



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SERVİKAL DİSKOPATİLİ HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI ARAŞTIRMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Serdar ORUÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet YAMAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2009

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKAL DİSKOPATİLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI
ARAŞTIRMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Serdar ORUÇ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet YAMAN**

AFYONKARAHİSAR 2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, asistanlık eğitimim boyunca karşılaŐtıđım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet YAMAN'a, eğitime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK'e, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleŐtirilerinden her zaman faydalandığım Sn. Yrd. Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ'ye, diğer branŐ rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan değerli hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca hep desteklerini gördüğüm, beni yetiŐtiren aileme, dostlarıma ve bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini ve yardımını esirgemeyen, hayatımı mutlu kılan eşim Dr. Oya AKPINAR ORUÇ'a ve yaşama anlam katan kızım Elif Nazlı'ya teşekkür ederim.

Dr. Serdar ORUÇ

Afyonkarahisar - 2009

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. AĞRI	3
2.2. KRONİK AĞRI	15
2.3. KRONİK BOYUN AĞRISI	19
2.4. NÖROPATİK AĞRI	20
2.5. KUTANÖZ SESSİZ PERİYOD	36
III- AMAÇ	48
IV- MATERYAL METOD	50
V- BULGULAR	54
VI- TARTIŞMA	68
VII-ÖZET	77
VIII- KAYNAKLAR	81
EK:1 LANSS AĞRI SKALASI	89

TABLolar ÇİZELGESİ

	SAYFA	NO
Tablo 1: Sinir liflerinin özellik ve fonksiyonları		7
Tablo 2: Nöropatik ağrı yapan periferik nedenler		20
Tablo 3: Nöropatik ağrı yapan santral nedenler		21
Tablo 4: Nöropatik ağrı tanısında kullanılan hasta başı testler		27
Tablo 5: Nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı gruplarının toplam hasta grubu içerisindeki yüzde dağılımı		54
Tablo 6: İncelenen hastaların cinsiyete göre gruplarda dağılımı		55
Tablo 7: İncelenen hastaların eğitim düzeylerine göre gruplarda Dağılımı		56
Tablo 8: İncelenen hastaların özgeçmişlerine göre gruplarda Dağılımı		56
Tablo 9: İncelenen hastaların nörolojik muayenelerine göre gruplarda dağılımı		57
Tablo 10: Nöropatik ağrı grubu, Nosiseptif ağrı grubu ve Kontrol grubundan elde edilen klinik ve demografik bulgular		59
Tablo 11: Nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı gruplarındaki hastaların periferik sinir ileti ve yanıtları açısından değerlendirilmesi		60

Tablo 12: Nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı gruplarındaki hastaların KSP latans ve sürelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 13: Nosiseptif ağrı ve kontrol gruplarındaki hastaların KSP latans ve sürelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 14: Nöropatik ağrı ve kontrol gruplarındaki hastaların KSP latans ve sürelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 15: Nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı gruplarındaki hastaların VAS ve LANNS değerlerinin karşılaştırılması	64
Tablo 16: KSP latans ve sürelerinin, VAS ve LANNS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	64
Tablo 17: İlaç yararlılığının yüzde dağılımı	66
Tablo 18: İlaç yan etkilerinin yüzde dağılımı	67

KISALTMALAR DİZİNİ

- IASP:** Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
ATP: Adenin trifosfat
VPL: Nukleus Ventralis Posteriolateralis
ARAS: Asendan Retiküler Aktifleyici Sistem
PAG: Periaquaduktal Gri Cevher
EK: Enkefalin
NA: Noradrenalin
FMS: Fibromiyalji Sendromu
KBA: Kronik Bel Ağrısıdır
NAS: Nöropatik Ağrı Sendromu
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
SP: Substans P
GABA: Gama Amino Butirik Asit
Mg: Magnezyum
Ca: Kalsiyum
NO: Nitrik oksit
NMDA: N-metil-D-aspartat
PG: Prostoglandin
WDR: Wide Dynamic Range
DKG: Dorsal kök ganglionu
RVM: Rostroventral medulla
OSS: Otonom Sinir Sistemi
GH: Büyüme hormonu
PNP: Polinöropati
HIV: Human immunodeficiency Virus
AMPA: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionik asit

LANSS: Leeds asesment of Neuropathic signs and symptoms
VAS: Vizüel Analog Skalası
QST: Kantitatif Duysal Test
EMG: Elektromiyografi
BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
Na: Sodyum
K: Potasyum
WHO:Dünya Sağlık Örgütü
AEİ:Antiepileptik ilaç
TSA:Trisiklik antidepresan
SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
VGCC: Voltaja Duyarlı Kalsiyum Kanalları
CSP: Kutanöz sessiz periyod
DE: Duyu Eşiği
SNAP: Duysal sinir Aksiyon Potansiyeli
MIR: Masseterik İnhibitör Refleks
SP:Sessiz periyod
ES: Temporal Eksteroseptif Sessiz Periyod
MUP:Motor Ünit Potansiyel
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
MÜP: Motor Ünit Potansiyel
D.M.: Diabetes Mellitus
H.T.: Hipertansiyon
D.T.R: Derin tendon refleksi
MEP: Motor uyarılmış potansiyel
SEP: Duysal uyarılmış potansiyel
CMAP:Bileşik kas aksiyon potansiyeli
NSR: Numerical Rating Scale;
DPN:Diabetik polinöropati
PHN:Postherpetik nevrалji

I. GİRİŞ

Zamansızdır ağrı, kaçınılmazdır ve tanımlanması güçtür. Yeni doğmuş bebeğin canhıraş çığılığı, ağrıyla tanışıklığımızın ilk durağından kopup gelerek duyarlılığımızın en derin bölgelerinde yankısını bulan bir çığılıktır. Ona kulak veren kişinin yüreğine doğum varoluş ve ölüm üçlemesiyle harmanlanmış nefretle şükran arasındaki bir kısır döngü biçiminde ulaşır. İnsan yaratılışın gizemi karşısında dehşete kapılır ve bu dehşet rahmin güvenli ortamından çekip çıkarılmanın daha ilk anında sahnedeki yerini alır. Beşikten mezara uzanan yolculuğumuzda damgasını vuran ve giderek benliğimizi tümüyle saran alaycı eşlikimizdir ağrı. Düşünceyi gölgeler, uygarlıkların yükselişleri ve yok oluşunun altına imza atar.

İnsanoğlu düşünmeye başladığında, kafasını kurcalayan temel soruların başında ağrının usandırıcı doğası geliyordu ve bu soru günümüze dek geçerliliğini korudu. Ağrının koruyucu niteliğini de bir biçimde anlamış olmalıydık: ne varki bu durumda bile şefkat, sempati, bağışlayıcılık gibi duygularımızın temelini oluşturduğunu ve diğer canlılarla aramızdaki en ilkel sosyal iletişimlere bile düzene koyduğunu fark edebilmek hiç te kolay değildi. İnsanlık asırlar boyu bu muzır dostun tilsimini çözebilmek için uğraşıp durdu;

Hintli bilgeler, içimizdeki bir yerlerde bir duyu ağı, ağrının kaynağını oluşturan yeri belirsiz bir yapı bulunduğunu söylemişlerdi. Orta çağda hristiyanların büyük çabalar harcayarak ancak boş yere arayıp durdukları ‘Kutsal Kase’ savından çok daha karmaşık olmakla birlikte duyu ağı fikri tarihin başlangıcından bu yana düşünen insanların zihninden hiç eksik olmadı. Onu bulmak ve tanımlamak onunla nasıl başa çıkabileceği sorusunun yanıtında beraberinde getirebilirdi; ancak bugüne değin yapılan biyopsikolojik araştırmalar durumun ne denli karmaşık olduğunu daha yetkin biçimde ortaya koymaktan öteye gidemedi. Konunun epistemolojik yönü antropologlar tarafından pek göz önüne alınmazken, ontolojik temelleride hatalı psikolojik çıkarımlar yüzünden karanlıkta kaldı.

Ağrı, herçağda tümüyle gerçek ve yalın bir olgu olarak karşımıza çıktığı halde, insanların ona ilişkin tavır ve düşünceleri dönemlere göre değişen ağırlıklarla büyüünün, dinin, batıl inançların, felsefenin yada pratik yaklaşımların etkisinde kalmıştır. Zaman içinde küçük bir yolculuğa çıkıp, söz konusu farklılıkları tarihten kesitler olarak incelemek mümkündür

Zamanın akışıyla birlikte, ağrı ve ağrının giderilmesini sağlayacak etkin yöntemlere ilişkin bilgiler bir bir çoğaldı. Görünüşte birbirleriyle ilintisiz bu veriler yığını, modern tartışmalara ve günümüzün sorunlarına eklenebilecek tutarlı bir kuramsal yapı içerisinde düzene konulmayı bekliyordu artık. Ancak ağrı sır niteliğini bugün de korumaktadır. Bulmaca henüz çözümlenmiş değildir

II. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı, “Vücutun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif ve hoş olmayan bir duyudur.” şeklinde tanımlanmıştır. Ağrı duysal, yani sinir lifleri ile taşınan objektif bir duyu olması yanında emosyonel öğelerden etkilenmesi yönüyle önem taşır. Bunun yanında birçok kronik ağrıda (örneğin migrende), belirgin objektif bir bulgu elde edilememesi hasta yakınmasının psikolojik olduğu anlamına gelmez. Ağrı çok farklı nitelik ve şiddette ortaya çıkabilen subjektif bir deneyimdir. Ağrı kişiye özel olması nedeniyle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır(1).

Ağrı davranışı ise ağrı çeken bir kişinin sergilediği motor faaliyetlere verilen isimdir (3). Ağrı davranışına inleme gibi dil dışı sesler çıkarma, topallama gibi vücutta postür değişiklikleri örnek olarak verilebilir. Ağrı davranışı adaptif yada objektif patoloji ile orantısız olduğunda patolojiktir. Ağrı davranışı ile psikolojik faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır(4).

Ağrının sınıflaması:

Ağrı değişik parametrelere göre sınıflandırılabilir..

- a) Fizyolojik- klinik,
- b) Süresine göre,
- c) Kaynaklandığı bölgeye göre,
- d) Mekanizmalarına göre(1)

a) Fizyolojik-klinik ağrı sınıflandırması

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Örneğin vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Fizyolojik ağrı vücut için hem bir korunma, hem de uyarı sistemidir.

Klinik ağrıda ise olaya farklı fizyopatolojik süreçler katılır(1).

b) Süresine göre ağrı sınıflandırması

Akut Ağrı: Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir.

Kronik Ağrı: Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun; aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Kronik ağrı için süre genellikle 3-6 ay olarak kabul edilir. Kronik ağrıda farklı etiyolojik faktörler rol oynayabilir. Bunların arasında; dokuda tahribat oluşturan hastalıklar, fonksiyonel ve somatik faktörler, sinir harabiyeti oluşturan hastalıklar, psikiyatrik faktörler, kişilik ve davranış faktörleri sayılabilir(1,2).

Kronik ağrıda fizyolojik değişiklikler ile ağrı arasındaki ilişki azalarak psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler ön plana çıkar. Son yıllarda kronik ağrı tek başına bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

Kronik ağrıda tabloya depresyon, anksiyete, psikomotor bozukluklar, irritabilite artışı, hareketliliğin azalmasına bağlı eklem bozuklukları gibi problemler de eklenebilmekte ve değerlendirme güçleşmektedir.

c) Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflandırması

1. Somatik
2. Visseral
3. Sempatik ağrı şeklindedir.

Somatik Ağrı: Bu ağrılar somatik sinir lifleriyle taşınan ani başlangıçlı, keskin ve iyi lokalize edilebilen özelliktedir. Sinirlerin yayılma bölgelerinde algılanan bu ağrılara travma, kırık gibi durumlar örnek olarak verilebilir.

Visseral Ağrı: İç organlardan başlarlar. Yavaş başlangıçlı, künt, lokalizasyonu güç olan, kolik veya kramp tarzındaki ağrılardır. Yansıyan ağrı şeklinde de ortaya çıkabilirler. Aynı şekilde her organa özgü deri bölgelerinde hipersensitivite gözlenir.

Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin tutulmasından kaynaklanan daha çok yanma tarzında ortaya çıkan ağrılardır. Primer hastalık geçtikten haftalar, hatta aylar sonra

başlayabilir Ağrı şiddeti geceleri belirgin olarak artar. Vasküler kaynaklı ağrılar, refleks sempatik distrofi sempatik ağrılara örnek olarak verilebilecek ağrılardır(1,2).

d) Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

Bu sınıflamayla ağrı tedavisi yeni boyutlar kazandırmıştır. Ağrının belirli bir mekanizmayla ortaya çıkması gibi, analjezikler de belirli biçimlerle, belirli mekanizmalarla etkili olurlar. Bu nedenle ağrı ve analjeziklerin etki mekanizmalarının bilinmesi ağrının çok daha kısa sürede ve daha etkin bir biçimde tedavisine olanak sağlar.

1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deafferantasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı

Nosiseptif Ağrı: Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan doku hasarına bağlı ağrılara denir. Nosiseptif ağrı tedavisinde çeşitli periferik etkili analjezikler ve opiatlar gibi santral etkili analjezikler kullanılır.

Nöropatik Ağrı: Periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrıdır. Nöropatik ağrı duysal bozukluğun olduğu bölgede algılanır. Ağrı, o anda doku harabiyeti oluşturan patolojinin devam etmemesine rağmen mevcut olabilir. Ağrı harabiyete neden olan olay ile beraber oluşabildiği gibi daha sonra da ortaya çıkabilir. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, yanma, keçeleşme, elektrik çarpması hissi gibi hisler mevcuttur. Nöropatik ağrı tedavisinde çoğu kez bilinen ağrı kesiciler yarıdır. Periferik nöropatiler, santral ağrı nöropatik ağrı ya örnek olarak verilebilir

Deafferantasyon ağrısı: periferik sinir sistemi veya merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların merkezi sinir sistemindeki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler bu ağrı grubuna örnektir.

Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması bağlı olarak ortaya çıkar. Myofasial ağrılar reaktif ağrılara örnektir.

Psikosomatik Ağrı: Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriyazis bu ağrı tipine örnektir(1,2).

