.2.6. Dorsal Boynuzdaki Kontrol Mekanizmaları	13
2.3. Nöropatik Ağrı	14

2.3.1. Periferik Mekanizmalar	16
2.3.1.1. Patolojik Sensitizasyon ve Ektopik Aktivite	16
2.3.1.2. İnflamasyon	16
2.3.1.3. Fenotipik Değişiklik	17
2.3.1.4. Primer Sensoryal Dejenerasyon	17
2.3.1.5. Sempatik-Somatosensoryal Karşılıklı Uyarılma (Crosstalk, Crossexcitation)	17
2.3.2. Santral Mekanizmalar	18
2.3.2.1. Nosisepatif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma)	18
2.3.2.2. Anatomik Reorganizasyon ve Aβ Filizlenme (Aβ Sprouting)	18
2.3.2.3. Spinal Kordda Sensitizasyon	18
2.3.2.4. Disinhibisyon (İnhibisyon Kaybı)	18
2.3.3. Tanı	19
2.3.4. Tedavi	19
GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Analiz	26
BULGULAR	27
TARTIŞMA	32
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

## KISALTMALAR DİZİNİ

IASP	Uluslararası ağrı çalışma birliği
NA	Nöropatik ağrı
NSA	Nosiseptif ağrı
DRG	Dorsal kök gangliyonu
SST	Spinotalamik yol
SRT	Spinoretiküler yol
SMT	Spinomezenterik yol
LS	Limbik sistem
PET	Pozitron emisyon tomografi
GABA	Gama amino bütirik asit
5HT	Serotonin
NE	Norepinefrin
COX	Siklooksijenaz
ADN	Ağrılı diyabetik nöropati
PHN	Post herpetik nevralji
TNF	Tümör nekrotizan faktör
NGF	Sinir büyüme faktörü
SP	Substance P
DM	Diabetes mellitus
SSS	Santral sinir sistemi
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TSA	Trisiklik antidepresan
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar
CBZ	Karbamazepine
DTR	Derin tendon refleksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
MS	Medulla spinalis
NMDA	N-Metil D-Aspartat
AK	Antikonvülzan
NNT	Nöropatik ağrı sendromlarında kullanılan ilaçların tedavi için gereken sayıları
VAS	Visuel analog skala
TSAD	Trisiklik antidepresan



**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Duyusal periferik lif tiplerinin sınıflandırılması, fonksiyon ve disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar	9
2.2. Periferik kaynaklı NA nedenleri	15
2.3. Santral kaynaklı NA nedenleri	16
2.4. Nöropatik ağrıda tedavi modaliteleri	20
2.5. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu nöropatik ağrı farmakolojik tedavisi için kanıtların ilk ve ikinci sıra tedavi önerileri	21
3.1. Nöropatik ağrının klinik özellikleri	24
4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri	27
4.2. Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı	28
4.3. Gruplar içerisinde takip zamanları arasında VAS düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalara ilişkin p değerleri	28
4.4. Medikal grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri	29
4.5. İnvaziv grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri	30
5.1. Nöropatik ağrı sendromlarında kullanılan ilaçların tedavi için gereken sayıları (NNT değerleri)	34
5.2. Antikölvülzanların etki mekanizmaları	35
5.3. Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri	36
5.4. Bazı NSAII'ların farmakolojik özellikleri	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Ağrı ve nosisepsiyon diyagramı	8
4.1.	Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı	29
4.2.	Medikal grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri	30
4.3.	İnvaziv grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri	31

## GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), tarafından yapılan tanımlamaya göre “Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir” (1). Periferik nöropatik ağrı pozitif (spontan ağrı, parestezi, dizestezi, allodini, noksiyus uyarıya bağlı uzamış ve abartılmış ağrı) ve negatif (his kaybı) semptomları içeren bir ağrı sendromudur.

Beyin, spinal kord veya periferik sinir sistemindeki hasarlar (travma, kompresyon, tümöral invazyon, iskemi, inflamasyon, metabolik bozukluklar, nutrisyonel defisit, sitotoksik ajanlar, dejeneratif hastalıklar) nöropatik ağrı sendromuna neden olabilmektedir. Nöropatik ağrılı hastalar ağrı kliniklerine başvuran hastaların %30-50’sini oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisi, klasik analjeziklerin ve tedavi yöntemlerinin sıklıkla yetersiz kaldığı, interdisipliner yaklaşımın gerektiği, zor bir klinik durumdur. nöropatik ağrı genellikle tedaviye dirençlidir ve klinisyenler sıklıkla ilaç kombinasyonlarına ve bazen de invaziv girişimlere başvururlar. Aynı zamanda, nöropatik ağrının tedavisi belirgin bir toplum sağlığı sorunudur ve ekonomik yüke neden olur. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla nöropatik ağrı tedavisinde hızla gelişen semptom ve mekanizma bazlı tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır. Ağrı ile ilişkili analjezik etki gösteren farmakolojik seçeneklerin ve invaziv yöntemlerin multidisipliner şekilde kombine edilmesi, nöropatik ağrıyı hafifletme, işlevsellik ve yaşam kalitesini iyileştirmede temeldir.

Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastalarda invaziv ve non-invaziv yöntemlerinin etkinliğini, tedavi başlangıcı, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki VAS skorlarını karşılaştırarak ölçmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Ağrı (pain) latince “poena” (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanan, tanımı oldukça güç bir kavramdır. (1) Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), tarafından yapılan tanımlamaya göre “Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir” (1). Bu tanım ile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğu ifade edilmektedir. Ağrı yalnızca bir duyu değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşan emosyonel reaksiyondur. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilissel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (2).

Nöropatik ağrı ise, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonunun başlattığı veya neden olduğu ağrı olarak tanımlanmıştır (3). Nöropatik ağrılı hastalar ağrı kliniklerine başvuran hastaların %30-50’sini oluşturmaktadır (4).

Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bu deneyimi kazanır. Birçok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan sensoryal bir duyu olarak algılanır; emosyonel komponentler taşır. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmeye olanak yoktur. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekimde bunu ağrı olarak kabul etmelidir (5).

Nosisepsiyon, potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek uyarılar tarafından, özellikle ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyarılara karşı, sinir sistemi içinde nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoryal aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (5).

### 2.1. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür.

- a) Fizyolojik-klinik,
- b) Süresine göre,

- c) Kaynaklandığı bölgeye göre,
- d) Mekanizmalarına göre (6).

### **2.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması**

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Örneğin ateşten veya vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir korunma, hem de uyarı sistemidir. Klinik ağrıda ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır (6).

### **2.1.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması**

#### **2.1.2.1. Akut Ağrı**

Ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Hemen her zaman nosiseptiftir. Organizmayı korumaya, hasarı lokalize etmeye ve sınırlandırmaya yaramaktadır. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak taşikardi, hipertansiyon gibi bulgular gözlenebilir. Postoperatif ağrı, renal kolik, miyokard infarktüsü ve pankreatit akut ağrı tablolarıdır (7-9). Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur (6).

#### **2.1.2.2. Kronik Ağrı**

Akut bir hastalık tablosundan veya makul bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesiyle kronik ağrı meydana gelmektedir. Bu süreç 1-6 ay arasında değişmektedir. Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı islevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde; gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrıda nosiseptif, nöropatik veya her iki komponent birden olabilir. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Ancak uyku düzensizliği ve affektif bozukluklar çarpıcıdır. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Somatik yapılarda, iç organlarda, periferik sinir sisteminde uzun süreli fonksiyon bozukluğu, kronik patolojik hasar

kronik ağrıya neden olur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel, fiziksel, ekonomik yük getirir (5). Çok karşılaşılan kronik ağrı çeşitleri kas iskelet sistemi bozuklukları, kronik visseral hastalıklar, periferik sinir, sinir kökleri veya arka kök ganglion lezyonları (kozalji, fantom ekstremitte ağrısı, postherpetik nevralji), SSS lezyonları (inme, spinal kord hasarı, multipl skleroz) ve kanser gibi durumlarda görülmektedir (7-9). Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur.

### **2.1.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması**

#### **2.1.3.1. Somatik Ağrı**

Somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Somatik ağrı, sinir uçlarının mekanik veya kimyasal uyarı ile stimule olması, konnektif dokuda kronik gerilme oluşturan patolojik olay veya innerve yapıların inflamasyonu ile oluşur (6,9). Yüzeysel ve derin şeklinde sınıflanabilir. Yüzeysel somatik ağrı cilt, ciltaltı dokuları ve müköz membranlardan gelen uyarılarla gelişir. Çok iyi lokalize edilir ve keskin, batıcı, zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı ise kaslardan, tendonlardan, eklemlerden veya kemiklerden kaynaklanmaktadır. Künt ve sızlayıcıdır, iyi lokalize edilemez (7,8).

#### **2.1.3.2. Visseral Ağrı**

İç organların veya zarlarının (pariyetal plevra, perikard, periton) anormal işlevi veya hastalığına bağlı olarak gelişen akut ağrıdır. Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, lokalizasyonu güçtür. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Kardiyak ağrının sol kol, diyafragmatik ağrının sol omuza yansması klasik örneklerdir (7,8).

#### **2.1.3.3. Sempatik Ağrı**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya; damar kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Hasta ağrıyan bölgede sogukluk ve üsümeden yakınır. Distrofik değişiklikler vardır (5,10).

#### **2.1.4. Oluşum Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması**

##### **2.1.4.1. Nosisseptif Ağrı**

Ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap olarak tanımlanabilir (7). Fiziopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan, nosisseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarması ile ortaya çıkar. Somatik veya iç organ doku hasarına bağlıdır (5,11,12). Somatik yapılardan kaynaklanan nosisseptif ağrı sızlama şeklinde, bıçak saplanır gibi, zonklama, basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona uyaran bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Genellikle nosisseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Bu tip ağrılara somatik ve visseral ağrılar örnek gösterilebilir. Somatik ve visseral ağrı arasındaki temel fark somatik ağrının duysal liflerle visseral ağrının ise sempatik liflerle taşınmasıdır. Nosisseptif ağrılara örnek olarak kas ve eklem ağrıları, kanser ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gösterilebilir. Nosisseptif ağrı tedavisinde opioid analjeziklere, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt alınır (7,9).

##### **2.1.4.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı)**

Periferik sinir travması ya da metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkar. Sinir sisteminin disfonksiyonu veya primer lezyonu sonucu, inflamatuvar ağrının aksine genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Fizyolojik ağrıya karşın, nöropatik ağrı eksternal uyaran olmaksızın ve/veya normalde zararsız bir karşısında artmış spontan ağrı ile karakterizedir. Somatosensoryel sistemin anormal uyarılması söz konusudur (7,8,13). Nöropatik ağrı, farklı bir nörolojik lezyon ile gözüken otonomik disfonksiyon veya motor, sensoryal bölgelerde parestezi, dizestezi oluştuğunda hemen akla gelmelidir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrıya neden olabilir (allodini). Uyarıya yanıt hem sürekli, hem de amplitüt bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Ağrı duyusu sağlam bölgelere yansıyabilir (5,11,12). Genel olarak nöropatik ağrılar opioid ilaçlara, nörolitik işlemlere nosisseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide her zaman adjuvan analjezik ilaçlar kullanılmalıdır (14). Sinir kompresyonuna veya enflamasyona bağlı mononöropati, şimşek çakar tarzda nevraljiler, diyabetik

polinöropatiler, deafferentasyon ağrısı nöropatik ağrı modelleri arasında değerlendirilebilir (13).

### **Deafferentasyon Ağrısı**

Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı duysal uyarıların merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır (7).

### **Reaktif Ağrı**

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara miyofasyal ağrılar örnek gösterilebilir (9).

#### **2.1.4.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)**

Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriasis bu ağrı tipine örnek oluştururlar. Ağrılı bir durum mevcut olabilir de asıl sorun psikolojik olup, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorununun aşırı şekilde hissedilmesidir (5).

## **2.2. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi**

Ağrının medikal tedavisi, ağrı olayının fizyolojisi ve nöroanatomisinin anlaşılması ile kolaylaşmıştır. Nosiseptör terimi ağrı sensitif nöron anlamında kullanılır (15). Nosiseptif sistem, ağrı bilgisini (zararlı uyarı) alan ve kortekse taşıyan sensoryal nöronlardan oluşur. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (16).

Fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir algılama biçimi olarak görünse de, amacı organizmayı zararlı etkenlerden korumak için ilgili savunma mekanizmasını (noksiyus yanıt) harekete geçirmektir. Fakat nörolojik kaynaklı olan ve olmayan birçok durumda ağrı, fizyolojik bir savunma mekanizması olmaktan çıkmakta, kişinin tek yakınma nedeni haline gelmekte, nosisepsiyon ise kimi durumlarda organizmanın aleyhine çalışmaktadır. Bu durum patolojik ağrı olarak adlandırılır (16,17).



### 2.2.1. Ağrı İletiminde Rol Alan Bölgeler ve Sistemler

Ağrılı uyarının periferden merkeze doğru iletilmesi dört aşamada gerçekleşmektedir. Bunlar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur. Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon medulla spinaliste, persepsiyon ise ağrının santral sinir sistemine iletiminde ve ağrının algılanmasında rol alır (18).

**Transdüksiyon:** Periferde primer afferent nöronların duysal sinir uçlarında noksiyöz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir (18).

**Transmisyon:** Nosiseptörler tarafından ağrı bilgisinin üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletilmede miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol alırlar. Temel olarak dokunma duyusuna duyarlı A beta lifleri de zaman zaman ağrı iletiminde rol alır. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar. Transmisyonda nöral ileti 3 bileşenden oluşmaktadır:

- a) spinal korda çıkan primer sensoryal afferent nöronlar,
- b) spinal kordan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve
- c) talamokortikal projeksiyon.

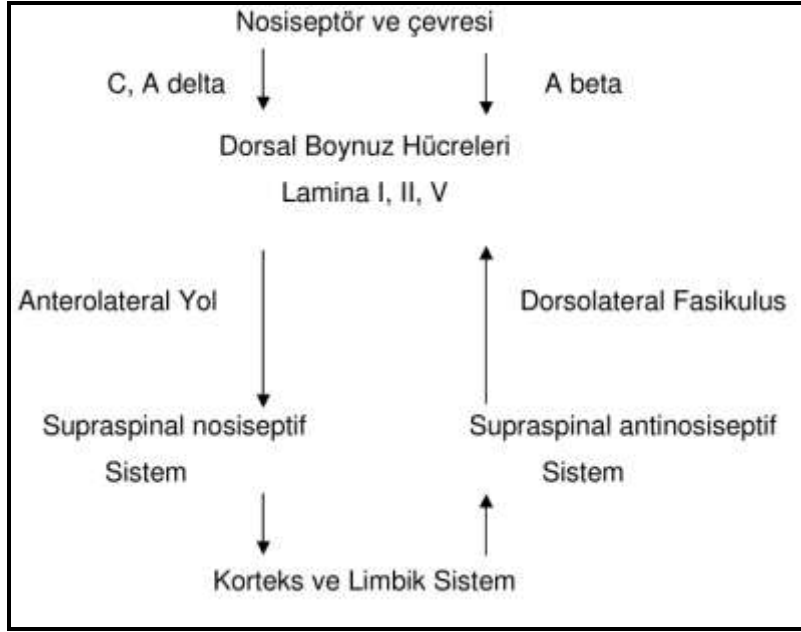
**Modülasyon:** Başlıca spinal kordda gerçekleşmektedir. Transmisyonun inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Spinal kord dorsal boynuzda ağrı iletimi ve modülasyonunda yer alan çeşitli nöronlar ve laminalar vardır (18).

**Persepsiyon:** Spinal kordan geçen uyarının, çeşitli çıkan yollar ile üst merkezlere doğru iletilip, ağrının algılanmasıdır (18).

**Ekspresyon:** Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilerek kişi tarafından dile getirilmesidir. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenir (19).

Ağrının, ileti olayına katılan bölgelerini ve sistemlerini ise 4 başlık altında inceleyebiliriz (Şekil 2.1).

1. Nosiseptörler ve çevresi
2. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi
3. Afferent sistemler
4. Antinosiseptif sistemler



**Şekil 2.1.** Ağrı ve nosisepsiyon diyagramı

### 2.2.2. Nosiseptör ve Çevresi

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Normal şartlarda ağrılı uyarı afferent nosiseptör lifler vasıtasıyla spinal korda iletilir. Nosiseptör olarak adlandırılan, zararlı (termal, mekanik, kimyasal) uyarılara yanıt veren reseptörler, ağrının algılanmasında rol alır. Nosiseptör hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A delta lifleri miyelinli duyuşal afferent sinirlerin en incesidir, akson çapları 2-7  $\mu\text{m}$  ve iletim hızları 10-30 m/sn arasında değişir. C lifleri miyelinsizdir. 1-5  $\mu\text{m}$  arasında değişen çapları ve 2.5 m/sn'den daha az iletim hızlarına sahiptirler. A-delta liflerinin uçları çoğunlukla uyarının tipine göre termal ya da mekanik nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici, ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar (10,20). Periferik afferent liflerinin her iki tipide dorsal kök ganglionunda (DRG) hücre gövdesine sahiptir; bu hücre gövdesinin santral uzantıları dorsal kök boyunca, spinal kordun dorsal boynuzuna uzanır. Ağrı afferentleri kök giriş bölgesinin başlıca lateral bölümünü kaplarlar. Spinal kord içinde çok sayıda en

ince lifler Lissauer traktusu denen ayrı bir sarmal oluştururlar. Bu Lissauer traktusu ağırlıklı olarak bir ağrı yoludur. Fakat derin sensoriyal ve propriospinal lifleride içerir. Son yıllarda primer nosiseptif C-afferent nöronlar hasar veya inflamasyondan sonra değişen nörokimyasal özelliklerine göre histokimyasal olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yeni sınıflama peptid içeriklerine, oluşturdukları reseptörlere ve spinal korda sonlanmalarına göre yapılmıştır (17,21).

**Tablo 2.1.** Duyusal periferik lif tiplerinin sınıflandırılması, fonksiyon ve disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar

Lif Tipi	Alternatif İşaret	Lif Kalınlığı	İletim Hızı (m/sn)	Fonksiyon veya Disfonksiyonu ile ilişkili Semptom
A- $\alpha$ ve $\beta$ büyük kalın miyelinli	II	5-20	30-70	Dokunma basınç
A- $\gamma$	Ia	3-6	15-30	İğcik afferentleri
A- $\delta$ küçük ince miyelinli	III	2-5	12-30	Ağrı ve sıcaklık soma dokunması (keskin, delip geçici iğneleyici ağrı)
B		1-3	3-15	
C küçük miyelinsiz, polimodal	IV	0,3-1,1	0,5-2	Yavaş ağrı ve sıcaklık (künt, yakıcı, iyi lokalize edilemeyen)

Deriye uygulanan zararlı uyarıyı izleyen periferik nosisepsiyon olayı şu şekilde kısaca özetlenebilir (16):

a) Mekanik uyarı fiziksel olarak direkt bir şekilde nosiseptörü uyarır. Bu uyarı hızlı bir şekilde A-delta lifleri ile taşıyıp, ani ve erken ağrı algılanmasını sağlar.

b) Zararlı mekanik uyarı, o bölgedeki dokuların hücre zarı geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozar; lokal hücre yıkımı sonucu hücre dışına bradikinin öncü maddeleri çıkar. Bu maddelerin hızlı ve zincirleme biyosimik reaksiyonları sonucu bradikinin oluşur. Bradikinin, nosiseptörü direkt olarak aktive eder ve çevre damarlarda vazodilatasyon yaratır. Bradikinin ayrıca hücre zarları üzerine etki ederek prostaglandinlerin oluşmasına katkıda bulunur.

c) Trombositlerden serbestlesen serotonin direkt olarak nosiseptörü aktive ettiği gibi çevre hücre zarları üzerine etki ederek prostaglandinlerin salgılanmasına da yardımcı olur.

d) Hücre yıkımı ile intraselüler potasyum iyonlarının dışarı çıkması nosiseptörleri aktive eder.

e) Gerek direkt doku travması sonucu, gerekse serotonin ve bradikininin hücre membranlarındaki fosfolipidler üzerine etki yapması sonucu prostaglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir. Öncü madde arasidonik asittir. Arasidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile siklik peroksitler ve prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler hem nosiseptör duyarlılığını arttırmaları, hem de lokal dolaşımda vazodilatasyonu arttırarak daha fazla aljezik madde birikmesine yol açarlar. Bir akson refleksi mekanizması ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından nöropeptidler çevre dokuya salgılanır. Özellikle P-maddesi (Substance-P), nörokinin ve CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) gibi taşıkininler bölgede ödem ve yanma olayını baslatırlar. P-maddesi mast hücrelerinden histamin serbestlesmesine yol açar. Tasikininler potent vazodilatatördürler. Böylece hem nosiseptör aktivasyonu artar, hem de o bölgede ödem ve yanma artar (16,17).

### 2.2.3. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları

Medulla spinalisin (MS) dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Afferent ağrı lifleri, Lissauer traktusunu geçtikten sonra arka boynuzun gri maddesinde ağırlıklı olarak da marjinal zonda sonlanırlar. Liflerin çoğu korda giriş segmentlerinde sonlanırken bazıları ipsilateral olarak bir veya iki rostral veya kaudal segmente uzanır. Bazıları ise anterior kommissur yoluyla kontralateral arka boynuzda geçer. Rexed'in kedilerde yaptığı hücre yapısı çalışmaları, sekonder aksonların arka boynuzda afferent sensoriyal liflerin sinaps yerlerinin altı tabaka veya laminada düzenlendiğini göstermiştir. İnce miyelinli lifler (AV) başlıca Rexed'in lamina I'inde (Waldeyer'in marjinal hücre katmanı) ve lamina II'nin dış bölümünde sonlanırlar.

Bazı AV ağrı lifleri dorsal gri maddeye penetre olurlar ve lamina V'in lateral bölümünde sonlanırlar. Miyelinsiz C lifleri lamina II'de (sustantia gelatinosa) sonlanırlar. Lamina I'de AV ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları (NS), lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya

internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı “wide dynamic range” projeksiyon nöronları (WDR) bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif aktivitede depolarize olarak impulsu, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar. Nosiseptif impuls aynı zamanda spinal kord eksitatuvar internöronlar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyararak spinal refleks cevaba (sempatik refleks cevap-motor refleks cevap) yol açar (17,22).

#### **2.2.4. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler**

Nosiseptif çıkıcı sistemde başlıca beş yol bulunmaktadır; bu yolların projeksiyon nöronları çaprazdır ve anteriyor komissurda çapraz yaparak omurilik beyaz cevherinin anterolateral kolonunda yer alırlar (16,17,23).

**Spinotalamik Yol:** Spinotalamik yol Lamina I, V, VII ve VIII nöronlarından köken alır ve klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir (7,8). Ayrıca ağrıya karşı kortikal ve subkortikal dikkati sağlar (16,17,23).

**Spinoretiküler Yol:** Spinoretiküler sistem ağrılı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir (16,17,23).

**Spinomezensefalik Yol:** Antinosiseptif inisiyasyonun önemli rol oynar. Peraquaduktal gri cevherde analjezik etki sağlayan nöronların varlığı spinomezensefalik yolun bu bölgeye bağlantı yapmasını nosisepsiyon açısından önemli kılmaktadır (7-9,13). Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır.

**Spinopontoamigdal Sistem:** Bu sistem ağrıya karşı bağırma, kaçma, midriyazis ve kalp-solunum yanıtları gibi davranışsal ve otonomik reaksiyonları içeren ağrı korkusu ve hafızası ile ilgilidir (7-9,13).