AĞRI MEKANİZMALARI

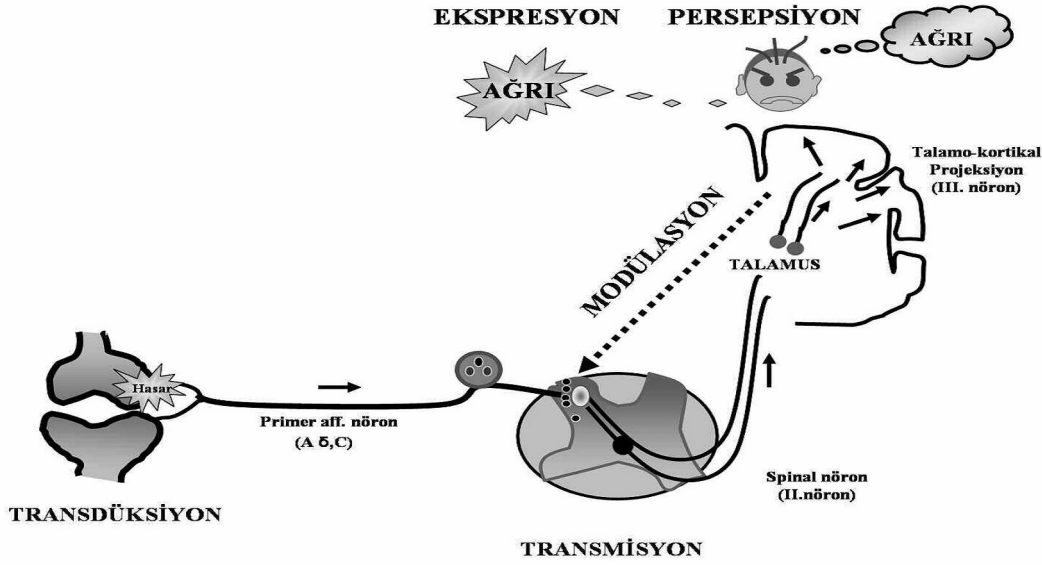
Nosisepsiyon, bedenin bir bölgesinde oluşan doku hasarının, nosiseptörler aracılığıyla ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarla entegrasyonu sonucu bu zararlı durumun algılanması; buna karşı gereken fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Ağrı algılanmasında başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptörler periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt verir.

Ağrı algılanmasında periferden merkeze belirli aşamalar söz konusudur. Bu aşamalar: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur. (Şekil 1) Ağrı yapıcı stimulusların ilgili duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye yol açma sürecine transdüksiyon adı verilir. Transmisyon algılanan ağrının spinal korda iletilmesidir. Ağrılı uyarı spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir. Spinal kord düzeyinden geçen uyarı çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilir ve ağrının algılanması, yani persepsiyon gerçekleşir(5,6,7,8).

Ağrı modülasyonu; transmisyonun kolaylaştırılması yada inhibe edilmesi olayıdır. Bu durum periferden gelen inputların, nöroksisteki internöronların, beyinden gelen inisi kontrol sistemlerinin, kompleks dinamik etkileşimleri ve fonksiyonları ile gerçekleşir. Modülasyon süresince, bu kompleks etkileşimler sonucu "ağrı" etiketi alacak olan süreç, çeşitli psikolojik faktörlerle şekillenecektir.

Ağrı ve modülasyonun amacı, organizmayı zararlı saldırılardan korumak, ilişkili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır. Bir çok hastalık durumlarında ağrı, fizyolojik bir savunma mekanizması olmaktan çıkar, patolojik ağrı şeklini alır. (romatolojik ağrılar, maligniteye bağlı ağrılar gibi)

Şekil 1: Ağrı oluşum süreçleri (Işık AYDINLI ve Ark 2005)



Ağrının nörofizyolojisinde olayın dayandığı bölge ve sistemler başlıca dört grupta incelenebilir.

Nosiseptör ve çevresi

Latince Noci zarar veya zedelenme anlamındadır. Tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Nosiseptörler, miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin distal uzantılarının tüm deri ve deri altındaki distal uzantılarıdır. Sinir liflerinin özellik ve fonksiyonları tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo I: Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap (μ)	Myelin	Fonksiyon
A	20-12	+	Motor (efferent), duysal
A	12-6	+	Motor, afferent (proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (efferent preganglioner)
B	3	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	-	Otonom (postganglioner sempatik)

A delta liflerinin uçları, genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 5-30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen ağrı oluşturur. Isıya karşı da hassas olan bu nosiseptörler 45-57 derecedeki ısıya ağrı şeklinde cevap verirler.

Miyelinsiz C liflerinin uçları polimodal nosiseptör ismini alır. Bu nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyanlarla aktive olurlar. İleti hızları 0.5-2 m/sn olup, donuk yaygın bir ağrı ve hiperesteziden sorumludurlar. Benzer nosiseptörler, kas, eklem, kornea, dişeti ve testislerde de bulunur.

Periferik sensitizasyon:

Ağrı spesifik bir duyu olmasına ve belirli reseptörler aracılığı ile algılanmasına rağmen, bu ilişki yalnızca uyarı ve algılama düzeyinde kalmamakta, birçok çevresel etken için içine girmektedir. Bölgede doku harabiyeti sonucu bir takım yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Ağrılı uyarandan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Kısa süre içinde aynı bölgede halka şeklinde ikinci bir vazodilatasyon ve ödem oluşur. Birkaç dakika sonra hassasiyetin arttığı görülür. Bu arada nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salgılanır. Bu maddeler yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyonu oluşturur. Bu kimyasal maddelerin en önemlileri; kininler, özellikle nörokinin A, CGRP (Calsitonin Gene Related Peptid), P maddesi, nitrik oksit, serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, arakidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostaglandinlerdir. Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştıran bu maddeler algojenik maddeler olarak adlandırılırlar(8)

Primer ve sekonder hiperaljezi;

Periferik sensitizasyondan sonra normalde ağrıya yol açmayan düşük şiddetteki uyanlar ağrı olarak algılanmaya başlar. Primer hiperaljezi olarak adlandırılan ve hasarın olduğu bölgede ortaya çıkan bu sensitizasyonun çevresinde ikinci bir hassas bölge oluşur ki bu bölgede oluşan sensitizasyon sekonder hiperaljezi olarak adlandırılmaktadır. Primer hiperaljezi, mekanik ve termal uyanlara karşı oluşur. Çevre dokuda oluşan sekonder hiperaljeziden ise mekanik uyanlar sorumludur.

Algojenik maddelerin etki mekanizmaları 3 başlık altında toplanabilir.;

1. Nosiseptif afferentlerin aktivasyonu (bradikinin, asetilkolin)

2. Nosiseptiflerin fiziksel veya kimyasal stimülasyonu ile sensitizasyonu (prostoglandinler)

3. Ekstravazasyon (substans P)

Algojenik maddelere bağı olarak, vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon ile sonuçlanabilen artmış bir kapiller permeabilite sözkonusudur. Bu, daha sonra ilave nöroaktif ya da vazoaktif maddelerin (plazma kininleri ve serotoninleri) ekstravazasyonuna yol açar. Bir başka deyişle bu nosiseptör mikroçevresindeki kimyasal ve fizyolojik yapıyı bozar; bu da nosiseptör eksitabilitesinin daha fazla artmasına neden olur. Bu kimyasal mediatörlerin salınımının devamı, sürekli bir stimülasyon ve sensitizasyona (hiperaljezi) yol açabilir.

Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikroçevresini oluştururlar. Ağrı refleksi yolla kaslarda spazma yol açar; kas spazmı da iskemiye ve kas lifleri arasındaki sinir uçlarının sıkışması ile ağrıya sebep olur. İskemi kas spazmının o bölgeyi besleyen kan damarları üzerine basınç yapmasıyla ortaya çıkar. Kasılmayla artan kas metabolizması iskemiye daha da artırır. İskemi ile çok miktarda laktik asit ve bradikinin salgılanarak nosiseptörler uyarılır ve ağrı meydana gelir(8).

Ağrı iletiminde ikinci basamak olan medulla spinalis, aynı zamanda ağrı kontrolünün de önemli bir merkezidir. A delta ve C lifleri omuriliğe gelince ikiye ayrılır ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyrederek Lissauer Traktusun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri dorsal boynuza girer. Ağrı transmisyonunda rol alan arka boynuzda ki hücreler altı laminaya dağılır. Bu akson kollateralleri de bu Rexed laminaları olarakta bilinen laminalarda yer alan nöronlarda sinaps yapar.

Myelinli A delta lifleri I. ve V. laminaya, myelinsiz C lifleri II. ve I. laminaya projekte olurlar. Bu laminalardaki nöronlar başlıca üç grupta incelenir(8).

Projeksiyon nöronları: Santral geçiş hücreleridir. Eksite oldukları zaman meydana gelen impulslar anterolateral yolla üst merkezlere taşınır.

Lokal eksitatör ara nöronlar: Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmekle görevlidirler.

İnhibitör ara nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağırlı informasyonun akışını düzenlemede etkilidirler. Genellikle geniş çaplı myelinli A beta grubu afferent liflerle uyarılır

ve bunları nosiseptif sinyallere iletmezler. Ancak bu ara nöronlar geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyon yaparlar(5,8).

Dorsal Boynuz Sistemi

Dorsal boynuzda bulunan nöronları başlıca 3 grupta incelenebilir.

Laminal-I'de bulunan ve sadece A delta ve C lifleri ile eksite olan projeksiyon nöronları; Bu nöronlar nosiseptif spesifiktir.

Laminal-I ve V'teki 2. grup projeksiyon nöronları ise, hem nosiseptör hem de mekanoreseptörlerden lif eksitasyonu alırlar; Bu nöronlar Wide Dynamic Range nöronları olarak ta adlandırılırlar.

Lokal eksitatör ara nöronlar ise, duysal informasyon ya da ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirerek eksite olmalarını sağlar.

Inhibitör ara nöronlar ise, daha yüksek merkezlere ağırlı informasyon akışını düzenlemede önemli rol oynar.

Fizyolojik çalışmalar, memeli omuriliğindeki primer duysal nöronlardan glutamat ve ATP olmak üzere en az iki tip sinaptik transmitterin salındığını göstermektedir. Glutamat; hızlı eksitatör duysal transmitterdir. Yüksek eşikli afferent liflerin aktivasyonundan sonra salınan substans-P, taşıkininler ve diğer peptidler ise olasılıkla yavaş eksitatör duysal transmitterlerdir. Taşikininlerin ve peptidlerin duysal informasyondaki fizyolojik fonksiyonları hala kesin değildir. Muhtemelen, peptidlerin salınımı bazı spesifik dorsal boynuz nöronlarının yanıtını değiştirerek, duysal transmitter gibi rol oynar.

Spinal refleksler; doku zararı nosiseptif impulsları başlatır; bunlardan bir kısmı ön boynuz hücrelerine geçer ve somatik motor sinirleri stimüle eder, diğer bir kısmı da anterolateral boynuz hücrelerine geçer. Somatomotor stimülasyon iskelet kasında spazm ya da kas gerginliğine yol açar. Bu (+) feedback yaratarak kas spazmını artırır; bu da nosiseptif uyarılara yol açar. Bu tip refleksler, akut doku yaralanmaları ile beraber olan akut ağrılarda fizyopatolojik yanıtları provoke etmede önemli faktörlerdir. Sempatik tonüsün artışı, periferik vazokonstriksiyona, bu da yaralı doku ve çevre kaslarında mikrosirkülasyonun azalmasına yol

açar. İskemi, daha fazla sensitizayona, bu da nosiseptif inputun artışına neden olur. Bu refleks yanıtlar bazı kronik ağrı sendromlarında önemli bir rol oynar.

Çıkıcı Nosiseptif Sistem

Bu sisteme anterolateral afferent traktuslar, retiküler cevher ve talamus dahildir. Anterolateral afferent traktuslar: Spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur. Bunların hepsinin projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior kommissurda çapraz yaparlar(5,8).

Spinotalamik yol: Lamina I,V,VII nöronlarından köken alır ve talamusun VPL çekirdeğinde sonlanır. Ağrılı impulsu en hızlı ileten ve en hızlı lokalize eden liflerdir.

Spinoretiküler yol: Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerleyerek bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır. Ağrılı impulsu lokalize etmekten çok kortikal ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak, zararlı uyarana karşı alarm hali yaratmakla görevlidir. Bunu talamusu kullanmadan ARAS yardımı ile yaparlar(5,8).

Spinomezensefalik yol: Lamina I ve V'teki nöronlardan köken alarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere (PAG) dek yükselir. PAG'de analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronların bulunması burayı antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği önemli bölgelerden biri yapar. Ayrıca bu bölge, hipotalamus, limbik sistem ve korteksle bağlantılıdır(5,8).

Spinotalamik yol (neospinotalamik yol), ağrının yer, zaman, şiddet gibi boyutlarıyla algılanmasında, spinoretiküler ve spinomezensefalik yollarsa (paleospinotalamik yol) ağrının affektif ve otonomik özelliklerinin oluşmasında rol oynar(5,8).

Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrı sinyalleri taşıyabilirler. Bunun bir örneği ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrının yeniden algılanmasıdır(5,8).

Korteks ve Ağrı

Ağrının serebral korteks ile ilişkisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Beyindeki ağrı ile ilişkili olduğu düşünülen bölgeler;

- * I ve II duysal alanlar
- * frontal lob
- * Posterior parietal bölge
- * Bunları bağlayan assosiyasyon lifleri.

I. duysal alanın lezyonlarında, duyum tipinde bozulma ile beraber hipoaljezide ortaya çıkar. Posterior parietal ve frontal lob lezyonlarında ise, kişi ağrılı uyarıyı algıladığı halde önemini kavrayamaz ve uygun bir davranış içine giremez. Buna ağrı asembolisi denir. frontal lob ile talamus arasındaki ilişkinin kesilmesi durumlarında, kişilik değişiklikleri ile birlikte ağrıdan yakınmama gibi affektif reaksiyonlar ortadan kalkar.

İnici Antinosipeptif Sistemler

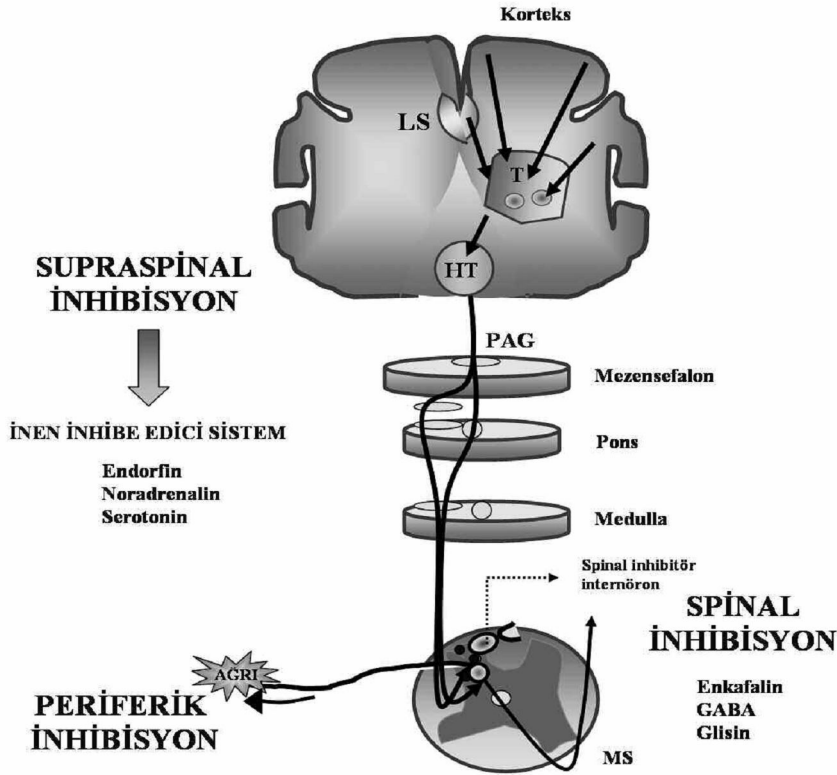
Endojen opioidlerin bulunması ile, ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde bir inhibisyonun varlığı gösterilmiştir. Bu antinosipeptif sistem 3 grup içinde toplanabilir;

1; Mezensefalik periaquaduktal gri cevherdeki enkefalinergik (EK) nöronlar. Bunlar korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır. Diensefalik endorfin (ED) ve mezensefalik EK nöronları, bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Bu nöronlar da omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek, dorsal boynuz nosisetif projeksiyon nöronları üzerinde, pre ve post sinaptik inhibisyon oluştururlar.