**Postsinaptik Dorsal Kolon:** Kalın afferent liflerin kollateral aksonları arka kökte yukarıya çıkarak bu yolağın büyük bir bölümünü oluşturur, Bu yolağın özellikle visseral ağrı iletiminde önemli olduğu düşünülmektedir (7-9,13).

**Antinosiseptif Yollar:** Ağrılı uyarılara karşı dorsal boynuz ve beyin sapında antinosiseptif bir aktivite ortaya çıkmaktadır. Spinal kord antinosiseptif süreci azaltan veya kolaylaştıran inen yolun etkisi altındadır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde

enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (16,17,23). Bunlar üç grupta incelenebilir:

a) Mezensefalik periauktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Hipotalamik kökenli nöronların endorfin taşıdığı düşünülmektedir (16).

b) Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler söz konusudur. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir (16).

c) Antinosiseptif spinal segmental mekanizma diğer bir analjezi grubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol alırlar. Dimorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur (16).

Bu inen yolların antinosiseptif etkileri  $\alpha 2$  adrenerjik, serotoninergic ve opioid reseptör mekanizmalarıyla sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu sekonder hücre içi mesajcılar aktive olarak  $K^+$  kanalları açılır ve hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu artışı inhibe edilir. İnhibitör adrenerjik yollar esas olarak periauktal gri cevher ve retiküler formasyondan kaynak alır. Bu yolun temel nörotransmitteri noradrenalindir (7,8,13,18). Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak GABA'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitör etkiler yaptığı gösterilmiştir.

Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir (10,16).

### **2.2.5. Serebrum ve Ağrı**

Serebral kortekste ağrı ile ilgili bölümler 1 ve 2. duysal alanlar, frontal lob, özellikle 9 ve 12. alanlar ve posteriyor bölgelerle, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir. Postsantral girus özellikle hızlı argının temsil edildiği yerdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyum tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu, posteriyor pariyetal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek Ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonlarını saptayan önemli

etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmının kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (10,16,24).

### **2.2.6. Dorsal Boynuzdaki Kontrol Mekanizmaları**

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Öncelikle çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bunu daha az lokalize, yayılan ve daha uzun süre devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi izler. Bu durum özellikle derin doku zedelenmelerini takiben görülür. Eğer ağrıyı yaratan durum devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu ortaya çıkmış ise bu durum günlerce, aylarca devam edebilir. Her iki durumdaki ağrı yanıtının değişkenliği kısmen periferik ve kısmen de dorsal boynuz hücreleri nosiseptif ve antinosiseptif mekanizmaları ile yürür. 3. döneme girildiğinde yani patolojik ağrı ortaya çıktığında olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri ile santral sinir sisteminin başka hücreleri arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Bu durum tipik olarak deafferentasyon ağrısında görülür. Bu olayda üç farklı zaman aşaması ve buna bağlı üç farklı dorsal boynuz mekanizması vardır (10,16,17,23).

1. Hızlı kapı kontrolü
2. Yavaş duyarlılık kontrolü
3. Uzamış bağlantı kontrolü

Kapı kontrolü: Bu teori 1965 yılında Wall ve Melzack tarafından değişik ağrı fenomenlerini açıklamak üzere ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre afferent liflerle omuriliğin V. Laminasındaki transmisyon hücrelerine gelen uyarılar arka boynuzun II. ve III. laminasında bulunan substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesi tarafından modülasyona uğrattırılır. Substantia gelatinosa hücreleri afferent uyarının T hücrelerine geçişini ya da presinaptik olarak A delta ve C lifi aksonlarında uyarıyı bloke ederek veya postsinaptik olarak; kimyasal nörotransmitter salınımını inhibe ederek ve gelen eksitator uyarıların algılanma seviyesinin değiştirerek etkiler. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe eder. Kapı mekanizması esas olarak kalın A alfa ve A beta liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Bunlar kapı hücrelerinin uyararak (kapı kapanır) T hücrelerine transmisyonu engeller. İnce lifler ise kapı hücrelerini inhibe ederek kapının açık kalmasını ve T hücrelerine uyarı geçişini artırır. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olurlar ve ince lifler baskın çıkar.

Buna bağılı olarak spinal kordaki kapı açılarak çıkan yollar aracılığı ile ağırlı uyarın üst merkezlere taşınır (18). Burada periferik ağırlı olaydan haberdar olduktan sonra supraspinal inisi inhibitör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile de ağırlının kontrol edildiğı görülür. En çok serotonin noradrenalin ve GABA gibi inhibitör transmitterler etkili olur (16,17,23).

Duyarlılık kontrolü: Akut doku zedelenmesinden sonra dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürecin önemli bir özelliğı de zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağırlı olmayan uyarılara da dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Bu fenomen klinik olarak derin doku zedelenmesinde o bölgenin dışına geniş olarak yayılan yavaş baslangıçlı duyarlılığın karşıtı olabilir ve sekonder hiperaljezi olarak ifade edilir. Bu dönemde egemen olan afferent girdiler C-liflerinin santral uçlarından sağlanır ve yavaş etkili nöropeptid transmitterler devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler. Bunlar arasında P maddesi, nörokinin A ve kolesistokinin (CCK) sayılabilir (16,17,23).

Bağılantı kontrolü: Periferik sinirler ya da dorsal kökler kesilirse kesi yerinden dorsal boynuza doğru yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değışimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde çoğı kez ara nöronlarda gözlenir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları inhiye olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin eksitabilite artışı olur. Daha önce kendisini etkilemeyen uzak alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağırsız impulslar ile bile eksitasyon oluşur. Bu yavaş değışimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle birlikte, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyosimik maddelerin etkisi ile olabileceğı düşünölmektedir. C-lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur. Projeksiyon nöronlarında eksitabilite artışı ve metabolik değışmelerin oluşmasında taşıkininler ve bunların postsinaptik reseptörlerinin önemli rol oynadığı öne sürölmektedir (10,16,23).

### **2.3. Nöropatik Ağrı**

1973'de oluşturulan uluslar arası ağrı araştırma derneğine (IASP) kadar, NA nedenleri ve tedavisi üzerine yoğunlaşılmanıştır. IASP, NA'yı "sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı" olarak



tanımlamaktadır. NA'nın fizyopatolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır, ancak komplekstir, multifaktöriyeldir ve zaman içinde gelişir (2,25,26,27). Nöropatik ağrı mekanizmalarının nosiseptif ağrıdan en önemli farkı santral ve periferik mekanizmaların rolüdür. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız, spontan bir ağrı gibi ortaya çıkabildiği gibi (uyaran - bağımsız ağrı), hipersensitivite sonrası ya da sensoryal nöronların değişikliği sonrasında uyarana bağlı olarak da oluşabilir (uyaran bağımlı ağrı) (28). Santral sinir sisteminin toksinler, enfeksiyon, virüsler, metabolik hastalıklar, beslenme yetersizlikleri, iskemi, travma (cerrahi ve cerrahi olmayan), inme gibi çok çeşitli nedenlerle hasara uğraması nöropatik ağrıya yol açar (29).

NA'ları kaynaklandıkları bölgelere göre (Tablo 2.2, 2.3):

1. Santral kaynaklı NA
2. Periferik kaynaklı NA olarak sınıflandırabiliriz.

**Tablo 2.2.** Periferik kaynaklı NA nedenleri

Mononöropatiler			
Travma:	Kompresyon, Kesi		Post-torakotomi,
	Amputasyon (Fantom, Güdük ağrısı)		Ağrılı skarlar
	Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu II		
	Diyabetik mononöropati		
	Konnektif doku hastalıkları		
	Malignite ve radyasyon pleksopatileri		
	Tuzak nöropatiler		
	Borreliozis		
Polinöropatiler:			
Metabolik/Nutrisyonel	Diyabetik	Alkolik	Amiloid
	Pellegra	Beri-beri	
İlaç/Toksin	İzoniyaşid	Sisplatin	Arsenik
	Vinkristin	Nitrofurantoin	Kurşun
	Disülfiram	Talyum	
Enfeksiyon	Herpes zoster	İnfeksiyöz mononükleozis	
	Syphilis	Lepra	
	Difteri	HIV	
Kanser ilişkili	Kompresif	İnfiltratif	
	Paraneoplastik	İatrojenik	

**Tablo 2.3.** Santral kaynaklı NA nedenleri

Spinal Kök / Dorsal Kök Gangliyonu		
Prolabe disk	Araknoidit	Postherpetik nevralsi
Trigeminal nevralsi	Kök avulsiyonu	Cerrahi rizotomi
Tümör		
Spinal Kord		
Travmaya bağlı kompresyon	Sryngomiyeli ve intrinsik tümörler	
Multiple skleroz	Vasküler: AVM, infarkt, hemoraji	
Vitamin B12 eksiklięi	HIV, Syphilis	
Anterolateral kordotomi		
Beyin Kökü		
Lateral medullar sendrom	Tümörler	
Multiple skleroz	Tüberküloma	
Talamus		
İnfarkt	Hemoraji	
Tümör	Cerrahi lezyonlar	

### 2.3.1. Periferik Mekanizmalar

#### 2.3.1.1. Patolojik Sensitizasyon ve Ektopik Aktivite

Sinir hasarı sonrası primer afferent nosiseptif nöronlarda patolojik sensitizasyon ve ektopik impulslar oluşur. Periferik sinir hasarı oluştuğunda; periferik sinir sonlanmalarında sensitizasyona ek olarak, hasar bölgesinden uzaktaki dorsal kök ganglionunun yanındaki bölgede de spontan ektopik aktivite oluşur (30,31). Sodyum kanallarının ektopik impuls bölgelerinde kümelenmesinin, aksiyon potansiyeli eşiğini düşürerek hiperaktiviteye neden olduğu düşünölmektedir.

#### 2.3.1.2. İnflamasyon

Periferik sinir gövdesindeki inflamasyon periferik sinir hasarı sonrası olası mekanizmalardandır. Periferik sinirleri çevreleyen konnektif bağ dokusu sensoryal lifler (nervi nervorum) tarafından innerve edilir. Nervi nervorumlar periferik sinir hastalıklarının inflamatuvar komponentinin bulunduğu hastalıklarının potansiyel kaynağını oluşturur (32). Sinir lezyonu bölgesindeki direkt doku hasarı hasarlanmış hücrelerden ATP ve protonların salınımına yol açar. Endonöral makrofajlardan

sitokinler (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) ve büyüme faktörleri (NGF ve lösemi inhibe edici faktör) salınır. Makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden bradikinin ve serotonin salınır. Primer afferent nosiseptörün kendisi de P maddesi ve CGRP gibi nöropeptid salınımı yoluyla inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Sonuç olarak komşu hasar bölgelerdeki nosiseptörleri sensitize eder, hiperaljezi meydana gelir. Yani düşük şiddetteki uyarın daha şiddetli olarak algılanır. Buna periferik sensitizasyon, fenomene de primer hiperaljezi denir (33).

### **2.3.1.3. Fenotipik Değişiklik**

Differansiye nöronlardaki spesifik genler nöronların fonksiyonlarını kodlarlar. Periferik sinir hasarı sonrası yüzlerce genin regülasyonunda artma veya azalma meydana gelir (34). Bu değişikliklerin sonucunda nöronların transdüksiyon ve transmisyon özelliklerinde olduğu kadar eksitabilitelerinde de değişimler meydana gelir (35).

### **2.3.1.4. Primer Sensoryal Dejenerasyon**

Periferik sinir hasarı dorsal kök ganglionu nöronlarının hücre gövdelerinin periferik hedefleriyle bağlantısında aksamaya neden olur. Bu hedefler NGF veya GDNF gibi büyüme faktörlerinin kaynaklarıdır. Periferik sinir hasarından haftalar sonra hasarlı nöronda atrofik değişiklikler oluşur. Bunlar akson çapında azalma, hücre gövdesinin boyutunda küçülme, afferentlerin santral terminallerinin spinal kord nöronlarıyla bağlantılarında azalmadır. Sinir hasarından birkaç ay sonra bazı nöronlar ölmeye başlar, bu nöronların çoğu C lifleridir (36).

### **2.3.1.5. Sempatik-Somatosensoryal Karşılıklı Uyarılma (Crosstalk, Crossexcitation)**

Sempatik sinir liflerinde stimülasyon sonrası aynı sinir kökündeki afferent liflerde deşarjlar gözlenebilir. Afferent nöronlardaki sempatik iletişimin, hasarlı primer aksonlardaki alfa adrenerjik reseptörlerdeki artış sonucunda geliştiği düşünülmektedir (37).

### **2.3.2. Santral Mekanizmalar**

#### **2.3.2.1. Nosiseptif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma)**

Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma spinal kord seviyesinde segmenter, supraspinal oluşumlar seviyesinde supraspinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülür. Spinal seviyede presinaptik inhibisyon azalması ile segmenter kontrol bozulur. Devamlı akan nosiseptif input beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açar ve bunlar ağrının fasilasyonuna ve nöropatik ağrının devamına yardım eder hale gelirler (37-40).

#### **2.3.2.2. Anatomik Reorganizasyon ve Aβ Filizlenme (Aβ Sprouting )**

Spinal kord dorsal boynuzunda bulunan lamina II (substantia gelatinoza) deki nöronlar A delta ve C liflerinden girdileri doğrudan alır ve noksiyöz uyarıyı yanıtlarlar. Periferik sinir hasarı lamina II'deki C liflerinin dejenerasyonuna neden olabilir (41). Hasarsız A beta liflerinin lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları lamina II'ye filizlenir ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarılar ağrılı hale gelir ve bu durum allodini olarak tanımlanır (42). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve salgıladıkları nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (37,38,40).

#### **2.3.2.3. Spinal Kordda Sensitizasyon**

Periferik nosiseptör hiperaktivitesi sonucunda spinal kord dorsal boynuzunda sekonder değişiklikler oluşur. Periferik sinir hasarı spinal kord nöronlarında eksitabilite artışına neden olur. Hipereksitabilitenin bileşenleri: noksiyöz stimulusa yanıt olarak nöronal aktivitede artma, nöronal reseptif alanlarda genişleme ve spinalhipereksitabilitenin diğer segmentlere yayılmasıdır. Bu fenomene santral sensitizasyon adı verilir ve aşırı duyarlılaşmış C liflerinin aktivitesiyle başlar (43).

#### **2.3.2.4. Disinhibisyon (İnhibisyon Kaybı)**

Santral sinir sisteminde bilginin akışında nöronlardaki inhibitör veya eksitatör etkilerin dengesi çok önem taşır. Girdilerde artıştan kaynaklanan eksitasyon artışispontan veya uyarılmış (evoked) ağrıya neden olurken; inhibisyondaki azalma da buna benzer yanıt oluşturur. GABA ya da glisin'in yönettiği inhibisyonun

farmakolojik blokajı nöropatik ağrıdaki taktıl allodiniye çok yakın bir hipersensitivite oluşturur (44).

### 2.3.3. Tam

Nöropatik ağrılarda altta yatan fizyopatolojik olaylarda farklılıklar olmasına rağmen, hastaların yakınmaları birbirine benzer. Hasta tarafından tanımlanan semptomlar; sürekli yanıcı ağrı, aralıklı zonklayıcı, batıcı ağrı, elektrik şoku benzeri ağrı, bazı pareteziler (karıncalanma gibi rahatsız etmeyen anormal hisler) ve bazı dizesteziler (delici, yanıcı ağrı gibi rahatsız eden anormal hisler) şeklinde sıralanabilir (45-47).

Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, arttıran azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel-psikolojik maluliyeti belirlemektir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli yer tutmaktadır (45).

Doktor tarafından saptanan semptomlar ise nöropatik ağrının yapı taşları olan hiperaljezi (normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevap yani düşük ağrı eşiği) ve allodinidir (normalde ağrısız olan bir uyarı ile ağrı hissedilmesi). Nöropatik ağrıyı değerlendirmede bir takım ağrı değerlendirme skalaları kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar visüel analog skala, Mc Gill ağrı sorgulaması ve nöropatik ağrı skalasıdır (48). Deri muayenesinde ısı ve renk değişiklikleri, terleme bozukluğu, tırnaklarda değişiklikler, kıllarda dökülme kompleks rejyonel ağrı sendromlarında (CRPS I ve II) açısından değerlendirilir. Dermatomal skarlar herpes zoster enfeksiyonundan kaynaklanabilir. Diabetes Mellitüslü hastalarda karakteristik cilt bulguları görülebilir.

Hastaların laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı biyokimya, immünolojik incelemeler, hormon profili, B vitamini düzeyleri değerlendirilir. Kompüterize tomografi, manyetik rezonans ile hastalar spesifik tanı açısından değerlendirilirler. Elektromyografi ve sinir iletim çalışmaları sinir hasarı veya disfonksiyonu saptanabilir. Üç fazlı nükleer kemik taraması CRPS sendromlarının tanısında faydalı olabilir (7,48).

### 2.3.4. Tedavi

Nöropatik ağrı tedaviye oldukça dirençlidir. Farmakolojik tedavi asıl tedavidir. Nöropatik ağrılı hastalarda tedavinin hedefi özgül belirti ve bulgulara ve

altta yatan mekanizmalara karşı olmalıdır (49,50). NA bilinen analjeziklere nosiseptif ağrıya oranla çok daha az yanıt verir (51,52). Klasik analjeziklerle birlikte tedavide mutlaka adjuvanlardan yararlanılmalıdır.

Tedavide amaç hastanın ağrısız uyku süresini uzatmak, dinlenme halinde ağrı hissettirmemek, hareketle ağrıyı azaltmak ya da kesmek, hastanın sosyal yaşamını devam ettirmesini sağlamak olmalıdır. Tedavide nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülzanlar, topikal anestetik ilaçlar, antiaritmikler, opioidler, nörostimülasyon yöntemleri, santral, periferik ve sempatik bloklar, bir takım cerrahi yöntemler ve rehabilitasyon teknikleri kullanılmaktadır (Tablo 2.4) (11,12,29,53-55).

**Tablo 2.4.** Nöropatik ağrıda tedavi modaliteleri

Topikal	Lokal anestetik	
Lokal	TENS	Akupunktur
	Termoterapi (sıcak/soğuk)	Vibrasyon
Bloklar	Periferik, Sempatik, Pleksus	
Santral Stimülasyon	Spinal kord stimülasyonu Derin beyin stimülasyonu	
Spinal ilaçlar	Epidural veya İntratekal (lokal anestetik, opioid)	
Sistemik ilaçlar	Antidepresanlar, Antikonvülzanlar, Opioidler, Antiaritmikler	
Cerrahi	Dekompresyon	
Psikiyatrik	Destek	
Rehabilitasyon		

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonunun (EFNS) yayınladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberi için çalışmalar sınıflandırılmış, bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçların değerleri de 3 düzeyde derecelendirilmiştir (63).

**Tablo 2.5.** Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu nöropatik ağrı farmakolojik tedavisi için kanıtların ilk ve ikinci sıra tedavi önerileri

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
<b>APN</b>	Gabapentin Opioidler Pregabalin SNRI TSA Tramadol	Lamotrijin	Kapsaisin, topikal Karbamazepin Levodopa NMDA antagonistleri Okskarbazepin SSRI Topiramet Valproat Meksiletin	Gabapentin Pregabalin TSA	Lamotrijin Opioidler SNRI Tramadol
<b>PHN</b>	Gabapentin Opioidler Pregabalin TSA	Kapsaisin, topikal Lidokain, topikal Tramadol Valproat	NMDA antagonistleri Lorazepam Meksiletin	Gabapentin Pregabalin Lidokain, topikal (alodini alanı olanlarda) TSA	Kapsaisin Opioidler Tramadol Valproat
<b>TN</b>	Karbamazepin	Okskarbazepin	Baklofen Lamotrijin	Okskarbazepin Karbamazepin	Cerrahi
<b>Santral ağrı</b>		Gabapentin Pregabalin Amitriptilin Lamotrijin Kannabinoidler	Opioidler (çoğul etyolojili ağrılarda) Valproat Meksiletin	Amitriptilin Gabapentin Pregabalin	Lamotrijin Opioidler Kannabinoidler

APN: Ağrılı Polinöropati, PHN: Post-herpetik Nevralji, TN: Trigeminal Nevralji

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır.

TSA etkisi yönünden A düzeyi kanıtlara sahiptir fakat yaşlı hastalarda, özellikle kardiyak riskli olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Opioidler (çeşitli nöropatik ağrı durumlarında kullanımı için A düzeyi kanıtlara sahip), kronik nöropatik non-kanser ağrısında, özellikle uzun süre kullanımda potansiyel emniyet sorunları nedeniyle ikinci/üçüncü sırada önerilmektedir. SNRI (duloksetin ve

venlafaksin ANA'da A düzeyi kanıtlara sahip) görece düşük etkinlikleri nedeniyle ikinci sırada önerilmektedirler fakat özellikle kardiyovasküler risk faktörlü hastalarda TSA'ya tercih edilebilirler. Lidokain bantlar (B düzeyi kanıtlara sahip) allodini alanları olan hastalar, özellikle yaşlı hastalarda, mükemmel tolere edilebilirlikleri nedeniyle ilk sırada önerilebilir. Lamotrijin, ciddi deri döküntüsü oluşturma potansiyeli nedeniyle ikinci/üçüncü sırada önerilmektedir. Okskarbazepin (OXC, B düzeyi kanıtlara sahip) karbamazepine (CBZ) göre daha düşük emniyet sorunları olması nedeniyle trigeminal nevraljide ilk sırada önerilmektedir. Santral ağrıda pek az çalışma yapılmıştır ve öneriler de genellikle çoğu çalışma için B düzeyinde kanıtlara dayanmaktadır (64).

**Girişimsel Teknikler:** Avrupa nöroloji dernekleri federasyonu kılavuzuna göre girişimsel teknikler medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya medikal tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle tercih edilebilir.

**Steroid Enjeksiyonu:** Elde edilen fayda aylar sürer. Tekrarlayıcı enjeksiyonlar yapılabilir (yılda 2-4). Steroid yan etkileri son derece azdır. Genellikle 20-40 mg metilprednizolon kullanılır. Steroidler arka kök gangliyonuna veya epidural aralığa direkt olarak enjekte edilebilirler.

**Spinal kord stimülasyonu:** Tedaviye dirençli nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Tedavi bir veya iki epidural elektrodun yerleştirilmesi ve bir güç kaynağına bağlanması şeklinde (aynı kalp pilindeki gibi) olur. Bu yöntemin kullanıldığı nöropatik ağrıya neden olan çeşitli antiteler vardır; bunlar kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1, tedaviye dirençli radiküler ağrı, başarısız bel cerrahisi sendromu, periferik sinir hasarı (ampütasyon), tedaviye cevap vermeyen nöropatik ağrıya neden olan diğer hastalıklardır. Spinal kord stimülasyonunun etkinliği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar değişik ağrı sendromlarını içermekte ve 2 yıllık süre için etkili oldukları gösterilmiştir.

**Nöromodulasyon:** Nöral ağrı yollarının inhibisyonu veya ağrının algılanmasını azaltmaya yönelik çeşitli metotlar mevcuttur.

**Radyofrekans:** Yalıtılmış bir iğnenin sinir hasarı olan bölgeye veya arka kök gangliyonu bölgesine yerleştirilmesi gerekir. Yalıtılan ısı ile sinir dokusunda geçici hasar oluşur. Tedavinin etkin olduğu süre genellikle birkaç aydır. Periferik sinir hasarı veya radiküler ağrıda kullanılabilir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi etik komitesinden onay alınan ve retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Algoloji bölümüne 2005-2008 yılları arasında başvuran, nöropatik ağrı tanısı alan, invaziv ve non-invaziv olarak tedavi edilen, 15 yaş üstü 127 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastalarda invaziv ve non-invaziv yöntemlerinin etkinliğini, tedavi başlangıcı, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, ve 6. ayındaki VAS skorlarını karşılaştırarak ölçmeyi amaçladık. Çalışmamız aynı zamanda algoloji kliniğimizde yapılan tedavileri değerlendirmek için yapılmış bir çalışmadır. Araştırmamızda anabilim dalımızdaki hasta dosyaları arşivinden faydalanıldı. Nöropatik ağrı tanısını takiben, en az 6 aylık takip süresini doldurmayan ve düzenli takibe gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 127 hasta tedavi şekillerine göre 2 gruba ayrıldı.