2; Bulbus ve pontaki daha lateral yerleşimli nöronların nörotransmitteri noradrenalin (NA) dir. Buda aynı yoldan omuriliğe ulaşır.

3; Spinal yerleşimli EK nöronlar, hem C hem de delta liflerinden gelen kollaterallerle eksite olur. Bu nedenle de hem presinaptik, hem de postsinaptik inhibisyona yol açarlar.

Şekil 2: Endojen analjezi sistemi (inhibisyon) (Işık AYDINLI ve Ark 2005)



Dorsal boynuzdaki kontrol mekanizmaları;

Doku zedelenmesi olduğunda, lokalize ve anlık hissedilen kısa ve keskin bir ağrıyı takiben, zararlı uyarın devam ediyorsa yaygın ve daha uzun süreli bir ağrı hissedilir. Bu durumlar, periferik ve dorsal boynuz nosiseptif ve antinosiseptif mekanizmalarının kontrolündedir. Eğer ağrıyı yaratan durum devam ediyorsa, patolojik ağrı denilen günlerce hatta aylarca süren bir ağrı durumu yaratılmış olur. Bu periyodun kontrolü, artık periferden çıkıp, dorsal boynuz ve santral sinir sisteminin başka hücrelerine geçmiştir.

Ağrı teorileri

Bu güne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori öne sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir.

-Spesifik teori: Ağrı spesifik liflerle iletilir. Bu uyarılar merkez sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Bu teörinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

-Pattern teorisi: İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Bu birikimin sinir sistemindeki akımlar olduğu ileri sürülmüştür. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar(6).

-Kapı kontrol teorisi: 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre deriden gelen uyarılar spinal kord ve beyinde modulasyona uğrarlar. Deriden gelen uyarılar spinal kordda üç değişik sisteme iletilirler. Dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinoza hücreleri Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe ederler. İnce lifler uyarı olmadan iletebilirler. Kuvvetli uyarılar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak T hücrelerine transmisyonu etkiler.

Melzack ve Wall ince liflerin kapı hücrelerini inhibe ettiğini, kapıyı açık tuttuğunu ileri sürmektedir. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve ince lifler baskın çıkmaktadır. Böylece kapı açılmakta ve T hücrelerinde akım artmaktadır (6,9).

-Biyokimyasal Teori: Opioid peptidlerin de ağrı oluşumunda ve kontrolünde rolü vardır. Endojen opioid sistemde 3 opioid peptid bulunur. Beta endorfin, enkefalin, dinorfin, (neendorfin). Beta endorfinler, primer olarak hipofizden ve bazal hipotalamustan salınırlar. Diğer endojen opioidler santral sinir sistemine yaygın olarak dağılmışlardır. Enkefalinlerin delta ve mü reseptörlerine karşı affiniteleri vardır.

Dinorfinler kappa reseptörlere bağlanırken, beta endorfinler her üç reseptöre bağlanırlar.

Analjezinin beta endorfinlerin ve enkefalinlerin bağlandığı mü reseptörleriyle sağlandığı düşünülmektedir. Öte yandan dinorfinlerde zayıf analjeziklerdir(9).

2.2. KRONİK AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (IASP) tanımlamasına göre kronik ağrı biyolojik değeri olmayan, koruma amacı taşımayan ve normal doku tamir süresini geçirmiş ağrıdır (10) Ağrının algılanması ve yorumu kişinin bilişsel, sosyal, kültürel ve ortamsal değişkenlerinin karşılıklı etkileşiminin sonucudur ve bu etkileşim her kişide semptomların şiddetini, ağrı cevabını, ağrının yaşam kalitesindeki etkisini değiştirdiğinden ağrı duyumunun sözel ve davranışsal cevabı her kişi için farklı ve özeldir(11).

Kronik ağrı iki ana gruba ayrılabilir. Birinci grupta, altta yatan patolojinin bilindiği veya bugünkü bilgilerimizle aydınlatılmaya çalışıldığı, zaman olarak 24 saat boyunca her gün devam eden eklem veya kaslarda lokalize yaygın ağrı, ikinci grupta ise doku hasarlanmasının gerektirdiği tamir sürecini geçen, bir biyolojik fonksiyona hizmet etmeyen, altta yatan gerçek patolojinin tespit edilemediği, 3 aydan uzun süreli ağrı vardır. Birinci gruba örnekler Fibromiyalji Sendromu (FMS), Nöropatik Ağrı Sendromu (NAS), ikinci gruba örnek Kronik Bel Ağrısıdır (KBA)(10).

Ağrı neden kronikleşir sorusunun farklı cevapları vardır;

Arnstein'e göre şiddetli ağrının 24 saatten uzun sürmesiyle merkezi sinir sistemi (MSS)'nde nöroplastik değişiklikler olmakta ve bunlar patolojiden bağımsız olarak kronik ağrı sendromunun gelişmesinde ilk basamağı oluşturmaktadırlar(12) Kronik ağrıdaki nöroplastisite de spinal kord, talamus ve serebral kortekste duysal nöronlarda reorganizasyon ile yapı ve fonksiyon değişir, sinapslarda aktivite artışı ile beraber manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emilim bilgisayarlı tomografisi (single photon emission computed tomography, SPECT) ile saptanan bölgesel serebral kan akımında fonksiyonel değişiklikler görülür(13).

2000'de Rome ve Rome, erken yaşamda tüm olumsuz deneyimlerin beyinde nöroplastik değişimlere yol açtığını ve sonuça kortiko-limbik sistemin aşırı duyarlı hale gelmesiyle kişinin kronik ağrıya eğiliminin arttığını ileri sürmüşlerdir(14).

Melzac ağrının iletimi ve inhibisyonundaki dinamik süreçlerle ilgili bir model ortaya atmıştır. Model, beynin talamus, korteks ve limbik sistemi birbirine bağlayan yollardan oluşan bir nöral ağa sahip olduğunu, nöromatriks denen bu yapının birçok uyarımı entegre ederek nöral aktivite paternleri yarattığını öne sürmektedir. Ayrıca nöromatriksin sinaptik yapısının genetik ve duyuşsal etkiler tarafından belirlendiğini de öne sürmektedir. Nöromatriks tarafından üretilen aktivite paternleri, genetik olarak belirlenen, nöromatriksi ve duyuşsal ve diğere uyarınları yaratan nöral programlar tarafından etkilenir. Sonuç olarak bu modelin doku hasarı olmaksızın sürekli ağrı olan hastalıkların anlaşılmasında iyi bir çatı oluşturacağı savunulmuştur(15)

Bütün bu sonuçlara göre ağrının hafızası vardır ve pre-emptif analjezi konusunda yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir(11)

Kronik ağrıda biyomedikal mekanizmalar:

İlk basamak santral sensitizasyondur. Santral sensitizasyon periferik stimuluslara karşı artmış nöronal hipereksitabilite durumudur. Supraspinal ve spinal seviyedeki oluşumların sorumlu olduğu bu durumda primer hiperaleji, sekonder hiperaleji, yansıyan (refere) ağrı ve allodini görülür(11).

Santral sensitizasyonu başlatan, C liflerinden devamlı akan input ve frekans özelliğı nedeniyle temporal summasyon, dorsal boynuz hücrelerinde uzun süreli depolarizasyondur (11,12, 16, 17,18). C liflerinin tonik aktivasyonu ile presinaptik substans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (calcitonin gene related peptid, CGRP), gama amino bütirik asit (GABA) ve nörokinin A salgılanarak post-sinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine, SP Nörokinin reseptörlerine bağlanır. C lif aktivasyonu ve dorsal boynuz hücrelerinde depolarizasyon sonucu istirahat potansiyelinde iyon kanalları magnezyum (Mg) iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptör kanalları açılarak voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) iyonları sinir terminaline akar. Ca iyonlarının ikincil mesajlar yolu ile post-sinaptik alanda proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz ve hücrede erken gen (cfos ve c-jun) indüksiyonu sonucu proteinkinaz- C, NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg tıkaçının devamlı kalkmasını sağlar. NO presinaptik alana geri dönerek diğere nörotransmitterlerin salgılanmasını ve reseptörler sensitizasyonunun devamını sağlar, fosfolipaz C prostaglandin (PG) yapımını artırır. PG'ler ise komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların

genişlemesi ve sekonder hiperaljezinin gelişiminde etkilidirler. Dorsal boynuz hücrelerinde c-fos ve c-jun nükleusa bağlanarak eksprese edilirler ve bunlarda sensitizasyonun başlamasında ilk basamaklılardır.

Nöroplastisite ve temporal summasyon “Wide Dynamic Range (WDR)” nöronların aktive olmasını sağlar ve bunların ağırlı stimulusa geç cevabında şiddet ve frekansta artma ile (Wind-up benzeri ağrı) ağrının eşit şiddetteki stimulusa karşı artarak devam etmesine neden olur.

Kronik ağrının gelişmesinde ikinci basamak desandan inhibitör kontrolün inhibisyonu veya azalmasıdır. Desandan inhibitör kontrol, medulla spinalis seviyesinde segmenter olarak WDR nöronlarının miyelinli afferentlerle post-sinaptik inhibisyonunun azalması veya dorsal kök ganglionunda (DKG) pre-sinaptik inhibisyon azalması mekanizmaları yolu ile bozulur. Supraspinal seviyede ise adrenerjik ve serotonerjik yollarda inhibisyon azalması söz konusudur ve bu durum rostro - ventral medulla (RVM)’da bazı hücrelerin ve reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır(19,20).

Kronik ağrı gelişiminde diğer bir basamak otonom sinir sistemi (OSS) değişiklikleridir. Ağrının kronikleşmesinde en önemli ve son basamak sinir sistemi ve stres cevabıdır. Homeostazın bozulmasına neden olan stresin aşırı ve uzun süreli olmasında genel adaptif cevaplar ve genel adaptasyon mekanizmaları bir stresör gibi davranarak limbik sistem, ağrı iletim sistemi ve psikolojik sistemde fonksiyonel değişikliklere yol açar. Melzack’a göre doku hasarı, ağrı ve stres arasında karşılıklı etkileşim vardır ve stres immün sistemi sitokin yapımını artırarak olumsuz etkiler(21,22).

Yaşamın erken dönemlerinde, spesifik nöral yolların kritik gelişim sürecinde, travmatik olaylarla gelişen stres MSS’de nörotransmitter seviyelerini, büyüme hormonu (growth hormonu, GH)’nun sinir hücreleri üzerindeki etkisini değiştirerek ve adrenerjik, dopaminerjik reseptör sisteminde kalitatif etki yaparak kalıcı değişikliklere yol açabilir ve bu değişiklikler santral hipereksitabilite ve dış uyaranlara karşı duyarlılık artışı ile sonuçlanabilir(11, 21, 23).

Kronik ağrıda biyopsikososyal faktörler:

Bilişsel-davranışsal değişkenler ağrının devamında çok önemlidir ve bunları bilişsel ve emosyonel olarak ayırmak mümkündür. Bilişsel değişkenler olarak ağrı konusunda inanç ve yorumlar, kendine yeterlik algılaması ve baş edebilme stratejilerini geliştirme, ağrı duyumu ve dikkatin ağrıya odaklanması, korku-kaçınma reaksiyonları sayılabilir.

Emosyonel faktörler arasında depresyon, çaresizlik, kızgınlık, saldırganlık gibi pek çok faktör kronik ağrı tablosu içinde yer alır(24). Bilişsel ve emosyonel faktörlerin etkileşimi ile kişide ağrı duyumunu dış dünyaya iletmek için özel bir davranış şekli, ağrı davranışı ortaya çıkar. Bu davranış sözel, motor, paralingual ve alışkanlıklar şeklinde olabilir(25).

Nöropatik ağrı sendromu, fibromiyalji sendromu ve kronik bel ağrısı kronik ağrıya örnek olarak verilebilecek üç ayrı sendromdur.

Kronik ağrı da ağrının yanlış yorumu, strese bağlı ağrı ve diğer somatik bulguların artması, anksiyete düzeyinin yükselmesi, hareketin kısıtlanması, fizik aktivitede azalma, sosyal aktivitelerden uzaklaşma ve fizik kondüsyon kaybı oluşmaktadır. Kronik ağrı rehabilitasyonunda amaç oluşan bu tabloların ortadan kaldırılmasıdır.

2.3. KRONİK BOYUN AĞRISI

Boyun ağrısı, %10-20 nokta prevalansı ve %30-50 yaşam boyu prevalansı olan yaygın bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır(26).

İnsanlığın karşılaştığı en eski ve en yaygın kas-iskelet sistemi sorunlarından biri olan ve günümüzde kronik ağrı sıralamasında bel ağrılarında sonra ikinci sırayı oluşturan boyun ağrısı, genel popülasyonda her üç kişiden birinde yaşamın bir döneminde çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir(27). Yapılan bir çalışmada işçilerin %51-80'i hayatlarında en az bir kez boyun ve kol ağrısı atağı geçirdikleri tespit edilmiştir Yaşam boyunca sıklığı çalışanlarda daha fazladır(28).

Doktora başvuran çalışan kadınların en sık yakınması boyun ağrısı olmaktadır. Kronik boyun ağrısı prevalansının kadınlarda %7, erkeklerde %5 olduğu bildirilmektedir(29). Servikal omurga, omurganın diğer bölümlerinden daha hareketli ve travmaya açık olması nedeniyle birçok farklı etiyolojik nedene bağlı olarak kronik ağrı gelişebilmektedir.

Boyun ağrısı semptomları birkaç hafta içinde kendiliğinden kaybolabileceği gibi, %30'u kronik boyun ağrısı olarak devam etmektedir Kronik boyun ağrısı tedavi maliyeti yüksek, iş kapasitesini azaltan bir sağlık sorunudur(26).

Kronik boyun ağrısının doğru tanı ve tedavisi için yeterli bir anatomi bilgisi, ayrıntılı bir fizik muayene ve uygun tanı yöntemlerinin bir arada kullanımı gerekmektedir. Uzun süredir devam etmekte olan boyun ağrısı ile başvuran hastalarda bilinen nedenlere yönelik etiyolojik araştırmanın yanında bu ağrıların altında nöropatik ağrı mekanizmalarının yatıyor olabileceği de düşünülerek buna yönelik te gerekli tetkikler yapılmalıdır.

2.4. NÖROPATİK AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği ağrıyı, gerçek ya da olası doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlamıştır. Ağrı duyusu olası hasara karşı vücudumuzu uyarmak için sinyal üreten sinir sisteminin hayati fonksiyonlarından biridir(30).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda oluşan ağrı olarak tanımlamaktadır. Periferik nöropatiler periferik ve santral kaynaklı nöropatik ağrı olarak 2 grupta sınıflandırılabilir. Ancak klinik olarak periferik ve santral nöropatileri bu kadar keskin sınırlar ile birbirinden ayırlanamamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Periferik sinir hasarı ile patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini, ikincil periferik olaylara yol açtığını göstermektedir. Otonom sinir sistemi de nöropatik ağrıya yaygın olarak rol alabilmektedir. Yine nöropatik ağrı kavramı anatomik yapı, olası etyoloji ve altta yatan olası mekanizmaya göre çeşitli şekillerde tanımlanabilir(31, 32).

Nöropatik Ağrının Nedenleri

Tablo 2: Periferik nöropatik ağrı nedenleri (Dworkin et al. 2003)

Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (PNP)

Kronik inflamatuvar demiyelinizan PNP

Alkolik PNP

Kemoterapiye bağlı PNP

Kompleks bölgesel ağrı sendromu

Tuzak nöropatileri

HIV duysal nöropati

İyatrojenik nöraljiler

İdyopatik duysal nöropati

Tümörün sinire bası veya infiltrasyonu

Beslenme yetersizliğine bağlı nöropatiler

Ağrılı diyabetik nöropati

Fantom ekstremitte ağrısı

Postherpetik nöralji

Postradyasyon pleksopatisi

Radikülopati

Toksik nedenli nöropatiler
Trigeminal nöralji
Posttravmatik nöraljiler

Tablo 3: Santral nöropatik ağrı nedenleri (Dworkin et al. 2003)

Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati
HIV miyelopatisi
Multiple skleroz ile ilintili ağrı
Parkinson hastalığı ile ilintili ağrı
Postiskemik miyelopati
Postradyasyon miyelopatisi
Poststrok ağrı
Posttravmatik omurilik hasarı ağrısı
Sirengomiyeli

Nöropatik Ağrının Patofizyolojisi

Ağrının oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir ve deneysel hayvan çalışmaları ile insanlardaki bazı özel ölçümlerle sınırlı araştırmalarla da henüz tam olarak açıklanamamıştır. Teoriler küçük sinir liflerinin aşırı aktivitesi veya kalın myelinli sinir liflerinin azalmış aktivitesi sonucu inhibisyonun azalması (kapı kontrol teorisi), böylece ağrının algılanmasında artışa neden olduğunu ileri sürmektedir. Farklı olarak parestezinin ana semptom olduğu durumlarda ise büyük çaplı myelinli liflerin aşırı aktivitesi gözlenmektedir. Ancak, postherpetik nevralji gibi bazı ağrılı mononöropatilerde olduğu gibi etkilenen sinir dışındaki dermatomlarda ki ağrının gözleendiği klinik tablolar, hasarlanan sinirin anormal ateşlenmesinde çok daha farklı mekanizmalarında bulunabileceğini desteklemektedir. Sinir sisteminin plastisitesi hakkında ki bilgiler artıkça nöropatik ağrı patofizyolojisine etkisi ortaya çıkacaktır(32).

Periferik değişiklikler:

Lifler (duysal afferentler) arası anormal iletişim: Normal şartlar altında uyarılar afferent nosiseptif lifler boyunca spinal korda iletilirler. Bu lifler iki türdür; hızlı iletken ince myelinli A-delta lifler ve yavaş iletken myelinsiz C liflerdir. Patolojik durumlarda ise A beta lifleri de (normalde basit dokunma hissi taşıyan lifler) ağrılı stimulus iletiminde ve allodininin ortaya çıkmasında rol oynar(33).

Periferik sinir hasarı sonrası inflamatuvar hücreler intrasellüler içeriklerini salarak nosiseptörlerin uyarılabilme sensitivitesini arttırlar. Kimyasal mediatörler (serotonin, bradikinin, substance P, histamin) olaya karışır. Nosiseptörler sensitize olarak düşük şiddette ağırlı stimulusları da iletmeye başlarlar. Sonuçta termal ve mekanik uyarılarla hasar bölgesinde hiperaljezi ortaya çıkar (primer hiperaljezi bölgesi). Periferik sinir hasarı sonrası spinal kordda kısa ve uzun süreli değişikler görülmeye başlar. Bu değişiklerin hipereksitabiliteyi getirir ve sonuçta arka boynuza yoğun nosiseptif girişı ortaya çıkarır(32).

Ektopik deşarj: Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektopik uyarılar yayılmaya başlar. Bu ektopik deşarjlar hasar sonrası çok uzun süre (aylar, yıllar) sürebilir. Hasar bölgesinde nöroma oluşur ve bu da ektopik deşarjlara neden olur. Anterograd aksoplazmik transport ile hücre içerikleri nöromada birikir ve böylece bu bölgede reseptör sayısında ve kimyasal mediatör miktarında artış olur. Bu bölgede sodyum iyon kanalları ve alfa adreno reseptörler mevcuttur. Nöromaya bağlı ektopik aktivite artışında sodyum kanal akümülyasyonunun rolü olduğu gösterilmiştir. Sensitize nöronlar periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılar ağrı oluşturabilmekte ve ağrlı uyarı ile gelişen ağrıda artmaktadır(33).

Periferik sinir trunkusunda inflamasyon: Sinir hasarından sonra salgılanan inflamatuvar medyatörlere karşı duyarlılıkta artma ve hasarlı sinir uçlarında duyuşal reseptörlerde birikme gözlenir(33).

Sempatik aktivite, sempatik afferent coupling: Periferik sinir hasarı sonrası sempatik sinir sistemide etkilenmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada periferik sinir hasarı oluşturulduktan sonra noradrenerjik aksonların dorsal kök ganglionlarına doğru tomurcuklandıkları ve duyuşal nöronların etrafında yerleştikleri gösterilmiştir. Dorsal kök ganglionunda alfa-adrenoreseptörler de oluşmakta ve ganglion sempatik efferent terminallerle inerve olmaktadır. Noradrenalinin dorsal kök ganglion hücreleri üzerine salınmasıyla tetiklenen uyarı santral sinir sistemine nosiseptif sinyal şeklinde gönderilebilmekte ve ağrı şeklinde algılanmaktadır(32, 33).

Santral değişiklikler:

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duyusal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorganizasyona neden olur. Santral sinir sistemi değişiklikleri reseptif alan genişliğinde artışla birlikte gelen uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşiğinin düşmesine neden olur. Böylece normalde ağrısız bir uyarı nosiseptif enformasyon getirerek ağrı şeklinde de algılanabilir. Santral sensitizasyonunda çeşitli nörotransmitterler (substance-P, glutamat, calitonin gene related peptid (CGRP), gamaamino-butirik-asit ve nörokininler) rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler dorsal boynuzdaki primer afferent liflerin sonlanmalarında pre ve post sinaptik yerleşimli reseptörler üzerinde etki ederler. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionik asit (AMPA) ve nörokinin aktivasyonu ile N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aktive olur ve böylece nosiseptif sistemin uyarılabilirliğini arttıracak kimyasal olaylar ortaya çıkar. Normalde bu kaskat primer afferent stimülasyon ile başlar ve presinaptik olarak substans-P, glutamat ve CGRP'nin salınımına neden olur. Glutamat daha sonra AMPA reseptörlerinden, substans-P de nörokinin reseptörleri üzerinden postsinaptik membranda etki ederler. Substans-P'nin nörokinin reseptörlerine bağlanması intrasellüler kalsiyum iyonlarının salınımına neden olur. Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör iyon kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar, sonuçta hücre eksitabilitesi artar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi için ayrıca santral sensitizasyonun sürdürülmesinde de etkindir. Kalsiyum iyonları ikincil haberci rolü oynayarak proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna neden olur(32, 33, 34).

Proteinkinaz-C NMDA reseptörünü fosforile ederek magnezyum blokajını ortadan kaldırır ve reseptör kanalını sürekli açık tutar. Ayrıca nitrik oksit de presnaptik membrana difüze olarak alanda ki diğer reseptörleri sensitize eder. Uzun süreli nosiseptif afferent aktivasyonu sonrası oluşan hücre ölümünden de nitrik oksit sorumludur. Artmış fosfolipaz C seviyeleri de prostoglandinlerin oluşumunu arttırmakta ve bu da sensitizasyonun gelişimine yol açmaktadır. Diffüze olan prostoglandinler komşu nöronların da eksitabilitesini arttırmakta ve reseptif alanı genişleterek santral sensitizasyonun yayılımını ve sekonder hiperaljezinin oluşumunu sağlamaktadır(32, 33).

Bir diğer santral mekanizmada 'wind-up' fenomenidir. Periferik nosiseptörlerin sürekli stimülasyonu C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls iletimine neden olur. Ortaya çıkan

temporal sumasyonunda etkisi ile arka boynuz nöronları aktive olur ve impulsları yaymaya devam eder. Arka boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitüdü gelen her uyarı ile artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya ‘wind-up’ fenomeni denir. İmpuls gelişi kesildikten sonra bile arka boynuz nöronları impuls yaymaya devam ederek beyne giderek artan yoğunlukta uyarı iletirler(32).

Anatomik reorganizasyon: Diğer bir nedende duysal liflerin fonksiyon değişiklikleridir. Normalde A-beta liflerin stimülasyonu lamina III ve IV’te dokunma hissi şeklinde algılanır. C lifleri lamina II’de sonlanır. Sinir yaralanması sonucu lamina II’de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Sağlıklı A-beta liflerinin Lamina III ve IV’deki santral projeksiyonları lamina II’ye tomurcuklanır ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Böylece A-beta liflerinin uyarılması (dokunma duyusu) lamina II’ye ulaşmakta ve yanlılıkla ağrı şeklinde algılanmaktadır(33).

Disinhibisyon: Nöropatik ağrı oluşmasında bir diğer santral mekanizma da inhibitör kontrollerin kaybıdır. İnhibitör etkiler GABA ve glisin gibi nörotransmitterlerle fonksiyon görürler. Beyinden inen inhibitör yollar endojen opiyat veya serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler vasıtası ile bu etkilerini gösterirler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar(32, 33).

Nöropatik ağrısı olan hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılması gerekir. Daha sonra gerekli tanı metodları uygulanabilir. Ağrı subjektif bir duyu olması nedeni ile ağrıyı kantitize etmek, ağrının niteliğini ve niceliğini anlamak için hastanın mutlak yardımına ihtiyaç vardır. Hastaya çeşitli anketler uygulanarak ağrının özellikleri ve şiddeti hakkında bilgi edinilir. Bu sorgulama anketlerinin en popülerleri McGill Melzack ağrı anketidir. Yine LANSS (Leeds assessment of Nuropathic signs and symptoms) ağrı skalası uygulanabilir. Ağrının şiddetini değerlendirmek için VAS (vizüel analog skalası)’dan faydalanılabilir(32).

Nöropatik ağrılı hastaya daha sonra elektrofizyolojik çalışmalar yapılabilir. Fakat elektrofizyolojik incelemeler normal çıkabilir. (Eğer hastada küçük lif nöropatisi var ise büyük çaplı liflerin değerlendirildiği elektrofizyolojik çalışmalar normal çıkar.) Hastaya sural sinir biyopsisi veya intraepidermal sinir lifi analizi için deri biyopsisi yapılabilir. Gerekli

tetkikler yapıldıktan sonra nöropatik ağrılı hastanın tedavisinde ağrıya neden olan periferik ve santral mekanizmaları bir şekilde baskılanması veya durdurulması için tedavi başlanır(32).

Nöropatik Ağrıda Semptomları Oluşturan Mekanizmalar

Allodinide mekanizmalar:A beta liflerin santral sensitizasyonu, A beta liflerin santral reorganizasyonu sensitizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı ile ortaya çıkar(35,36).

Sürekli yanıcı ağrıda mekanizmalar: Periferik nosiseptör sensitizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, C liflerin ektojik deşarjları ile ortaya çıkar(35,37,38).

Paroksizmal zonklayıcı veya batıcı ağrıda mekanizma: Ektojik deşarjlar(35,37,39).

Hiperaleji: Periferik duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Sinir, arka kök, arka kordon, zedelenmeleri sonrasında kortikal fonksiyonel organizasyon periferik, spinal beyin sapı talamik ve kaortikal düzeyde multipl fonksiyonel, yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişiklik sonucu oluşur. Bazı patolojik durumlarda bu reorganizasyonun mal adaptif olması sonucu duyuşal disfonksiyonlar görölmektedir.

Parestezi : Ektojik deşarj sonucu ortaya çıkar(35,37,39).

Dizestezi: Santral duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar.Vurucu-batıcı ağrı; inhibitör kontrolün kaybı sebebiyle ortaya çıkar(35,39).

Nöropatik ağrıda tanı

Nöropatik ağrının doğru tanısı, doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, yarattığı fiziksel ve psikolojik hasarı, ağrıyı artıran ve azaltan faktörleri belirlemektedir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli rol oynar. Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomla şunlardır:

Hiperaleji: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşğin düşerek cevabın artmasıdır.

Nöropatik kökenli ağrısı olan hastanın muayenesinde tüm somatosensoryal yapıların detaylı incelenmesi gerekmektedir. Yüzeysel dokularda sadece yüzeysel sinir muayenesi

yapılabilir. Sinir hasarı daha derin dokulara ait ise sinir muayenesi yapılamadan indirekt yollar ile tanı konabilir. Duyu testinde konvansiyonel klinik muayene, pamuk, iplik ya da fırça ile uygulanan dokunma (light touch), pinprick ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak-soğuk testidir. Muayene sırasında cilt ısısı mutlaka ölçülmelidir. Cilt ısısındaki değişiklikler ağrıya bağlı disotonomi gösterir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Disotonomi bulguları sempatik kökenli ve sempatik kökenli olmayan ağrılarda gözlemlenebilir.

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi) ağrı ölçeği, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek basit ancak yararlı bir testtir(40). Nöropatik ağrı tanısında hasta başında uygulanabilecek testler şekil 1’de özetlenmiştir. Taktil ve vibratör duyu, termal duyu, nosiseptif/non-nosiseptif duyu, basınç duyusu eşik değerlerini kantitatif olarak belirlemek üzere yeni metodlar geliştirilmiştir.

Hasta başında uygulanan değerlendirme yöntemleri yetersiz kaldığında QST (Quantitative Sensory Testing; kantitatif duysal test) uygulanmalıdır. Kantitatif Duyusal Testin kullanımına Frustrifer (1976) başlamış ve teknik yirmi yıldır ağırlı nöropatinin klinik ve tedavi etkinliğinin izleminde başarı ile uygulanmıştır(41). Nöropatik ağrı tanısında oldukça önemli objektif değerlendirme ölçütü ve duysal bozuklukların araştırılmasına katkıda bulunabilen bir test özelliğindedir. Yöntem hastaya verilen vibrasyon, sıcak-soğuk uyarılarına ait eşiklerin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak karakterize edilmesi ve sayısallaştırılmasını amaçlamaktadır. Kalın miyelinli liflerin fonksiyonları vibrasyon tanıma eşikliği ile izlenirken, ince lifler soğuk, sıcak, soğuk ağrı ve sıcak ağrı eşikleri ile araştırılmaktadır.

Özellikle objektif klinik ve elektro-fizyolojik bulguları olmayan ağırlı ince lif nöropatisi olgularında C ve A δ lifi fonksiyon bozukluklarının ortaya konmasında önem taşımakta, tanıda olduğu kadar tedavi etkinliklerinin takibinde de yararlı olabilmektedir

Dikkatli bir muayene ile sensoryal bozuklukların dağılımı tespit edilebilir. İstirahat halindeyken sinir veya kök hasarına bağlı ağrı her zaman ortaya çıkmayabileceğinden ağrıyı tetikleyici manevralar yapılmalıdır.