Grup1: Non-invaziv grubu (n: 76): Egzersiz, psikoterapi, gibi non-farmakolojik ve trisiklik antidepresanlar, antikonvülsanlar, SSRI, topikal ve I.V. lidokain, opioidler, kanabinoidler, NSAII, NMDA reseptör antagonistleri gibi farmakolojik yöntemlerle tedavi edilen hastaları kapsamaktadır.

Grup 2: İnvaziv grubu (n: 51): Lokal anestezi ve kortikosteroidlerin epidural veya perinöral enjeksiyonları, epidural intratekal ilaç uygulama sistemlerinin implantasyonu, nöral ablativ yöntemlerle (gasser ganglionuna gliserol enjeksiyonu veya gamma knife cerrahisi) tedavi edilen hastaları kapsamaktadır.

Nöropatik ağrı tanısı ve fizik muayene: Nöropatik ağrının doğru tanısı doğru tedaviyi sağlar. Kliniğimiz de nöropatik ağrı tanısında uyguladığımız ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, arttıran-azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel-psikolojik maluliyeti belirlemektir. Tanıda ağrının nöro-anatomik dağılımı da önemli yer tutmaktadır. Nöropatik ağrıda somatosensoryal disfonksiyon, doğru bir fizik muayenede ortaya çıkan en belirgin özelliktir. Sensoryal disfonksiyon, hipoestezi, hiperestezi şeklinde ortaya çıkabildiği gibi her iki kusurunda birlikte görüldüğü ya da hiperaljezi (normal ağrılı uyarana artmış ağrı yanıtı) ve allodininin (ağrısız uyarana ağrı yanıtı) bulunduğu vakalar oldukça sıktır. Dizestezi, hoş olmayan karıncalanma ya da elektrik çarpması şeklindeki ağrı da periferik sinir hasarından sonra görülebilir. Biz kliniğimizde nöropatik kökenli ağrısı olan hastanın muayenesinde tüm

somatosensoryel yapıları detaylı incelemekteyiz. Duyu testinde konvansiyonel klinik muayene pamuk, iplik ya da fırça kılı ilşe uygulanan bu nöropatik ağrıda ortaya çıkan değişikliklerin muayenesi hafif dokunma, iğne batırma ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak-soğuk testidir. Nöropatik ağrı sendromları diğer ağrı sendromlarından farklılık gösterir (Tablo 3.1) (56).

**Tablo 3.1.** Nöropatik ağrının klinik özellikleri

- Yanıcı, batıcı, elektrik çarpması, uyuşma şeklinde ağrı
- İyi lokalize edilemeyen, yaygın olabilen ağrı
- Paroksizmal ağrı
- Hasardan sonra uzamış ağrı
- Duygusal faktörlerden etkilenen ağrı
- Anatomik dağılıma uygun sensoryal bulgular
- Allodini, hiperaljezi, hiperpati varlığı
- Vazomotor, sudomotor değişiklikler
- Distrofik değişiklikler

Çalışmamızda tedaviler VAS skorlama sistemine göre karşılaştırılmıştır.

Visual Analog Skala (VAS) Değerlendirilmesi: Yakın zamana kadar ağrı ölçümünde kullanılan yöntemler ağrının tek boyutundaki yani şiddetindeki değişiklikleri saptamaktaydı. Bu yöntemler arasında verbal değerlendirme skalası (VRS) (Ör: hafif-orta-şiddetli), nümerik değerlendirme skalası (NRS) (Ağrı şiddetini 1-100 puan arasında değerlendirme) ve vizüel analog skala (VAS) sayılabilir. VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 10 cm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Testin bir dilinin olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından ve uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Bu testte hastalar için elde edilen

değerlerin ortalaması alınır (57). VAS ağrıyla azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntem olup verbal ve numerik ağrı skalalarıyla korelasyonu fazladır.

VAS'ın avantajları:

1. Uygulanmasının kolay olması
2. Yanıtıcı faktörlerden az etkilenmesi
3. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi
4. Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

VAS'ın başlıca dezavantajı ise ağrıyla tek boyutuyla yani şiddetiyle değerlendirmesidir. Buna karşın ağrı basit, tek boyutlu bir duyuyu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir. Her ağrının niteliği diğerinden farklıdır.

Mc Gill Ağrı Sorgulama Formu (MPQ): Melzack ve Torgerson 1971'de ağrının niteliğini saptamak amacıyla bir yöntem geliştirmişlerdir (58). Klinik literatürden seçilen 102 kelime ağrının değişik özelliklerini içeren klinik gruplar oluşturacak şekilde ayrılmıştır. Bu kelimeler üç ana sınıf ve 16 alt sınıfa ayrılmışlardır. Bu sınıflar:

1. Ağrının duyusal niteliğini ifade eden sınıf (basınç, ısı, ani ağrı)
2. Ağrının afektif niteliğini ifade eden sınıf (korku, otonomik bulgular)
3. Ağrının değerlendirilmesini ifade eden sınıf (hissedilen total ağrı)

Her alt sınıfta ağrıyla ifade eden niteliği birbirine benzeyen kelimeler yer alır. Sorgulama formunda ağrı ifade eden kelimelerden başka ağrının vücudun hangi bölgesinde olduğunun işaretlendiği şekiller ve o andaki şiddetli ağrı (PPI) bulunur. PPI beş dereceye ayrılır:

1. Hafif
2. Rahatsız edici
3. Sıkıntı verici
4. Korkunç
5. İşkence edici

PPI numerik değerlendirmede olduğu gibi ağrının sadece bir boyutunun ölçülmesi dezavantajına sahiptir.

Bunların dışında tanımlayıcı diferansiyel skala (59) (DDS), West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri, Memorial ağrı değerlendirme kartı gibi ölçüm skalaları vardır. Biz çalışmamızda VAS skorlamasını kullandık.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama  $\pm$  standart sapma (en küçük – en büyük) şeklinde, VAS düzeyleri için ortanca (25.-75. yüzdelik) biçiminde, cinsiyet dağılımı ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile cinsiyet dağılımının farklı olup olmadığı ise Pearson'un Ki-Kare testiyle araştırıldı. Gruplar arasında her bir takip zamanı içerisinde VAS düzeyleri yönünden farkın önemliliği Bonferroni Düzeltmeli Mann Whiyney U testiyle incelendi. Gruplar içerisinde zamana göre VAS düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığı Bonferroni Düzeltmeli Friedman testiyle incelendi. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları belirlendi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

## BULGULAR

Nöropatik ağrı tanısı ile çalışmamıza dahil edilen hastalardan medikal grubundakilerin yaş ortalaması  $59,7 \pm 15,8$ , invaziv grubun yaş ortalaması  $57,9 \pm 13,7$  bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların en genci 15 en yaşlısı ise 93 yaşında idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı. ( $p: 0,514$ ) Medikal yöntem ile tedavi edilen gruptaki hastaların 26'sı (%34,2) erkek, 50'si (%65,8) kadın, invaziv yöntem ile tedavi edilen grubun ise 20'si erkek (%39,2), 31'i kadın (%60,8) olarak bulundu. Her iki gruptaki hasta cinsiyetleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p: 0,565$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Medikal Grubu	İnvaziv Grubu	p-değeri
Yaş	59,7±15,8 (15-93)	57,9±13,7 (26-83)	0,514 <sup>a</sup>
Cinsiyet			0,565 <sup>b</sup>
Erkek	26 (%34,2)	20 (%39,2)	
Kadın	50 (%65,8)	31 (%60,8)	

<sup>a</sup>Student's t testi, <sup>b</sup>Pearson Ki-Kare testi

Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı göz önüne alındığında medikal ve invaziv grupların arasında herhangi bir zaman diliminde istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmazken ( $p>0,01$ ), medikal ve invaziv gruplarının kendi içerisinde, tedavinin başlangıcından 2. yıla kadar bütün zaman aralıklarında anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.2.** Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Değişkenler	Medikal Grubu	İnvaziv Grubu	p-değeri <sup>a</sup>
<b>Başlangıç</b>	6 (6-7)	6 (6-7)	0,883
<b>1. ay</b>	5 (4-6)	5 (4-5)	0,045
<b>3. ay</b>	4 (3-5)	4 (3-4)	0,056
<b>6. ay</b>	3 (3-4)	3 (2-4)	0,098
<b>2. yıl</b>	2 (1-4)	2 (1-3)	0,013
<b>p-değeri<sup>b</sup></b>	<0,001	<0,001	

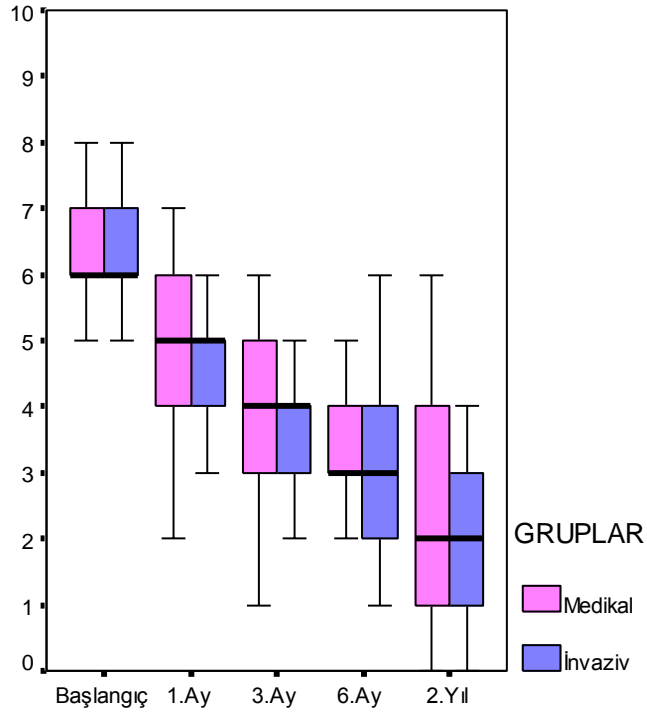
<sup>a</sup>Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,010$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

<sup>b</sup>Gruplar içerisinde yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.3.** Gruplar içerisinde takip zamanları arasında VAS düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalara ilişkin p değerleri

Takip Zamanları	Medikal Grubu	İnvaziv Grubu
<b>Başlangıç - 1. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>Başlangıç - 3. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>Başlangıç - 6. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>Başlangıç - 2. yıl</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>1. ay - 3. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>1. ay - 6. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>1. ay - 2. yıl</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>3. ay - 6. ay</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>3. ay - 2. yıl</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>6. ay - 2. yıl</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50. yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75. yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Takip zamanları içerisinde VAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.4. Medikal grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri

Değişkenler	VAS Düzeyleri
<b>Başlangıç</b>	6 (6-7)
<b>1. ay</b>	5 (4-6) <sup>a</sup>
<b>3. ay</b>	4 (3-5) <sup>a,b</sup>
<b>6. ay</b>	3 (3-4) <sup>a,b,c</sup>
<b>2. yıl</b>	2 (1-4) <sup>a,b,c,d</sup>

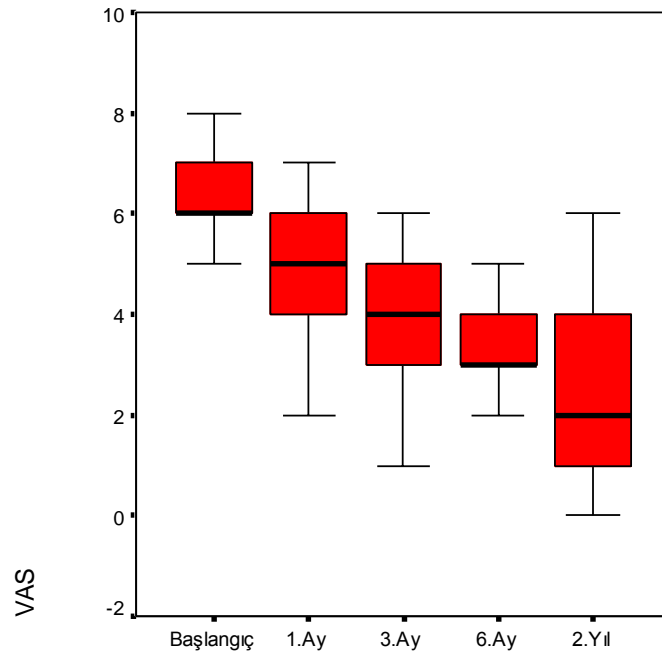
<sup>a</sup>Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

<sup>b</sup>1. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup>3. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup>6. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ).