Özel testler arasında, motor sinir ileti incelemeleri (sinir ileti hızlarının ölçümü, BKAP -Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli- amplitüdlerinin ölçümü) ve daha klasik bir yöntem olan elektromiyografi (EMG) sayılabilir. Kalın miyelinli sensoryal liflerin sinir ileti hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdünün ölçülmesi ve son yıllarda geliştirilen tek duysal liflerden doğan ektojik impulsların varlığını saptayan mikronörografi çok önemli tanı yöntemleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda deri biyopsisinin önemi vurgulanmakta ve özel boyama işlemleriyle, miyelinsiz ve ince miyelinli periferik sinir liflerinin tetkiki önerilmektedir.

Tablo 4. Hasta Başında Uygulanabilen Testler(39)

Allodinia	Değerlendirme	Yanıt
a)Mekanik-statik	El ile cilde hafif basınç	Hafif ağrı
b)Mekanik-delici	İğne batırma	Keskin yüzeysel ağrı
c)Mekanik-dinamik	Cilde pamuk veya gazlı bez ile dokunmak	Yüzeysel keskin, yanıcı ağrı
d)Sıcak	Cildin 40°C ısı içeren maddelerle teması	Ağrılı, yanıcı his
e)Soğuk	Cildin 20°C ısı içeren maddelerle teması	Ağrılı yanıcı his
Hiperaleji	Değerlendirme	Yanıt
a)Mekanik-iğne	Elle cilde iğne batırılması	Keskin, yüzeysel ağrı
b)Soğuk	Cildin aseton gibi soğuk maddelerle teması	Ağrılı, yanıcı his
c)Sıcak	Cilde 20°C ısı tatbiki	Ağrılı, yanıcı, his

Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları, Ağrının Özellikleri

Nöropatik ağrının semptomları periferik nöropatinin "pozitif" semptomları olarak ele alınır. "Negatif" semptomlar ise uyuşma, muayenede duyu kaybı ile ilişkilidir. Nöropatik ağrı, değişik şekillerde kendini gösterebilir. Keskin ağrı, vurucu ağrı, elektrik çarpması

şeklinde ağrı, sürekli ağrı, yanıcı ağrı, künt ağrı veya zonklayıcı ağrı şeklinde olabileceği gibi, karıncalanma ve uyuşma (parestezi) gibi rahatsız edici duyum olarak da ortaya çıkabilir.

Ağrının şiddeti hafiften dayanılmaz şiddetliye dek değişken olabileceği gibi aynı kişide gün içinde de büyük değişkenlik gösterebilir. Ağrının zamansal seyri sabit ve sürekli olabileceği gibi saplanıcı şekilde de olabilir veya her ikisi birlikte bulunabilir. Hastalık seyri sırasında farklı nöropatik ağrı semptomları yanıcı ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı, parestezi, allodini gibi-birlikte bulunabilir. Hatta, hastalık seyrinde değişme olmaksızın, veya sekel durumlarda bile zaman içinde farklı semptomlar farklı zamanlarda ortaya çıkabilir.

Diğer yandan, altta yatan fizyopatolojik olaylarda farklılıklar olmasına rağmen, en azından yaygın aksonopati ile karakterize hastalıklar arasında ağrı şikayetlerinin spektrumu aynıdır. örneğin diyabetik veya üremik nöropati benzer yakınmalarla kendini gösterebilir. Bu nedenle nöropatik ağrı semptomu spesifik bir hastalığa işaret etmeyeceği gibi, hastalıkların da spesifik ağrı semptomları yoktur. Bununla birlikte, nöropatik ağrı nedenleri içinde Diyabet'in ve onu izleyerek Herpes Zoster'in başta geldiğini akılda tutmak gerekir(35).

Spontan veya uyarı ile tetiklenen ağrı, öykü ve muayene sırasında anlaşılabilir, genellikle hastalarda bir arada bulunur ve farklı patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Parestezi spontan veya uyarıdan bağımsız gelişen anormal duyumsamalardır ve genellikle dikenlenme, uyuşma şeklinde tanımlanır. Tanımlamalar kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Yanma, bıçak batar gibi, sızlama, sıkıştırma, ağrı, kramp, vurucu, donma, diken iğne batması, kırık cam batma hissi şeklinde tanımlanır. Uyarı ile oluşan ağrı siktir ve değişik şekillerde algılanır. Dizestezi spontan veya uyarı ile oluşan hoş olmayan anormal bir histir. Allodini, hiperaljezi şeklinde olabilir. Allodini ve hiperaljezi bazı hastalarda yürümeyi engelleyecek şekilde kendini gösterebilir. Hiperpati, kompleks duysal deneyimdir ve bir uyarana anormal ağrılı yanıt şeklindedir ve özelliği tekrarlanan uyarı ile eşğin yükselmesidir. Farklı pozitif semptomlar aynı hastada bir arada görülebilir. Ağrının sıklığı, yoğunluğu ve şekli kişiler arasında farklılıklar gösterebilir ve etiyolojilere göre değişebilir. Postherpetik nevraljide ağrı deneyimi hemen her zaman vardır, Fabry hastalığında % 90 oranında klasik olarak batıcı, şimşek tarzında genellikle soğuk ve egzersiz ile artan ağrı tanımlanır.

Birçok periferik nöropatilerde, nöropatik ağrı sendromu ekstremitelerin distal kısımlarda daha baskındır, özellikle ayaklar ellerden daha fazla etkilenir. Duysal nöropatiler ağrılı veya yanıcı ayağın en sık nedenidir(42).

Nöropatik Ağrı Sendromlarının Tipleri;

Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromları (refleks sempatik distrofi), fantom ekstremitte ağrısı(43,44,45).

Nöropatik ağrının en sık nedeni diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropatinin oluşmasında farklı mekanizmaların rolü vardır. Üzerinde en çok durulan ve çalışılan “sorbitol yolu” ile ilgili olmaktadır. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle bu yolun aşırı çalışması hücre içinde sorbitol birikimine yol açar. Bu birikim hücre içinde myoinositol ve taurin azalmasına yol açar ve bunun sonucu olarak hücre metabolizması bozulur. Hücre içinde taurin ve myoinositol azalışı, Na^+-K^+ ATP’az aktivitesinin azalmasına ve sinir iletim hızının düşmesine yol açtığı bildirilmiştir. İkinci mekanizma endonöral kan akım hızında azalma ve sinir iskemisidir. Sinir kan akımı azalması ile sinir ileti hızları arasındaki düşme arasında ilişki gösterilmiştir. Nörotrofik faktörlere ilişkin bozuklukların diyabetik nöropatiden sorumlu olabileceğine ilişkin bulgularda elde edilmiştir(46,47)

Diyabetik nöropatinin gelişiminde otoimmün mekanizmaların rolü konusundaki görüşler son yıllarda önem kazanmaya başlamakta olduğu bildirilmiştir. Diyabetik lumbosakral radikülopleksopatisi olan olguların sinir biyopsilerinde mikroskopik vaskülit varlığını gösteren pek çok çalışma vardır. Bu bulgular diyabetik nöropati tedavisinde intravenöz immunglobülin olmak üzere ön planda olmak üzere immün modulatuar tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir(48).

Nöropatik ağrıya neden olan önemli tablolardan biri de postherpetik nevralji’dir. Postherpetik nevralji özellikle yaşlılarda ciddi nöropatik ağrının yaygın sebebidir. Bu hastalık genellikle herpes zosterin kutanöz bölgesinde yerleşiminden 3 ay sonra devam eden hastalık olarak tanımlanır. Duyusal ganglion nöronlarının (dorsal kök, trigeminal veya genikulat ganglion) destrüksiyonu ve inflamatuvar cevabın şiddeti muhtemelen postherpetik nevraljinin en yakın sebepleridir. Herpes zoster’li hastaların yaklaşık % 10-15’inde kronik postherpetik nevralji meydana gelir ve 50 yaşından büyük herpeszoster ile enfekte hastaların % 50 sinden fazlasında gözlenir. Seksen yaşından büyük hastalarda risk % 80’den fazladır.

Postherpetik nevraljili hastalar üç tip ağrı tarif ederler. Sürekli yanıcı veya sızlayıcı ağrı, iğneleyici ya da keskin tarzda aralıklı spontan ağrı, hafif dokunma ile uyarılan dizestezik ağrı (allodini)(49).

Nöropatik Ağrıyı Ölçmek

Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı ölçekleri kullanılmaktadır. En basit ve yaygın kullanılanı VAS (visual analog scale) olup, ağrı yok (0) ile dayanılmaz ağrı (100) arasında bir puana karşılık gelecek şekilde 100 mm'lik bir çizgide hastanın ağrısını işaretlemesine veya 0-10 arası bir sayı olarak bunu sözle söylemesine (nümerik değerlendirme) dayanır(50).

Burada belirtilmeyen karmaşık diğer ağrı ölçekleri yanında, çok basit kullanımı olan fakat çok boyutlu bir anket olan LANSS ağrı ölçeği (Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs), diğerlerinden farklı olarak, sadece nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır ve Türkiye geçerliliği de yapılmış bir testtir(40). Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara injektör iğnesiyle uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik test içeren dakikalar içinde tamamlanabilecek bir değerlendirme testi olup toplam 24 puanlık bu testte 12 ve üzeri puanlar, nöropatik ağrı mekanizmalarının ağırlıklı rol oynadığına işaret eder(40).

Nöropatik ağrıda tedavi

Nöropatik ağrı tedavi stratejileri geniş anlamda şu şekilde sınıflandırılabilir.

- Fiziksel Tıp ve rehabilitasyon
- Bilişsel-Davranışsal Tedavi
- Farmakolojik Tedavi
- Girişimsel Tedavi(51)

1) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur.

Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun, ultrason gibi fizik tedavi ajanları, buz tedavisi, masaj tedavisi, akupunktur gibi tedavi seçenekleri denenebilir(51,52).

2) Bilişsel-Davranışsal Tedavi

Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, bilişsel restrüksiyon, meditasyon olarak sayılabilir(51).

3) Farmakolojik Tedavi

WHO tarafından analjezik kullanım basamaklarında tanımlanan standart analjeziklerin nöropatik ağrı tedavisinde yeri yoktur. Standart analjeziklerin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılması hastaların şikayetini azaltmamakla beraber bu ilaçlara ait yan etkiler sık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Amitriptilin ve gabapentin dahil pek çok adjuvan ilaç son yıllarda primer olarak nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Dolayısıyla trisiklik antidepresanlar (TSA) ve antiepileptik ilaçlar (AEİ) nöropatik ağrı tedavisinin ana ürünleri olmuştur(51).

-Trisiklik antidepresanlar: En çok kullanılan nöropatik ağrı ilaçlarıdır. Bu ilaçlar serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek ve sodyum kanal inhibisyonu yaparak ağrıya azalmaya neden olur.

Amitriptilin ağrıyı azaltmak için önerilen ortalama doz antidepresan etkiye ulaşmak için gerekli dozlardan daha küçüktür. TSA'da nöropatik ağrıya yanıt (3-10 gün) depresyona yanıtından (2-4 hafta) daha hızlıdır. Desipramin, nortriptilin, amitriptilin ve imipramin başlangıç dozu 10mg/gün olup akşam yatarken verilir. Her 5-7 günde bir 10-25 mg artırılır. Bir TSA'nın başarısız olması farklı bir ajanın başarısızlığını göstermez.

Dolayısıyla farklı 2 hatta 3 TSA denenebilir.

En sık görülen yan etkiler antikolinergik etkilere bağlı gelişen konstipasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme, bilişsel değişiklikler, taşikardi, idrar retansiyonudur. Diğer yan etkiler ortostatik hipotansiyon, düşmeler, kilo alma, sedasyondur(32, 51).

-Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): TSA'a nazaran daha az etkili bulunmuşlardır(32).

-Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI): Venlafaksin TSA'a göre daha

az yan etki içermekle birlikte gerek malignitelere gerekse diyabete bağlı nöropatik ağrıda etkili bulunmuştur(32).

-Antiepileptik ilaçlar: Çoğu antikonvülsan ilaçlar voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke etmek yoluyla membran depolarizasyonunu stabilize ederek ve anormal nöronal hipereksitabiliteyi suprese ederek etkirler(32).

Karbamazepin: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan en eski antiepileptik ilaçtır. Hastada keskin batıcı ya da elektrik şok benzeri komponenti olan ağrı varsa denenmelidir. Günde iki kez 50-100 mg'lık dozlarda başlanır ve giderek artırılır. Genellikle etkin doz 400-1000 mg/gündür. Maksimum 1200 mg/gün'e kadar artırılabilir. Her 4-6 saatte bir 100-200 mg'lık doz genellikle yeterlidir. Özellikle karaciger toksisitesi ve kemik iliği supresyonu oluşturma riski vardır. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ile karaciger fonksiyon testlerine bakılmalıdır(32,51).

Ozkarbazepin ise karbamazepinin ketoasit analogu olup karbamazepine oranla daha iyi tolere edilir(32).

Fenitoin: Membran stabilizasyonu yoluyla etki eder. Sodyum kanalı üzerine etkili bir ilaç olup nöronal eksitabiliteyi azaltır(51).

Lamotrijin: Voltaj bağımlı sodyum kanallarını modüle ederek tekrarlayıcı ateşlenmeyi engellediği kabul edilmektedir. Özellikle HIV ağırlı nöropatisinde veya inme sonrası talamik ağrılarda etkili olduğu kabul edilmektedir(32).

Valproik asit: Toksik yan etkiler sebebiyle fazla tercih edilmemektedir(32).

Gabapentin: Son yıllarda nöropatik ağrı konusunda en iyi araştırılmış antikonvülzandır. Kesin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, etkinliğinin kalsiyum kanallarına yüksek bağlanma afinitesi, sodyum kanallarının inhibisyonu, nörotransmitter düzeylerinin değişikliğe uğratılması gibi etkileri vardır(32,51). Büyük ölçekli kontrollü klinik çalışmalar gabapentinin ağırlı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve hiperaljeziyle seyreden diğer nöropatik ağırlı durumlarda etkinliği kanıtlanmıştır. Gabapentinin tüm nöropatik ağrı sendromlarında etkili ve güvenli olduğu ve nöropatik ağrı seçiminde ilk tercih olarak kullanılması hakkında görüş belirtenler vardır. Gabapentin yan etki profilinin düşük olması, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi en önemli avantajıdır. Gabapentinin diğer ilaçlara üstünlükleri arasında idame dozunun ayarlanması ve gerektiğinde yükseltilmesinin hızlı yapılabilmesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi sayılabilir. Yan etki olarak somnolans, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon ve bulantıdır. Başlangıç dozu günde üç kere olmak üzere 100-300mg/gün'dür. Ağrıda yeterli iyileşme olana ve ciddi

yan etki ortaya çıkana kadar her 3-5 günde bir 100-300 mg artırılmalıdır. Ortalama günlük doz 900-1200 mg/gün'dür. 1800mg/gün'e kadar güvenle çıkılabilir. 3600 mg/gün'e kadar çıkılan vakalar vardır. Böbreklerden değişmeden atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ve sıklık azaltılmalıdır(32,51).