Medikal tedavi grubu vas düzeyleri, bütün zaman aralıkları göz önüne alındığında başlangıca göre azalmaktadır. Bütün zaman aralıkları arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.4).



**Şekil 4.2.** Medikal grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri

**Tablo 4.5.** İnvaziv grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri

Değişkenler	VAS Düzeyleri
<b>Başlangıç</b>	6 (6-7)
<b>1. ay</b>	5 (4-5) <sup>a</sup>
<b>3. ay</b>	4 (3-4) <sup>a,b</sup>
<b>6. ay</b>	3 (2-4) <sup>a,b,c</sup>
<b>2. yıl</b>	2 (1-3) <sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

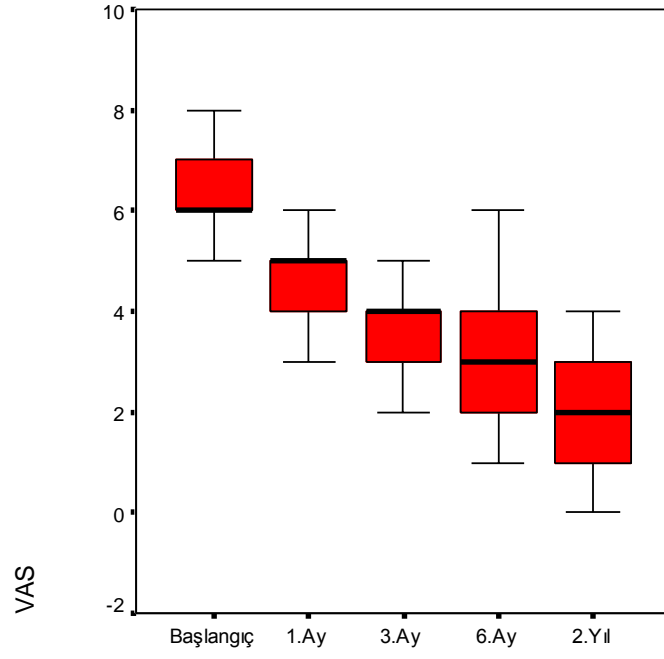
<sup>b</sup>1. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup>3. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup>6. ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ).

İnvaziv tedavi grubu VAS düzeyleri, bütün zaman aralıkları göz önüne alındığında başlangıca göre azalmaktadır. Ayrıca bütün zaman aralıkları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.5).





**Şekil 4.3.** İnvaziv grup içerisinde takip zamanlarına göre VAS düzeyleri

## TARTIŞMA

Uluslararası ağrı çalışma birliği nöropatik ağrıyı periferik veya santral sinir sisteminde primer bir lezyon veya disfonksiyon veya geçici rahatsızlığın neden olduğu veya başlattığı ağrı olarak tanımlar. Nöropatik ağrı patofizyolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Günümüze kadar konuyla ilgili olarak birçok insan ve hayvan çalışması yapılmış; patogeneze açıklanmaya çalışılmış, tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Fakat NA, hala tedavisi güç ağrı sendromları arasında bulunmaya devam etmekte ve bazı durumlarda yeterli tedavi sağlanamamaktadır. Nöropatik ağrı tipik olarak şiddetlidir, iyileşmesi yavaştır ve son derece sıkıntı yaratır. Diğer kronik ağrı formlarındaki gibi hastanın psikolojik sağlığı, sosyal işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine son derece olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu nedenden dolayı NA gerek patofizyolojisi gerekse de tedavisi ile son yıllarda klinisyenler ve araştırmacılar açısından ilgi odağı olmuştur (49,60-62).

Biz de çalışmamızda, ağrı kliniğimize başvuran ve nöropatik ağrı tanısı alan hastalara uygulanan medikal ve invaziv tedavi yöntemlerini VAS skorlamasını kullanarak karşılaştırdık. Çalışmamızda medikal ve invaziv tedavilerin, zaman aralıklarına göre VAS skorlaması açısından birbirine istatistiksel olarak üstünlükleri bulunmadı. Her iki grubun ise kendi içinde, zamana göre etkinliğinin arttığı bulundu. Çalışmamızın sonucu, nöropatik ağrı tedavisinin bireysel özellik göstermesinin yanında multidisipliner yaklaşım gerektirdiğini ve hekim deneyiminin gerekliliğini de ortaya koymuştur. Çünkü hastalar için etkili olduğu kanıtlanmış terapötik bir ilaç ya da ilaç grubu yoktur. Bir hasta için etkin bir farmakolojik tedavi belirlenmesi zordur. Bunun nedeninin ağrı semptomunun farklı mekanizmalardan kaynaklanıyor olması, ağrı duyusunda bireysel faktörlerin önemli rol oynaması ve altta yatan mekanizmanın birçok değişik semptomu oluşturabilmesi olduğu düşünülmektedir.

**Antidepresanlar:** Kronik ağrıda antidepresanların (AD) faydalı olduğu ilk defa 1960 yılında trisiklik antidepresanlardan (TSAD) imipramin (65) ile yapılan bir çalışma ile gündeme gelmiştir. Halen bizim algoloji kliniğimizde genel amaç ile en sık kullanılan sekonder analjeziklerdir ve nöropatik ağrı dahil, birçok ağrı sendromunun tedavisinde yadsınamaz yere sahiplerdir. Kronik ağrı ve depresyonun genelde birlikte olmaları ve her iki hastalığın da aynı nörotransmitter ile modüle

edilmesi başlangıçta AD'ların ağrı tedavisindeki pozitif etkilerinin sadece antidepresan etkileri ile olduğunu düşündürmüştür. Ancak McQuay (66) ve arkadaşlarının 1992'de yaptığı bir çalışma AD'ların analjezik etkilerinin timoliptik etkilerine göre daha erken bir sürede ve daha düşük doz ile meydana çıkmakta olduğunu ispatlamıştır. Antidepresanlar vücuttaki aminlerin etkilerini arttırmaktadır. Ayrıca antidepresanların antikolinerjik ve antihistaminerjik etkileri de analjezik etkilerinde rol oynamaktadır. Özellikle trisiklik antidepresanlardan amitriptilin periferik ve santral nöropatik ağrı durumlarında etkin bir analjezi sağlamaktadır. Antidepresanların nöropatik ağrıda etkilerinin daha ziyade noradrenerjik uptake inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Trisiklik antidepresanlar: Algoloji kliniğimizde ağrı tedavisinde üzerinde en çok çalışılan ve en iyi sonuçların alındığı ilaçlar TSAD'lar olmuştur (67). Bunu Watson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma desteklemektedir. TSAD'lar nöropatik ve non-nöropatik kanser dışı kronik ağrı sendromlarının tedavisinde analjezik etkileri bakımından yapılan çalışmalardan alınan olumlu deneyimler nedeni ile en başarılı AD olarak nitelenirler (67). Sindrup ve Jensen'in (68) yaptığı çalışmaya göre TSAD'lar içinde en iyi sonuçların alındığı ve en yaygın kullanılanı amitriptilindir. Araştırmacılar yan etkileri tolere edebiliyorsa amitriptilin tedavide ilk seçenek AD olması gerektiği konusunda hem fikirdir. Amitriptilin dozu depresyon tedavisinin aksine düşüktür. Analjezik etkinin 3-5 gün içinde çıkması beklenir (69). Nöropatik ağrı tedavisinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. TSAD etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bu ilaçların noradrenalin ve seratonin geri alımını bloke ettiği, n-methyl-d-aspartate agonistleri tarafından indüklenen hiperaljeziyi bloke ettiği ve sodyum kanallarını bloke ettiği bilinmektedir (70). Bu nedenle TSAD'ların analjezik etkileri anti-depresan özelliklerinden bağımsızdır. Bizim bölümümüzde de nöropatik ağrı tanısı almış hastalara antidepresan olarak amitriptilin başlanmaktadır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): SSRI'lar ile ağrı konusunda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Nöropatik ağrıda TSAD'lardan daha az etkili oldukları kabul edilir. Nöropatik Ağrı'da TSAD'ların NNT değeri 2 ile 3 arasında değişirken SSRI'ların 6,7'dir (Tablo 5.1) (71). Biz de kliniğimizde az sayıda hastaya nöropatik ağrı tedavisinde SSRI kullanmaktayız.

**Tablo 5.1.** Nöropatik ağrı sendromlarında kullanılan ilaçların tedavi için gereken sayıları (NNT değerleri)

İlaç	Post herpetik nevralsi	Periferik diyabetik nöropati	Ağrılı nöropati	Santral ağrı
Trisiklik antidepresan	2,1	2,4	2,6	1,7
SSRI	6,7			
Karbamazepin		3,3		
Gabapentin	3,2-5	3,7		
Pregabalin	3,4			
Venlafaksin		4,5	5,2-2,7	

AD'lar ile tedaviye başlarken olası yan etkiler, analjezik etkinlik için 2-6 hafta beklenilmesi gerektiği ve tedavi programında ilaç değiştirebilme ihtimalinin olduğu hastaya açıklandığı takdirde hastaların tedaviyi kabullenmeleri ve sabır göstermeleri daha kolay olmaktadır.

Antikonvülzanlar: Epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülzanların (AK) ağrı tedavisinde kullanımları yeni değildir. Ancak son yıllarda ağrı fizyopatolojisindeki ilerlemeler antikonvülzanların analjezik olarak etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Sodyum kanal bloğu, GABA A reseptör agonist etki, glutamat reseptör antagonist etki, kalsiyum kanal modülasyonu, AK'ların bilinen etkileridir. Ancak tüm AK'ların analjezi oluşturma mekanizmaları aynı değildir (Tablo 5.2) (72). Gabapentin ve pregabalin yapısal olarak GABA analogudurlar. Ayrıca gabapentin ve pregabalin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak eksitator nörotransmitterlerden glutamat ve substance P salınımını azaltır. Çalışmamıza dahil edilen nöropatili hastalarda da gabapentin ve pregabalin kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Çalışmamızı Rowbotham ve arkadaşlarının postherpetik nevralside (73), yaptığı bir çalışma desteklemektedir. Backonja ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada (74) nöropatik ağrıda klinik etkinlikleri gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada, ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda ve postherpetik nevralside gabapentin placebo'ya oranla ciddi ağrı kesici etki göstermiş ve hayat kalitesini önemli ölçüde düzeltmiştir (75). Pregabalin de gabapentin ile aynı etki mekanizmasına sahiptir fakat presinaptik kalsiyum kanalları için daha yüksek afiniteye sahiptir. Sabatowski (76) ve arkadaşlarının ve Dworkin (77) ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda pregabalinin diyabetik nöropatide postherpetik nevralji tedavisinde başarılı sonuçlar alınmış ve bizim çalışmamızı desteklemiştir. Yine yapılan başka iki çalışmada Pregabalin'in postherpetik nevraljide (78,79) ve diyabetik nöropatide (80,81) belirgin bir şekilde ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (82). Pregabalin'in analjezi etkisinin ilk hafta içinde birkaç günde ortaya çıkması göreceli olarak doz titrasyonu için uzunca bir süreyi gerektiren gabapentine göre avantaj olarak gösterilmektedir. Biz gabapentinoidleri kronik nöropatik ağrıda kullanmaktayız. Gabapentinoidler ve opioidler arasındaki sinejizm ile ilgili yapılan çalışmalar da bizi desteklemektedir. Gilron ve arkadaşlarının (83) yaptığı bir çalışmada periferik diyabetik nöropatide ve postherpetik nevraljide gabapentin ile opioidin birlikte verilmesinin her iki ilacın etkili dozlarını düşürdüğünü göstermiştir.

**Tablo 5.2.** Antikolvülzanların etki mekanizmaları

<b>Antikolvülzan</b>	<b>Etki mekanizması</b>
Fenitoin	Voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder.
Karbamazepin	Voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder. Glutamat salınımını inhibe eder. Nöradrenalin ve dopamin metabolizmasını inhibe eder.
Gabapentinoidler	Voltaja bağlı kalsiyum kanalına bağlanarak Presinaptik eksitatuvar nörotransmitter salınımının inhibisyonu

Opioid analjezikler: Klinikte kullanılan 20'yi aşkın opioid vardır. Tablo 5.3'de tüm opioidler (84) görülmektedir. Bunlardan sadece birkaçı ülkemizde bulunmaktadır; morfin, kodein, meperidin, fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil, naloksan. Bunlardan da ilk 4'ü ve türevleri nöropatik ağrı tedavisinde bizim kliniğimizde kullanılmaktadır. Opioidlerin etki mekanizması son 30 yılda açıklığa kavuşmuştur. Opioid analjezikler organizmadaki endojen opioid sisteminin reseptörlerini aktive ederek etki göstermektedirler. Endojen opioid sistem (EOS), merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak yerleşim gösteren opioid reseptörlerden ve endojen opioid peptidlerden (EOP) oluşur. EOS başta sinir sistemi olmak üzere birçok sistemde bulunur. Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastalara zayıf opioid olarak kullandığımız Tramadol  $\mu$  opioid reseptörlerine düşük afinite gösteren,

aynı zamanda noradrenalin ve serotonin geri alınımında azaltan zayıf opioiddir (83). Bizi destekler şekilde bir çalışmada tramadol'un diyabetik nöropatik ağrıda ve karışık nöropatik ağrıda faydalı etkisi gösterilmiştir (82). Tramadol diğer zayıf opioidlerden daha az kabızlık ve mide bulantısı üretir ancak onlardan daha pahalıdır. Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immün supresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması tramadol'ü kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde birinci sıra ilaç yapan nedenler olmuştur. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır (85-87). Bu çift etki mekanizması nedeniyle klasik opioid olarak adlandırılmaktan ziyade atipik santral etkili analjezik olarak kabul edilmektedir. Tramadol zayıf  $\mu$  opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin ve serotonin presinaptik geri alınımını inhibe etmekte aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyalize etmektedir. Bu özelliği ile tramadol'un analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu özelliği nöropatik ağrıda kullanımında avantaj sağlar. Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immün supresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması tramadol'ü kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde birinci sıra ilaç yapan nedenler olmuştur.

**Tablo 5.3.** Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri (84)

Zayıf / Kuvvetli	Opium ve türevleri	Agonist / Antagonist
Zayıf	Doğal Opium Alkaloidleri	Agonistler
Kodein, tramadol	Morfin, kodein	Alfentanil, kodein, fentanil, meperidin, morfin, remifentanil
Kuvvetli	Yapay Opium Alkaloidleri	Antagonist
Alfentanil, fentanil, meperidin, morfin, naloksan, remifentanil	Fentanil, remifentanil, meperidin, naloksan	Naloksan

Morfin güçlü doğal bir  $\mu$  agonistidir. Ağrı tedavisinde altın standarttır (88). Ucuzdur ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, sublingual, rektal, aerosol, parenteral, nöroaksiyel, perinöral, intraartiküler) hem akut hem de kronik ağrıda uygulanması mümkündür. Morfinin tavan değeri yoktur. Doz analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir. Morfinin başlangıç dozu uygulama yoluna göre değişir. Oral kullanımda kısa etkili preparatları 8-24 saat analjezi sağlar. Tablet kullanım aralarının uzun olması hasta yaşam kalitesini arttırmakla beraber tedavinin başlangıcında doz titrasyonunda ve idamesinde de ani alevlenen ağrının kontrolünde zorluk meydana getirebilir. Parenteral kullanıldığında analjezi süresi ortalama 4 saattir. Parenteral doz oral dozun üçte biridir. İ.V. ve S.K. yol eşit dozda ve etkinlikte kabul edilir. Fentanil de güçlü bir  $\mu$  opioid agonisttir. Önceleri güçlü olması hızlı, etkili olması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle perioperatif dengeli anesteziye intravenöz analjezik ajan olarak kullanılmıştır. Transdermal ve transmukozal formlarının bulunmasının sonrasında da kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yeni kullanım alanı kazanmıştır. Fentanil morfinden 80-100 kat daha güçlüdür (89). Etkisi çok güçlü, lipid çözünürlüğü yüksek ve moleküler ağırlığı düşük olduğundan transdermal ve transmukozal uygulama için ideal bir ilaçtır. Transdermal yoldan verilen fentanilin %92'si değişmeden sistemik dolaşıma katılmaktadır. Fakat transdermal fentanil kullanıldığında dikkat edilmesi gereken konu, en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için 1-30 saat (ortalama 13 saat) gibi uzun bir sürenin gerekmesidir. Biz de bölümümüzde güçlü opioid'e ihtiyaç duyan nöropatik ağrılı hastalarda güçlü opioid olarak morfin ve fentanil kullandık.

Periferik analjezikler: Kliniğimizde opioid ve antikonvulzanlara ek olarak periferik analjezikler de kullanılmaktadır. Bunlar baş, diş, kanser, metastaz, post-operatif, travma, sırt, migren, dismenore, nöropatik ağrı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, tendinit yanık, kolon kanserinde kullanılırlar (90). Bazı NSAID'lar (parasetamol, ibuprofen, etodolak, ketorolak) daha çok analjezik, bazıları antiinflamatuvar (indometasin) bazıları da hem analjezik hem de antiinflamatuvar (diklofenak, naproksen) amaçla yeğlenirler (90). Santral etkili analjeziklerden (opioidler) farklı olarak bağımlılık oluşturmamaları, etkilerine tolerans gelişmemesi, solunum depresyonuna neden olmamaları avantaj olmakla beraber analjezik etkilerinin tavanı olması dezavantajdır. Bu ilaçlar çoğunlukla düşük dozlarda

analjezik-antipiretik, yüksek dozlarda ise antiinflamatuvar özellik gösterirler. Analjezik etkilerinin doz-yanıt eğrisi yatıktır. Örneğin aspirinin analjezik etki tavanı 650-1300 mg arasında bir yerdedir ve doz arttıkça analjezik etki artmadığı gibi istenmeyen etkilerin şiddeti fazlalaşır. Periferik analjeziklerin diğer üyelerinin analjezik etkileri aspirinle karşılaştırılırsa; ibuprofenin 400 mg'lık dozunun analjezik etki tavanı 650 mg aspirin ve parasetamol'unkinden hem daha yüksek hem de analjezik etki süresi daha uzundur (6 saat). Naproksenin plazma yarılanma ömrü 12-15 saat olmakla beraber analjezik etki süresi 6-8 saat sürmekte, 550 mg'lık dozu 650 mg aspirinden daha güçlü analjezi sağlamaktadır. Aynı gruptan ketoprofen (25-50 mg) aspirinden (650 mg) daha fazla analjezik etki göstermektedir (90). Etodolak (100 mg) ve diklofenak (50 mg) 650 mg aspirine eşdeğerde analjezik etki sağlarlar. Parenteral ketorolak morfin ve meperidine eş analjezi sağlarken, oral 10 mg'ı ibuprofen kadar etkindir.

**Tablo 5.4.** Bazı NSAII'ların farmakolojik özellikleri

İlaç	Preparat	Oral analjezik doz (mg)	Doz intervalı (saat)	Maksimum günlük doz (mg)	Plazma yarılanma ömrü (saat)
Asetaminofen	Minoset Parol	500-1000	4-6	4000	2-3
Aspirin	Aspirin	500-1000	4-6	4000	0,25
İbuprofen	Brufen	200-400	4-6	2400	2-2,5
Naproksen sodyum	Apranax Aprol	Başlangıç 550, idame 275	6-8	1650	12-15
İndometazin	Endol	25-50	8-12	200	4,5
Etodolak	Etol	300-400	8-12	1000	7
Diklofenak	Voltaren Dikloron	50	8	150	2
Meloksikam	Meloks	7,5-15	24	15	15-20

**Lokal Anestezikler:** Lokal anesteziklerin (LA) sistemik uygulamasının özellikle nöropatik ağrıda analjezi sağladığı 50'li yıllardan beri bilinmektedir (91). Çalışmalarda intravenöz olarak lidokain ve oral olarak da lokal anestezi yapısında bir antiaritmik ilaç olan meksiletin kullanılmıştır. Bölgesel uygulandıklarında sodyum kanallarını bloke ederek, akson membranında aksiyon potansiyelini geçici olarak



inhibe etmek sureti ile analjezi-anestezi sağlayan LA'lerin, sistemik uygulandıklarında de yine bu mekanizma ile etki ettikleri düşünülmektedir. Tremont-Lukats ve arkadaşları (92) sistemik uygulanan LA'ler ile randomize ve kontrollü yapılmış çalışmaları gözden geçirmiş ve meta analiz yapmışlardır. Bu meta analizde nöropatik ağrıda İV lidokain ile oral meksiletin'in plaseboya göre üstün olduklarını saptamışlar ve etkinliklerinin ve yan etkilerinin bu amaçla kullanılan diğer ilaçlar kadar (morfin, gabapentin) olduğunu belirtmişlerdir. Kalso'nun (93) 2005 yılında yaptığı bir çalışmada her iki ilacın etkisinin doza bağımlı olduğu belirtilmiştir. 2004 yılında Cahana (94) ve arkadaşları tarafından ise nöropatik ağrıda İV lidokainin etkinliği bir olgu üzerinde PET ile gösterilmiştir. Biz de kliniğimizde nöropatik ağrı tedavisinde lidokain'i kullanmaktayız.

Nöropatik ağrıya sebep olan birincil sebebe göre öncelikli ilaç seçenekleri bulunmakla birlikte tercih, hastanın yaşına, ilacın yan etkisine, hastanın psikolojik ve fiziksel durumuna kadar pek çok etkenle de değişebilmektedir. Yine yapılan çalışmalar da (95-97) nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların hastaların geneli için faydalı olmakla birlikte hastaların hepsi için aynı etkiyi göstermediğini ortaya çıkartmıştır.

Nanna ve arkadaşlarının yaptığı (95) çalışmada nöropatik ağrı tedavisinin vazgeçilmezi olan trisiklik antidepresanların inme sonrası nöropatik ağrıda, postherpetik nevraljide, diyabetik ve non-diyabetik nöropatide etkili iken fantom ağrısında, HIV'e bağlı nöropatide etkili olmadığını ortaya koymuş, nanna bu durumu doz aralığına ve metodolojik şartlara bağlamıştır. Yine Gorson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla (98) gabapentinin eskiden kullanılan dozunun neredeyse 1/3'ü nöropatik ağrının hemen her çeşidinde kullanılabilir olmuştur. Buradan da nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların ve yöntemlerin kanıta dayalı olması, yan etkilerinin en az olması, ağrıyı uzun süre azaltması ve maliyetinin düşük olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (95).