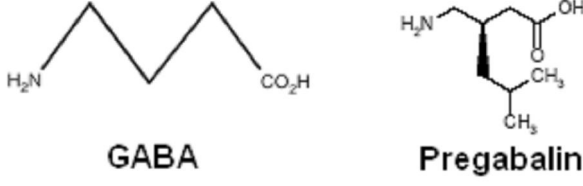
Pregabalin:

Gabapentin'e büyük benzerlikler göstermektedir. Pregabalin, santral nöral ağ içinde epilepsi, anksiyete, santral ve periferik nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, etki mekanizması yeni tanımlanmış olan bir bileşiktir(53).

δ -aminobutirik asidin (GABA) yapısal bir analogudur (Şekil 3)(54) Ancak GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Moleküler formülü $C_8H_{17}NO_2$ 'dir ve moleküler ağırlığı 159.23'tur. Hayvan modellerinde "voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının" (VGCC), "alfa-2-delta" alt üniteleri için yüksek potentli bir ligand olduğu saptanmıştır. Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır(53).

Deney hayvanları ile yapılan araştırmalarda yüksek biyoyararlanımı (%83) saptanmıştır. Önemli oranda metabolize olmamaktadır. Klinik araştırmalarda pregabalin sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesine anlamlı hiçbir in vitro etki göstermemiştir(55,56,57).

İn vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir(56,57) Pregabalinin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir(55). Pregabalin'in analjezik etkisinin yanı sıra antikonvülsan ve anksiyolitik etkinlikleri de mevcuttur.



Şekil 3. GABA ve pregabalinin kimyasal yapıları [Martin 1999]

-Lokal Anestezikler ve Antiaritmikler:

Lidokain ve diğer lokal anestezikler (markain, bupivakain ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda oldukça etkilidirler. Ancak bu ilaçların oral formları olmaması nedeniyle kronik nöropatik ağrı tedavisinde kullanımları sınırlıdır(51).

Meksiletin bir antiaritmik ilaç olup lidokainin oral analogu kabul edilir. Diyabetik nöropatide etkili olduğu az sayıda vakada gösterilmişse de QT intervalinin uzaması ve ani ölüm riski nedeniyle hastalar yakın monitorizasyona alınmalıdır.

Lidokain iv infüzyonu oral meksiletine yanıtı belirlemek için tanı amaçlı uygulanır(51).

-NMDA Reseptör Antagonistleri (dekstrometorfan, ketamin)

Santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünülen eksitator reseptörleri bloke ederek etkir. Ataksi yapması, motor koordinasyonu bozması ve ağır sedasyon yapması nedeniyle nöropatik ağrıda dikkatli kullanılmalıdır(51).

-Opioidler:

Özellikle maligniteye bağlı nöropatik ağrılarda, spinal kord yaralanması ve multiple skleroza bağlı ağrılarda kullanılabilir. Fakat potansiyel bağımlılık açısından dikkat edilmelidir(51).

-Tramadol:

Tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afiniteye bağlanma gösterir. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır(32).

-Topikal Ajanlar:

Ağrılı nöropatilerde primer hiperaljezi bulunan bölgelere kapsaisin veya topikal lidokain kullanılması önerilmektedir. Kapsaisin derideki duyuşal sinirlerde P maddesini bloke ederek etki gösterir(32).

Topikal lidokain ise superfisial sinirlerdeki ektopik deşarjları azaltarak etki gösterir(32).

4) Girişimsel Tedavi

- Periferik Sinir Blokları
- Kimyasal ve Fiziksel Nörolizis
- Santral Nöroaksiyal Farmakolojik Tedavi
- Spinal Cerrahi Teknikleri

2.5. KUTANÖZ SESSİZ PERİYOD

Kutanöz inputlar, sinir sisteminin bir çok seviyesinde motor aktivite üzerine etkiler oluşmasını sağlar. Kutanöz sessiz periyod;(CSP), bir kutanöz sinirin güçlü elektriksel stimülasyonu ile istemli kasılmada oluşan kısa süreli kesilmedir(58).

CSP spinal inhibitör yollar tarafından yönetilen koruyucu bir reflekstir ve motor korteksin paralel olarak düzenlemesi ile takviye edilir. Bir kutanöz sinirin güçlü uyarılması bir çok kasta eş zamanlı CSP'ler oluşturur. Kol, bacak yada kafa kasları arasındaki karakteristik dağılım, uyarının verilme yerine bağlıdır. CSP'nin klinikteki yararları, günümüz elektrodiagnostik metodları ile tam olarak anlaşılabilen duyu sinirlerine ait segmentlerin ve bileşenlerin değerlendirilmesi, motor ve duyu bulgularına neden olan santral sinir sistemi hastalıklarının daha iyi anlaşılmasındaki yararları olarak sayılabilir.

CSP'de uyarı metodları

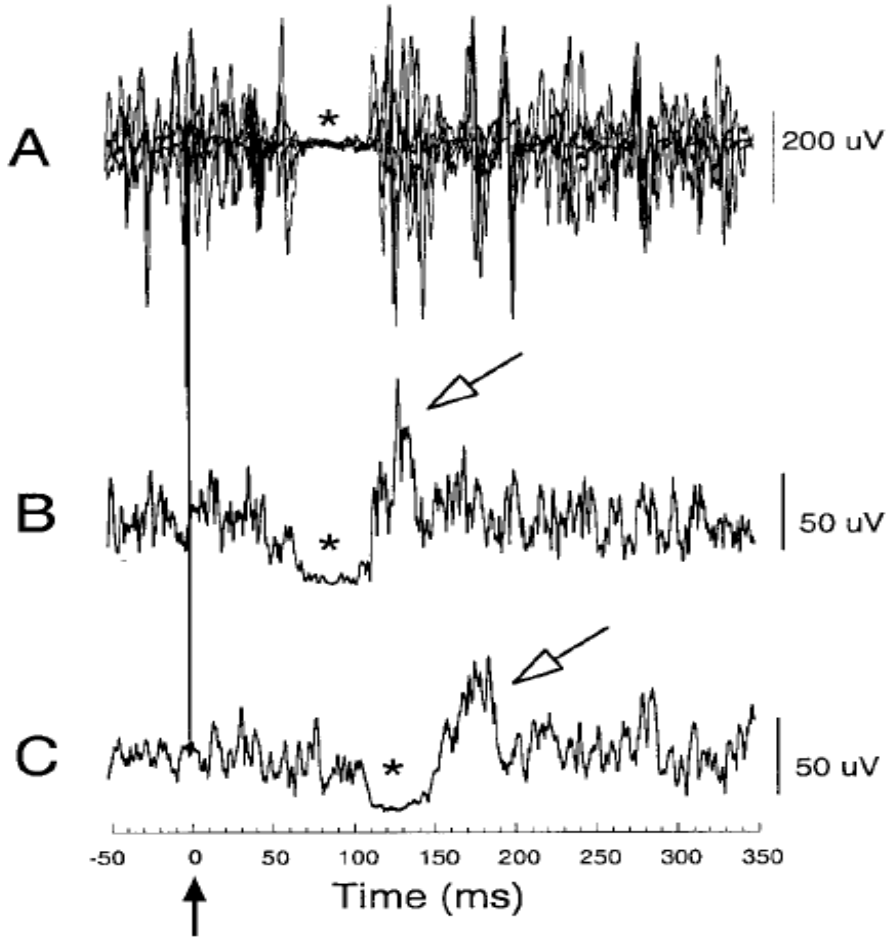
CSP, standart elektromyografi(EMG) yöntemleri kullanılarak kolaylıkla elde edilebilir. Sinir uyarı çalışmalarında rutin olarak kullanılan yüzey elektrodları, kasta kayıt yapmak ve kutanöz ve digital sinirleri uarmak için kullanılabilir. Elektriksel uyarı, kasın orta derecede güçlü ve sürekli bir kontraksiyonu sürdürdüğü esnada gönderilir. CSP için kantitatif ölçümler yapılırken kontraksiyonun sürekliliğini monitörize etmek için bir force-transducer kullanmak oldukça yardımcıdır; ama, kalitatif değerlendirmeler için EMG ses sinyali, kas bir dirence yada ağırlığa karşı koyarken monitörize edilebilir. CSP ayrı ayrı traselerde saptanabileceği gibi superpose olmuş traselerde de ayırtedilebilir..(Şekil 4A)

Elektriksel uyarının şiddeti duyu eşiği (DE) ile ölçülür. Duyu eşiği kasın algıladığı en düşük elektriksel uyarı şiddeti olarak tanımlanabilir. DE'nin 8-15 katı stimulus kullanılarak optimal bir CSP sürekliliği sağlanır. Bu stimulus, duyu siniri aksiyon potansiyeli(SNAP) için supramaksimal iken, ağrı eşiğinin ise altındadır. Bazı hastalarda, özellikle santral lezyonların algılamayı bozduğu hastalarda, SNAP için supramaksimal olan bir uyarı şiddeti efektif olarak kullanılmıştır. 0.2 – 0.5 milisaniyelik bir stimulus süresi ile duyu liflerini uygun şekilde aktive edebilmek mümkündür(59).

CSP ile ilgili bir çok kantitatif çalışmada tipik olarak maksimal kontraksiyonun %20'si ve %80'i arasında değişen, sabit seviyede izometrik kontraksiyon kullanılır. CSP, maksimal kontraksiyonun da dahil olduğu geniş bir kontraksiyon kuvvet derecesi penceresinde gözlenebilir. Bunun yanında kas kontraksiyon kuvveti ile EMG'de kaydedilen sessiz periyod arasında ters ilişki söz konusudur.(60) Sessiz periyod kontraksiyon kuvveti ile ters ilişkilidir(60).

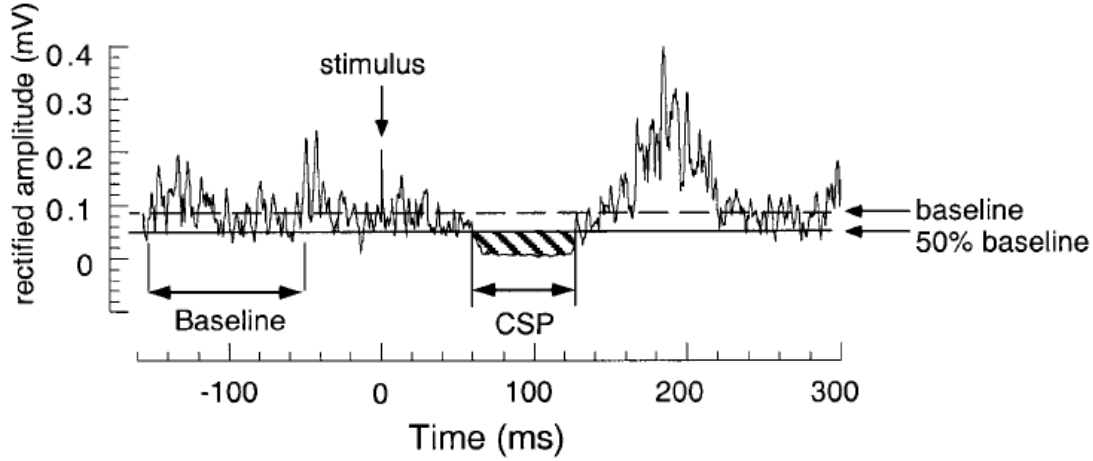
Maksimum kontraksiyon sırasında en kısa ve en değişken sessiz periyodlar kaydedilir. EMG traselerinde CSP varlığının gözlemlenmesi, CSP mevcudiyeti belirlemek için genellikle yeterlidir. Fakat; EMG'de sessiz periyodun değerlendirilmesi yada latans ve sürenin kantitatif ölçümleri için daha ayrıntılı araştırmalar gerekebilir. CSP'nin latans ve süresinde traseden traseye farklılıklar gözlenebilir. Bazı çalışmalar, çoklu bağımsız traselerde yapılan latans ve süre ölçümlerinin ortalamasını kullanmaktadır. Farklı bazı çalışmalar da ise stimulus artefaktından CSP bitimine kadar geçen intervali kullanılmaktadır(61).

CSP latansı boyla artmaktadır. Sessiz periyodun inkomplet olduğu bağımsız traselerden yapılan ölçümlerde problemler yaşanabilmektedir. Bu gibi olgularda, farklı traseleri averajlayıp ortalamalarının alınması ile daha iyi değerlendirme yapılabilir (Şekil. 4B ve C). Averajlanmış ve ortalaması alınmış trasede, CSP'nin başı ve bitimi kantitatif olarak tanımlanabilir, Burada EMG, stimulusdan önce gelen" baseline"ın %50(60,61) yada %80'i oranında düştüğü zaman süresi CSP süresi olarak değerlendirilir. Bunun yanında CSP kaydı esnasında, eğrinin altında kalan alan supresyonun büyüklüğünü değerlendirmek için de kullanılabilir (Şekil 5). Bununla beraber hem süre hem de EMG supresyon ölçümleri inhibisyonun büyüklüğünü ortaya koyar. Altta yatan çeşitli durumlardan kaynaklanacak inhibitör etkilere bağlı olarak bu ölçümler değişiklikler sergileyebilir.



(Floeter MK Cutaneous Silent Period 2003)

Şekil 4: normal bir kişinin elindeki (A, B) ve bacağındaki (C) kaslardaki kutanöz sessiz periyotlar. (A) duyu eşliğinin 15 katı büyüklüğünde bir stimülasyon verildiğinde tenar kaslardan alınan EMG (Beş trace süperimpoze edilmiş haliyle) CSP trasede kolaylıkla ayırtedilebiliyor (B) A'daki EMG trasesinin aynısı. averajlanmış (10 trase) haliyle görülmekte. (C) Sural sinirin 15 X DE ile uyarılmasını takiben aynı kişinin tibialis anterior kasından kaydedilen CSP.



(Floeter MK Cutaneous Silent Period 2003)

Şekil 5: 10 defa averajlanmış EMG traselerinden ölçüm örneği.

Stimulusdan önce kesik çizgi ile gösterilen trase baseline olarak tanımlanır CSP EMG sinyallerinin baseline'nın %50sinin altında olduğu zaman periyodu olarak tanımlanmış. (Taralı alan) CSP alanı, EMG supresyonunun tamamının ölçümünü yapmak amacıyla kullanılabilir.

CSPLERİN TOPOĞRAFİK DAĞILIMI

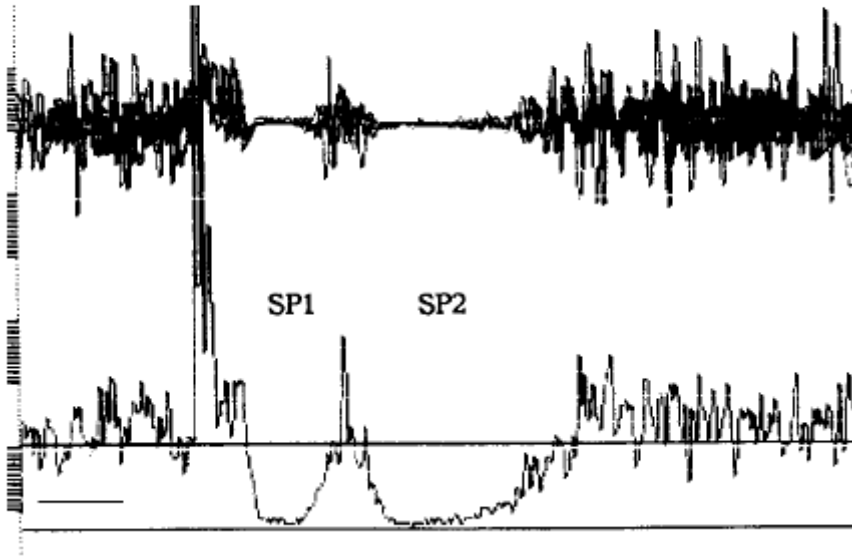
Üst extremité: Elde CSP üreten cilt alanı parmaklar, el, ve distal önkol kaslarından oluşmuştur. Bu belirli sahada herhangi bir kutanöz sinirin yada parmağın uyarılması, ipsilateral tenar kaslarda benzer latans ve büyüklükte CSP'ler oluşmasına neden olmuştur. Parmakların stimülasyonu ile oluşan CSP ise özellikle intrinsik el kaslarında çok güçlü olarak kaydedilmiştir. (60) Fakat, kolun lateral bölgedeki cildinin uyarılması, ne tenar ne de proksimal kol kaslarında CSP oluşturamamıştır(59).

CSP latansı distal kaslara gidildikçe artmaktadır. Farklı çalışmalar parmak stimülasyonunu takiben kaslarda oluşan CSP'lerle ilgili benzer dağılımlar rapor etmişlerdir. Bu çalışmalarda aynı uyarı ile biceps ve deltoid kaslarında fasilizasyon olduğunu da belirtmişlerdir(59).

Alt ekstremité: Bacaklarda soleus ve tibialis anterior kaslarındaki CSP'ler, ayağın innervasyonunu yapan gerek sural gerekse plantar sinirlerin uyarılması ile elde edilmiştir(58,60). Bu iki antagonist kasta kaydedilen CSP'ler sekronize bir zamanlamaya sahiptirler(58). Sural sinir stimülasyonunu takiben oluşan her iki kastaki CSP latansları 80 –

100 ms, süreleri ise 40 – 80 ms olarak bulunmuştur. (Şekil. 4C), Plantar stimülasyonu takiben oluşan CSP'ler ise 20 ms daha uzun bir latansa sahip olarak tespit edilmiştir.

Kranial kaslar: Trigeminal stimülasyon farklı kranial kaslarda değişken sessiz periyotlar(SPs) üretir(62). Masseterik inhibitör refleks (MIR) ekstremite kaslarında oluşan CSP'lerle benzerlik göstermektedir. Yüz, dişetleri ve dişlerin uyarılmasını takiben aktif masseter kaslarında bilateral olarak kaydedilen MIR sessiz periyotlarla ilişkili görünmektedir. Labaratuarda MIR, kişi maksimal güçle dişlerini sıkmaya devam ederken mental sinire verilen elektriksel uyarı ile oluşturulmaktadır. MIR, ekstremite kaslarındaki CSPlardan, SP1 ve SP2 olarak adlandırılan iki ayrı sessiz periyoda sahip olması ile ayrılır (Şekil 6). Bu iki sessiz periyot, farklı yollardan üretilir.



(Floeter MK Cutaneous Silent Period 2003)

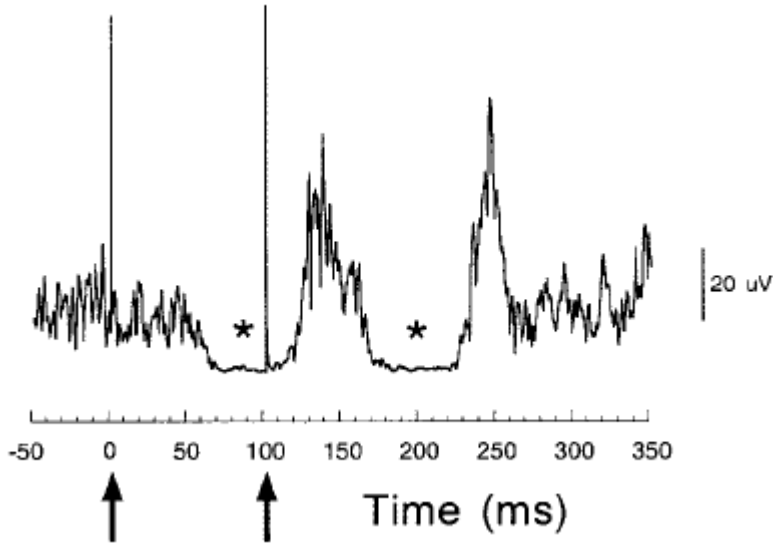
Şekil 6: mental sinirin uyarılması aktif olan masseter kasında iki ayrı sessiz periyot oluşturur. Üstteki trase: süperpoze EMG traselerini gösterirken; alttaki trase: aynı traselerin averajlanmış halidir.

Temporalis kasından yapılan kayıtlar, masseter kasından alınan kayıtlara benzerlik gösterecek şekilde mental sinir stimülasyonunu takiben oluşan iki sessiz periyot gösterir.(Temporalis kasındaki sessiz periyotlar, ES1 ve ES2 olarak, birinci ve ikinci eksteroseptif süpresyon periyodu anlamında kısaltılmıştır.)

HABİTUASYON

Birçok refleksten farklı olarak ekstremitelere alınan CSP belirgin olarak tekrarlı uyarılara karşı dirençlidir(Şekil 7). 5 Hz'in üzerinde tekrarlayan sıklıktaki uyarılar benzer CSP'lere neden olabilir(60). Ayrıca 100 ms'den kısa aralıklarla verilen uyarılarla da, CSP'ler elde edilebilir(59,61).

Bunun yanında MIR'da SP1 ve SP2 farklı davranışlar sergilerler. SP1 alışılmışı dirençlidir, ve 100 mslik intervale verilen aralıklı uyarıların her birine, ekstremitelerdeki benzer CSP'ler gibi yanıt verir. SP2, tam tersine, çabuk adapte olur ve kısa bir aradan sonra ikinci uyarı verildiğinde neredeyse tamamen inhibe olur. SP2 birkaç saniyede tıpkı göz kırpmaya refleksiindeki eski haline dönme sürecine benzer şekilde, derece derece eski haline dönme eğilimi gösterir.



(Floeter MK Cutaneous Silent Period 2003)

Şekil 7:CSP tekrarlı uyarılara karşı dirençlidir. Şekilde her stimulus sonrası kaydedilen CSP yanıtları görülmektedir.

Postinhibitör fasilitasyon

Ekstremitelerde CSP bir önceki baseline'nın yukarısında olan bir EMG aktivitesi dönüşü ile biter (Fig. 4B ve 4C). Araştırmacılar iğne elektrodlarla el kaslarında tek motor ünitelerden kayıt yaparak fasilitasyon mekanizmasını anlamaya çalışmıştır. Araştırmalar sonucunda parmakların ağırlı uyarılmasını takiben bağımsız motor unitlerin, CSP ile eş

zamanlı olarak kısa bir duraklama sergiledikleri tespit edilmiştir. Rebound etkiyle gelişen fasilitasyonun gerçekleştiği sürede mevcut 62 motor unitin sadece bir tanesi aktive olmuş, diğer motor ünitler yeniden aktive olamamıştır. Motor unitler arasındaki senkronizasyonda, EMG'deki fasilitasyonun önemli bir rolü olduğunu düşünülmektedir.

CSP ve AĞRI

CSP genelde noziseptif bir refleks olarak sayılır; çünkü ağrı olarak algılanan elektriksel uyarılar tarafından oluşturulur(59). Fakat son günlerdeki bir çalışma; CSP'nin opiyad olan fentanil'e karşı, bacadaki noziseptif fleksiyon refleksini baskılamak için gerekli dozlarda bile, duyarsız olduğunu gösterdi. Opiad duyarlılığı çoğu noziseptif refleksin bir özeliğidir; CSP'den noziseptif afferentlerin mi yoksa non-noziseptif afferentlerin mi sorumlu olduğu akla gelmektedir.

Dolaylı kanıtlar; ısı ile aktive olan noziseptörlerin katkısına karşı çıkmaktadır. CO₂ lazer kullanılarak el üzerindeki C liflerinin ve A-delta noziseptörlerinin aktivasyonu; uyarıdan yaklaşık 300 ms sonrasına kadar, CSP bitiminden oldukça sonra ve kortikal potansiyelden 160 ms sonra el kaslarının istirahat eksitabilitesinde değişiklikler oluşturmamıştır(63) Lazer stimülasyonunun kendisinin aktif el kaslarında sessiz periyotlar meydana getirip getiremeyeceği rapor edilmemiştir.

Lazerin yol açtığı sessiz periyotlar (LSP'lar); ağrı eşliğinin yaklaşık 2 katı yoğunlukta, çene uyarısı ile masseter kasında gösterildi. LSP; elektriksel olarak meydana getirilmiş SP2'ye benzer bir latansa sahip olan tek bir inhibisyon periyodundan oluştu. LSP; elektriksel olarak meydana getirilmiş SP2'yi inhibe etti ama SP1'i inhibe etmedi; ve elektriksel SP2'yi inhibe eden uyarılar LSP'yi de inhibe etti. Bu benzerlikler; SP2 ve LSP'nin, SP1'den farklı olarak, ortak bir inhibisyon yolağını paylaştığını akla getiriyor.

Klinikte kullanımı

Proksimal duyu iletimi: CSP'nin kullanım amaçlarından bir tanesi travmatik brakial pleksus yaralanmalarından sonra duyu köklerinin bütünlüğünün değerlendirilmesidir, çünkü duyu sinyalleri, kökleri geçip CSP'yi oluşturmak üzere spinal korda ulaşmak zorundadır(64).

Kayıt yapmak için seçilen kas değerlendirilecek duyu seviyesinden başka köklerden innerve olmalıdır. Bu şekilde, CSP'nin olmayışı, uyarılan parmağa rastlayan kökteki kesintiyi yada bozukluğu ortaya koymayı sağlar. Başparmağın yada işaret parmağının stimule edilmesiyle, tenar ve hipotenar kaslarda oluşacak olan CSP'ler, üst trunkus ve C-6 segmentinin entegrasyonunu test ederken, orta parmağın uyarılması ile oluşturulan CSP orta trunkus ve C-7 segmentini değerlendirir. Her ne kadar beşinci parmağın stimülasyonu ile oluşacak CSP'ler alt trunkus ve C8-T1 köklerini değerlendirirse de, alt trunkus yaralanmaları ile birlikte olan, elin intrinsik kaslarının konkomitant parezisinde, CSP'nin yeterince değerlendirilmesi mümkün olmayabilir. Teorik olarak, bu durumda, CSP'nin, triceps gibi hala gücünü koruyan daha proksimal bir kasdan değerlendirilmesi mümkün olmalıdır. CSP anormallikleri kimi zaman travmatik olmayan radikülopatilerde de görülmektedir, (64) ama bu anormallikler CSP'nin, nontravmatik radikülopatilerde diagnostik bir test olarak kullanılması için yeterince güvenilir değildir.

Periferik nöropati: Farklı çalışmalarda CSP periferik nöropatisi olan hastalarda denenmiştir. CSP'lerin, jeneralize nöropati tanısı için kullanımı, genelde hayal kırıklığına neden olmuştur. Friedrich ataksisi, idiopatik duyu nöropati(60), ve abetalipoproteinemi gibi geniş lif nöropatisi olan hastalarda normal CSP'ler gözlenmiştir. Bununla beraber az sayıda çalışmada, bazı nöropatilerde CSP anormallikleri gösterilmiştir.

Bu konuda ilginç büyük çoğunluğu, CSP'nin küçük lif nöropatilerinin değerlendirilmesinde kullanılıp kullanılmayacağı konusuna odaklanmıştır; çünkü küçük lifler rutin sinir ileti çalışmalarında çok iyi değerlendirilememektedir. Her ne kadar eldeki bilgiler, CSP ile küçük myelinli lifler fikrine dikkat çekse de, CSP'de bilinen anormallikler, sadece küçük lif fonksiyonlarında büyük anormallikler olan hastalarda bulunabilmiştir.

Karpal tünel sendromlu hastalarda CSP değerlendirilmiştir, Karpal tünel sendromlu birçok hasta, ağrı ve disestezi(parestezi) gibi küçük liflerin etkilenmesine bağlı oluşabilecek şikayetlerden yakınır. Fakat yapılan çalışmalar CSP'lerin karpal tünel sendromu tanısı için spesifik ve sensitif olmadığını düşündürmüştür.

Siringomiyeli: Siringomiyeli eğer komplet bir lezyona yada spinal kord arka boynuzun kavitasyonuna neden olursa CSP saptanamaz(65).

Santral sinir sistemi bozuklukları: Aşırı kas kontraksiyonu olan bir grup hastada sessiz periyotlarla ilgili çalışmalar yapılmış ve anlamlı değişimler saptanmıştır. Tetanozdaki istemsiz çene kasları kasılması esnasında yada hemimastikatör spazmda, trigeminal stimülasyon ile MIR yanıtları elde edilememiştir. . MIRdaki daha detaylı anormallikler, artmış tonusla seyreden hareket bozukluklarında yapılan ölçümlerde rapor edilmiştir. Ekstrapiramidal sistemi ilgilendiren bazı hastalıklarda da CSP süreleri uzamış olarak rapor edilmiş bu uzamanın inhibitör yollardaki aktivitenin daha uzun sürmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. CSP'yle ilişkili olan segmental yollar üzerindeki desendan (inen) kontrolün anormal olması, bu bozukluklardaki CSP değişikliklerini izah edebilir.

Yapılan bir çalışmada parkinson hastalığı veya distonisi olan hastalarda, MIR mevcudiyeti saptanmış, fakat SP2 normal kontrol grubu yada huntington hastalığı olan kişilerdekinden daha hızlı bir normale dönme siklusuna sahip olarak bulunmuştur(66). Bu hızlı normale dönme, göz kırpma refleksindeki hızlı geri dönmedeki gibi, beyin kökü internöronlarındaki inhibitör girdilerin kaybına bağlanmıştır.

Baş ağrısı: Klasik migren(67) yada fibromyalji hastalarında dışında gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ES2 anormallikleri rapor edilmiştir. Fakat ES1 ile ilgili herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Fakat ES2 sürelerinin dağılımı, normal hastalar ile diğer ağrı sendromlarına sahip hastalardaki ile çakışmaktadır, bu da tanı amaçlı bir test olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır.