Girişimsel Teknikler: Avrupa nöroloji dernekleri federasyonu kılavuzuna göre girişimsel teknikler medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya medikal tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle tercih edilebilir. Bizim çalışmamızda 51 hastaya invaziv tedavi uyguladık. İnvaziv girişimlerde de medikal tedavide olduğu gibi multidisipliner yaklaşım şarttır. Spinal kord stimülasyonu veya

implantasyon tedavileri öncesi psikolojik yardım verilmesi uygun olacaktır (EFNS kılavuz). Nöropatik ağrının medikal tedavisinde olduğu gibi invaziv tedavi yöntemlerinde de amaç ağrıyı en aza indirmek, normal fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini olabildiğince çok düzeltmektir.

**Steroid Enjeksiyonu:** Kliniğimizde steroid için genel prosedür, travma veya cerrahi müdahale sonrası oluşan sinir hasarı bölgesine (skar nörinomu veya periferik sinire) uygulamaktır. Kliniğimizde steroid genellikle lokal anestezi madde ile karıştırılmaktadır. Arka kök gangliyonuna yapılan enjeksiyon sinir kök ağrısı için endike olup genellikle lomber intervertebral disk prolapsusu veya başarısız bel cerrahisi sonrası yapılmaktadır ve bizim çalışmamızda yapılmıştır. Bel ağrılarında epidural steroid enjeksiyonu lomber bölgeden interlaminal ve transforaminal yoldan ağrılı dermatoma en yakın kökün bulunduğu seviyeden veya kaudal yoldan uygulanabilir. Skopi uygulanmadan yapılan uygulamalarda doğru iğne yerleşiminin ancak %75 oranına ulaşabildiği vurgulanmıştır. Nöroforamene ulaşıncaya bu alana verilen 0,5-1 ml opak maddenin sinir boyunca ve epidural alana yayılımı görüntüledikten sonra 2-5 ml volüm içinde steroid enjekte edilir.

**Radyofrekans:** Yalıtılmış bir iğnenin sinir hasarı olan bölgeye veya arka kök gangliyonu bölgesine yerleştirilmesi gerekir. Yalıtılan ısı ile sinir dokusunda geçici hasar oluşur. Tedavinin etkin olduğu süre genellikle birkaç aydır. Periferik sinir hasarı veya radiküler ağrıda kullanılabilir. Bölümümüzde faset ekleme, dorsal kök ganglionlarına, disk içine, periferik sinirlere RF uygulaması yapılmaktadır.

**Sempatik sinir sistemi blokajı:** Kliniğimizde de sempatik yolların tutulumu ile seyreden nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır. Servikal, torakal ve lomber bölgedeki sempatik zincir lokal anestezi madde, termal radyofrekans veya kimyasal sinir destrüksiyonu yapan ajanlarla bloke edilir. Etkilenen ekstremitenin rejyonal sempatik blokajı cilt kan akımında sağlayacağı artış ile ağrılı damar hastalıklarının erken dönemlerinde diagnostik, prognostik değerinin yanı sıra etkin bir ağrı kontrol yöntemidir. Böylelikle iskemik lezyonların önüne geçilmiş, mevcutların iyileşmesi hızlandırılmış olur. İskemik istirahat ağrısı dindirilmiş, hatta bazı hallerde nadiren de olsa aralıklı klodikasyon da bile yararı olabilmektedir.

Çalışmamızın eksiklikleri ise şunlardır;

- Çalışmamız retrospektif olup kör, randomize bir çalışma değildir.
- Hasta sayıları her grup için eşit değildir. Ayrıca hasta sayısında artış, çalışmamızın daha güçlü olmasını sağlayabilirdi.
- Ayrıca medikal ve invaziv yöntemleri kendi aralarında sınıflandırmadık, bunu yapmış olsaydık nöropatik ağrı tedavisinde daha aydınlatıcı bilgiler edinebilirdik.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda nöropatik ağrının mekanizması ve tedavisi konularına ilgi artmıştır. Bu nedenle gelecekte tedavi alanında önemli gelişmeler beklenebilir. Nöropatik ağrının tedavisi belirgin bir toplum sağlığı sorunudur ve ekonomik yüke neden olur. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla nöropatik ağrı tedavisinde hızla gelişen semptom ve mekanizma bazlı tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır.

Çalışmamız, ağrı ile ilişkili analjezik etki gösteren farmakolojik seçeneklerin ve invaziv yöntemlerin multidisipliner şekilde kombine edilmesinin, ya da bu seçeneklerin doğru endikasyonla tek başına uygulanmasının nöropatik ağrıyı hafifletme, işlevsellik ve yaşam kalitesini iyileştirmede temel olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle: 1994, S: 394.
2. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (Özel Ek B):14-18.
3. Talu GK. Nöropatik Ağrı. Erdine S. (editör). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 368 - 374.
4. Bennett GJ. Neuropathic pain: new insights, new interventions. Hosp Pract 1998; 33: 95-110.
5. Erdine S. Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul) 2000: 12-19.
6. Erdine S. Ağrının tanımı. Erdine S (Editör). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 1-6.
7. Önal SA. Ağrı. Önal SA. (editör). Algoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1- 20.
8. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Yegül İ. (editör). Ağrı ve Tedavisi. 1. Baskı. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
9. Raj PP. Ağrı Taksonomisi. Erdine S. (editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 12-19.
10. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993: 1-15.
11. Galluzzi KE. Management of Neuropathic Pain. J Am Osteopath Assoc 2005; 105: 12-19.
12. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Neurologist 2005; 11: 111-122.
13. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Erdine S. (editör). Ağrı. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 20-29.
14. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964.

15. Russo CM, Brose WG. Chronic pain. *Annu Rev Med* 1998; 49: 123-33.
16. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990: 28-94.
17. Aydın I. Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51 (Özel Ek B): 8-13.
18. Uçkunkaya N, Gurbet A. Ağrı Fizyolojisi. Göldeğuş F, Güleç S, Uçkunkaya N. (editörler). Baş ve Yüz Ağrıları. 1. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2003: 34 -44.
19. Bruera E. Assessment of cancer pain: Giamberardino MA (editor). *Pain 2002- An updated review*. Seattle: IASP Pres, 2002: 15-17.
20. Cerero F, Mersky H. What is a Noxious Stimulus? *Pain Forum* 1995; 5(3): 157-161.
21. Vanderah TW. Patophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1-12.
22. Çelik M, Erdine S. Ağrı. Adams and Victor's principles of neurology. Ropper AH, Brown RH (Editors). Güneş Kitabevi 2006: 111-127.
23. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp, 2000: 20-29.
24. Cahana A, Vutskits L, Muller D: Acute Differential Modulation of Synaptic Transmission and Cell Survival During Exposure to Pulsed and Continuous Radiofrequency Energy. *The Journal of Pain* 2003; 4(4): 197-202.
25. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 95-106.
26. Bridgeds D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanism of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 12-26.
27. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp, 2000: 372-378.
28. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001(Suppl.3); 429: 1-11.

29. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429 (Suppl. 3): 23-37.
30. Michaelis M, Blenk KH, Janig W, Vogel C. Development of spontaneous activity and mechanosensitivity in axotomized afferent nerve fibers during the first hours after nerve transection in rats. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1020-1027.
31. Burchiel KJ. Effects of electrical and mechanical stimulation on two foci of spontaneous activity which develop in primary afferent neurons after peripheral axotomy. *Pain* 1984; 18: 249-265.
32. Sommer C, Myers RR. Vascular pathology in CCI neuropathy: a quantitative temporal study. *Exp Neurol* 1996; 141: 113-119.
33. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 619-630.
34. Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8360-8365.
35. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain – derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci* 2001; 21: 4891-4900.
36. Tandrup T, Woolf CJ, Coggeshall RE. Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. *J Comp Neurol* 2000; 422: 172-180.
37. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999 (Suppl); 173: 7-11.
38. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999; Suppl 173: 12-24.
39. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-534.

40. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl. 2): 12-20.
41. Janig W, McLachlan E. On the fate of sympathetic and sensory neurons projecting into a neuroma of the superficial peroneal nerve in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 225: 302-311.
42. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-78.
43. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2005; 2: 95-106.
44. Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, Wakai A, et al. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24: 818-830.
45. Cummins TR, Waxman SG. Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J Neurosci* 1997; 17: 3503-3514.
46. Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, Senba Miki K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 7633-7643.
47. Guilbaud G, Benoist JM, Levante A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsivity to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992; 92: 227-245.
48. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı Dergisi* 2005; 17: 5-13.
49. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(Özel Ek A): 6-15.



50. Stannard C, Booth S. Nöropatik ağrı ve santral ağrı. (Çevirenler: Karacan 5, Özaras N). Ağrı. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2007: 295-300.
51. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1533-1545.
52. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004; 26: 951-979.
53. Andrés JD, Van Buyten JP. Neural Modulation by Stimulation. *Pain Practice* 2006; 6(1): 39-45.
54. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 2): 14-17.
55. Clifford JW, Richard JM. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
56. Tasker RR. Clinical neurophysiological investigation of deafferentation pain. In: *advances in pain research and therapy*, Bonica JJ. London: 1990.
57. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13(4): 227-236.
58. Van Buren J. An evaluation of the Mc Gill Pain questionnaire for use in dental pain assesment. *Pain* 1979; 6: 23-33.
59. Veilleux S. Pain in psychotic patients. *Experimental Neurology* 1976; 52: 535-563.
60. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002; 18: 343-349.
61. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tip Rehab Derg* 2005; 51: 1-5.
62. Fields LH. Periferik nöropatik ağrı: tedaviye yaklaşım. Melzack R, Walld P (Editörler). *Ağrı Tedavisi El Kitabı*. Güneş Kitabevi, 2006: 581-589.
63. Attal N, et al.; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169.

64. Treede RD. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
65. Gerner P. Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2001; 94: 661-667.
66. Mc Quay HY. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anesthesia* 1992; 47: 646-652.
67. Watson CPN. Antidepressant analgesics: a systematic review and comparative study. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5<sup>th</sup> edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 481-497.
68. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
69. Tomkins GE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63.
70. Tölle TR. Das schmerzgedächtnis. In: Zenz M. *Wissenschaftliche*, 2001: 89-107.
71. Backonja MM. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Current Pain Reports* 2006; 3: 32-36.
72. Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16: 67-72.
73. Rowbotham M. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
74. Backonja M. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
75. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 365-373.

76. Sabatowski R. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
77. Dworkin RH. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
78. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, Geller A, Senay EC, Woody GE, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 851-859.
79. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108: 2-8.
80. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 153-162.
81. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 543-554.
82. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006; 7: 43-48.
83. Gilron I. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Eng J Med* 2005; 352: 1324-1334.
84. Tran ML. Opioid analgesics. In: Breivik H. *Clinical Pain Management Practical Application and procedures*. London: Arnold, 2003: 59-77.
85. Altunkaya H. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg* 2004; 99: 1461-1464.
86. Brema F. Oral tramadol and buprenorphine in tumor pain. An Italian multicenter trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 109-116.

87. Harati Y. Maintenance of the long term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal Diabetes Complications* 2000; 14: 65-70.
88. D'Honneur G, Gilton A, Sandouk P, Scherrmann JM, Duvaldestin P. Plasma and cerebrospinal fluid concentration of morphine glucuronides after oral morphine. The influence of renal failure. *Anesthesiology* 1994; 81: 87-93.
89. DelleMijijn PL. Randomised double blind active placebo controlled cross-over trial of IV fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753-758.
90. Alhava E. Reported adverse drug reactions and consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75: 37-43.
91. Munir MA. Nonopioid analgesics. *Med Clin N Am* 2007; 91: 97-111.
92. Tremont–Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain* 2006; 22: 266-271.
93. Kalso E. Pharmacological management of pain: anticonvulsants, antidepressants and adjuvant analgesics. In: Justins DM. *Pain 2005-an updated review*. IASP, 2002: 205-219.
94. Cahana A. The long term effect of repeated intravenous lidocaine on central pain and possible correlation in positron emission tomography measurements. *Anesth Analg* 2004; 98: 1581-1584.
95. Nanna B. An Evidence-Based Algorithm for the Treatment of Neuropathic Pain. *Medscape General Medicine* 2007; 9(2): 36.
96. Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 185-190.
97. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.

98. Gorson KC. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled crossover trial. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 251-252.