DİĞER PERİFERAL SESSİZ PERİYOTLARLA İLİŞKİSİ

Kutanomüsküler refleksler: CSP oluşturmak için kullanılan elektriksel uyarı, aynı zamanda CSP'yle eş zamanlı olarak ortaya çıkan düşük eşikli kutanöz refleksler oluşmasına neden olur. Cildin düşük şiddette uyarılması, kutanömusküler refleksler yada elektrokutanöz refleksler olarak adlandırılan, değişen periyotlarda eksitasyonlar ve inhibisyonlar üretir. Elin intrinsik kaslarında, parmağın 2 – 4 X DE ile stimule edilmesi, hali hazırda devam eden EMGde küçük bir ilk eksitasyon üretir (E1), EMG 40 milisaniye civarında pik yapar, ve bunu elli milisaniye civarında pik yapan inhibisyon periyodu takip eder (I1), ardından altmış beş milisaniye civarında ikinci bir eksitator pik gelir (E2). E1 genel olarak spinal bir refleks olarak

kabul edilir. I1, CSP'nin oluşmasına benzer bir zamanlama ile oluşur, ama süresi CSPden önemli derecede kısadır. I1 ve CSP arasında birçok göze çarpan farklar mevcuttur: I1 sadece zayıf kontraksiyonlarda gözlenebilir, ama CSP maksimal kontraksiyonda dahi gözlenebilir. Motor korteksin yada spinal kordun lezyonlarında I1 gözlenmez iken, CSP'nin sürdüğü tüm zaman boyunca oluşan inhibisyon, komplet spinal yaralanmalı bir hastada gözlenebilir. Her iki refleksin oluşması için kullanılan elektriksel stimülasyonlar, istirahatteki motor nöronların eksitabilitesi üzerine farklı etkiler yaparlar. DE'nin 2-4 katı şiddetinde yapılan parmak stimülasyonunun, I1 in sürdüğü zamanda boyunca H refleksi üzerine bir etkisi olmamıştır, ama CSP'nin sürdüğü zaman diliminde H refleksleri inhibe olurlar. I1'in zamanlaması, düşük eşikli kutanöz stimülasyonun oluşturduğu motor korteks inhibisyonunun zamanlaması ile gayet güzel uyuşur, fakat korteksin transkranyal elektriksel stimülasyonu ile elde edilen sonuçlar, küçük bir spinal etkinin buna eklendiğini düşündürür. Sonuçta I1 ve CSP sinir sisteminin farklı seviyelerindeki devrelerden oluşan eş zamanlı inhibitör fenomenler sergilerler, ama etkilerinin zamanlamaları çakışır. Normal kişilerde, CSP'nin daha büyük etkileri, I1 inhibisyonunu maskelerler.

Miks sinir sessiz periyodu: Bir miks sinirin supramaksimal uyarılması kasılmış bir kasta sessiz periyot oluşmasına neden olur. Ortodromik ve antidromik akımların motor aksonda çarpışması, tekrarlayan inhibisyon, iş boşalması (spindle unloading) gibi birçok olgu ve spinal refleks devreleri, miks sinir SP'lerine neden olurlar. Kutanöz afferentlerin, miks sinir SP'unun bitimine katkıda bulduklarına işaret eden Shahani, CSP'nin bitmesi ile miks sinir SP'nin bitiminin birebir ilişkili olduğunu iddia etmiştir. CSP yokluğu olan hastalardaki Miks sinir SP kısalması, miks sinir SP'lerinin son parçasını, kutanöz afferentlerin oluşturduğu fikrini desteklemektedir.

Tendon stimülasyonu ile oluşturulan inhibisyon: Kas tendonlarının düşük ve yüksek şiddette elektriksel stimülasyonu ile, önkol ekstansör kaslarında sessiz periyot oluştuğuna dair çok sayıda rapor mevcuttur . Tendon stimülasyonu ile elde edilen SP'lerdeki latens ve süreleri CSP'yle benzeşmektedir. Burada tendon stimülasyonunu sağlamak amacıyla perkutan iğneler kullanılmıştır, Bununla birlikte araştırmacılar, tendona bitişik cildin uyarılması ile bir SP oluşmadığını rapor etmişlerdir. Araştırmalar SP'ler ve CSP'ler arasındaki ilişkiyi aydınlatmak açısından daha detaylı bir araştırma gerekliliğini göstermektedirler.

CSPNİN HAREKETLERDEKİ ROLÜ

İstemli hareketler sırasında, çevre ile ilişki içerisinde olan hareketlerin ayarlanmasında duyuşal (taktil) feedback önemli bir rol oynar. Normal olarak, taktil ve proprioseptif afferentler, hareket esnasında cilt bölgeleri üzerine olan basıncı ve kaslardaki gerilme duyusunu içeren multisensoryel bir sinyal oluştururlar. Kutanöz refleşler, fizyolojik olmayan stimullardan meydana gelse dahi, kutanomotor kontrol başta olmak üzere sinir devrelerine iletiler sağrlarlar. Parmaklardaki düşük eşikli mekanoreseptörlerden gelen taktil afferentler, el kaslarını innerve eden motor nöronlar üzerine potent etkiler oluştururlar, ve obje manipulasyonu için düzgün motor kontrol sağrlarlar.

Sinir stimulasyonu ile oluşan düşük eşikli kutanömskuler refleşlerin eksitatör ve inhibitör komponentleri bir tek taktil afferentin oluşturduğu etkilerle yansıtılır. CSP oluşturmak için kullanılan yüksek şiddetli stimulasyon, aniden oluşan yaralayıcı bir olayda oluşan duyuşal uyarıya benzetilebilir. Ekstremitte hareket esnasında iken böyle güçlü bir uyarı meydana geldiği zaman, kutanöz sinyal, hareketi durdurmaya yetecek inhibisyon oluşturabilir.

Üst ekstremitede, el kaslarında inhibisyon oluşturan parmak stimulasyonu, ayrıca kol fleksörlerini eksite eder, CSP ve kol çekme refleşinin koopere olarak geliştđi bu olayla el gevşer ve kol geri çekilir. CSP'nin koruyucu rolü tahminen asıl olarak el içindir, bacadaki CSP ve geri çekme refleşlerinin benzer şekilde ayağı koruyup korumadığı bilinmiyor. Çene açma refleşinin bir komponenti olarak MIR'in önemli bir koruyucu rol oynadığı düşünölmekte; dişlerin, dişetin, yada yüzün ağrılı bir uyarısında çiğneme işine son vermektedir. CSP'nin koruyucu bir refleş olduğunu ortaya koyan bir çok makale mevcuttur. Alışılmış pozisyona belirgin olarak dirençlidir ve en güçlü kasılmalar esnasında dahi ortaya çıkar. Bu bulgularla CSP olası bir yaralanma olayında hazır olarak beklemekteyken, sıradan hareketlerin kontrolünde yararlı olduğu pek de söylenemez.

GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR İÇİN ALANLAR

Belirtildiği üzere, bir çok açıdan CSP henüz tam olarak anlaşılammıştır ve daha detaylı araştırma çalışmalarını hak etmektedir. Bu noktada CSP ile eş zamanlı olarak elde edilebilen paralel refleşlerin altı çizilmelidir. Normal olarak, yüksek şiddetteki kutanöz stimulasyon,

inhibisyon yanıtı ile sonuçlanır, ama bu altta yatan inhibitör ve eksitatör olayların arasındaki dengeyi yansıtır.

Santral ve periferel bozukluğu olan hastalardaki CSP ölçümlerindeki değişiklikler, altta yatan durumlardan dolayı değişkenlik gösteren etkileri yansıtabilir. CSP oluşmasının altında yatan devre/devreleri daha iyi açıklamak için, çeşitli hastalıkların CSP'yi neden değiştirdiği ve EMG süpresyonun latansı, süresi ve büyüklüğü gibi ölçümlerin çeşitli yönlerde değişme nedeni hakkında daha anlamlı hipotezler üretilmelidir.

III. AMAÇ

Boyun ve kol ağrıları % 10-20 nokta prevalansı ve % 30-50 yaşam boyu prevalansı olan, özellikle orta ve ileri yaşlarda daha sık karşılaşılan yaygın bir kas iskelet sistemi hastalığıdır(100). Bu hastaların incelemeleri neticesinde önemli bir kısmının şikayetlerinin servikal radikülopatiye bağlı olduğu ortaya çıkmaktadır.

Şu andaki mevcut uygulama eğer servikal diskopati nedeni ile nörolojik defisit belirlenmişse bu diskopatinin cerrahi olarak düzeltilmesi şeklindedir. Ancak boyun ve kol ağrısı olup da servikal diskopati tanısı alan hastaların çok küçük bir kısmı cerrahi yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bunun dışında kalan hasta grubunda fizyoterapi ve medikal ilaç yöntemleri uygulanmaktadır. Bu ikinci grup hastaların bir kısmının fizyoterapi ve medikal tedaviye rağmen şikayetleri geçmemekte uzun aylar hatta yıllar boyunca ağrıları devam etmekte, zaman içinde kullanılan medikal tedavilere bağlı yan etkilerle hastalar karşı karşıya kalmaktadırlar. Son zamanlarda servikal diskopati nedeniyle olan ağrıların bir kısmının nöropatik ağrı olabileceğine dair iddialar ortaya atılmıştır.

Ağrıyı farklı alt tiplere ayırmak mümkündür. Nöropatik ağrı ise bunlardan birisidir. Nöropatik ağrı iletim sisteminde santral ve periferik lezyonlarla ortaya çıkabilen total nüfusun % 1'inde görülen, genellikle analjeziklere yanıtızsız, kompleks bir disfonksiyon sendromudur. Nöropatik ağrı sinir sistemini tutan zona, polinöropati, stroke, multipl skleroz, gibi nedenlerle oluşabileceği gibi travmatik sinir hasarlarından da kaynaklanabilir.

Nöropatik ağrıda semptomlar sinir hasarı sonucu bu sinirin duyusunu aldığı alanda ortaya çıkar. Servikal kök basılarında da sinir hasarı söz konusudur ve bu basının olduğu dermatomda ağrı olması beklenen bir durumdur. Nöropatik ağrı tipindeki ağrılar standart analjeziklere cevap vermez ve sadece nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıt alınması söz konusu olabilir. İşte servikal diskopatilerdeki boyun ve kol ağrılarının bir kısmında standart tedaviye cevap alınmamasının nedeni bunların nöropatik ağrı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada boyun ve kol ağrısı olup da servikal radikülopati tanısı alan hastalarda bu ağrının nöropatik ağrı olup olmadığı klinik değerlendirme ve nöropatik ağrı skalaları yoluyla tespit edilmesi ve aynı zamanda ağrı yollarının (Aδ ve C lifler) fonksiyonunu ve bu

yolların Medulla Spinalis'teki organizasyonunu gösteren kutanöz sessiz periyodun (KSP) ölçülmesi amaçlanmıştır. Klinik değerlendirme ve testler neticesinde nöropatik ağrı tanısı alan hastalara nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalin 150-300 mg/gün dozunda başlanarak bu tedavi ile hastaların takibi yapılacaktır.

Sonuç olarak; bu çalışmamız boyun ve kol ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının tespiti, bunun teşhisinde KSP incelemesinin kullanılıp kullanılmayacağı ve servikal diskopatiye bağlı nöropatik ağrı tanısı alanlarda, diğer nöropatik ağrılarda etkinlik ve güvenliği gösterilen pregabalinin etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır..

IV.MATERYAL METOD

Ocak 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında 12 ay süreyle Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğine boyun ve kol ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalar değerlendirilmeye alındı. Detaylı olarak hikayeleri alınan hastaların, genel fizik muayenesi, nörolojik muayenesi ve ağrı sorgulaması yapıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim, meslek durumu gibi demografik özellikleri kaydedildi. Değerlendirilen hastalar içinde servikal diskopati ön tanısı konularına servikal MRG ve elektromiyografi tetkikleri yapıldı.

Tüm elektrofizyolojik çalışmalar hastalar rahat edebileceği oturur pozisyonda, yarı karanlık ve sessiz odada 24-25 derece sıcaklıkta 'Nihon Kohden Meb 2200' cihazıyla aynı doktor tarafından yapıldı. Hastalar bilgilendirildikten sonra tetkike başlandı.

Elektromiyografi tetkiki ile her iki üst ekstremitede bilateral median ve ulnar sinir motor ve duyu ileti çalışmalarını içeren periferik sinir ileti ve yanıtları ile birlikte ilgili kasların iğne elektromiyografisi yapıldı.

Hastalara ayrıca bu rutin EMG işlemlerinin dışında kutanöz sessiz periyod (KSP) adlı tetkik yapıldı.

Kutanöz sessiz periyod çalışması için gönüllünün kolu dirsek fleksiyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Toprak elektrod ön kola bağlanırken kayıt elektrodu triceps brachii kasına yerleştirildi. Ağrılı uyarın verilmesi için kullanılan yüzük elektrod 3. parmağa yerleştirildi. Hastanın triceps kasını kasma istenerek optimal kasılma sırasında yüzük elektrottan uyarı verildi. Bu arada ekranda gördüğümüz motor ünit potansiyellerin geçici olarak durakladığı ve sessiz bir evre elde edilmeye çalışıldı. Devam eden motor ünit potansiyel (MUP)'lerin kısa süreli olmaması bize kutanöz sessiz periyodu göstermektedir. Bu sessiz periyodun latansı ve süresi kaydedildi.

Kutanöz sessiz periyod ağrı yollarını (A δ ve C lifler), bu ağrı yollarının fonksiyonunu ve Medulla Spinalisteki organizasyonunu gösteren ve elektromiyografi ile gösterilebilen bir yöntemdir. Elektromiyografi cihazı ile kutanöz sessiz periyod çalışması yapılmasının bilinen

bir yan etkisi yoktur. Yaklaşık 10 dakika devam eden bu işlemde hastanın hissetmesinin üzerinde elektriksel uyaran verilmesiyle beraber hasta çok hafif şiddette ağrı hissedebilir. Değerlendirmeye alınan tüm hastalara kutanöz sessiz periyod testi yapıldı.

Kutanöz sessiz periyod bakılması yanında tüm hastalara ağrısının karakteristiğini belirlemek amacıyla LANNS ağrı ölçeği (Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs) uygulandı. LANNS ağrı ölçeği nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır ve Türkiye geçerliliği de yapılmış bir testtir Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara injektör iğnesiyle uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik test içeren dakikalar içinde tamamlanabilecek bir değerlendirme testi olup toplam 24 puanlık bu testte 12 ve üzeri puanlar, nöropatik ağrı mekanizmalarının ağırlıklı rol oynadığına işaret eder.

Mevcut şikayetleri servikal bölgede kök basısına bağlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı;

1. Servikal bölge için cerrahi endikasyonu olan hastalar,
2. Mevcut kliniği servikal bölgedeki kök basısı dışında başka hastalıklarla açıklanabilen hastalar (fibromiyalji hastaları gibi)
3. Polinöropati
4. Tuzak nöropatiler

Yapılan testlerle 3 farklı grup oluşturuldu.

Grup I: Boyun ve kol ağrısı şikayeti bulunan, EMG ve servikal MRG incelemede servikal radikülopati gösterilen hastalar içinde ağrı karakteristiği olarak nöropatik ağrı tespit edilmeyen hasta grubu (nosiseptif ağrı grubu)

Grup II: Boyun ve kol ağrısı şikayeti bulunan, EMG ve servikal MRG incelemede servikal radikülopati gösterilen hastalar içinde ağrı karakteristiği olarak nöropatik ağrı tespit edilen hasta grubu (Nöropatik ağrı grubu)

Grup III : Grup II ile benzer yaş ve cinsiyetteki kol ve boyun ağrısı şikayeti olmayan sağlıklı grup

Tüm hastalara çalışma koşulları anlatıldı, olurları alındı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastaların çalışma boyunca nöropatik ağrıyı etkileyebilecek ilaç kullanmaması veya nöropatik ağrı üzerine etkisi olabilecek ilaçların (örn: trisiklik antidepresan ilaçlar) dozunu değiştirmemesi sağlandı.

LANSS (-) ve klinik olarak nöropatik ağrı düşünmediğimiz hastalarda (**Grup I**) önerilen standart tedavilere devam edildi.

LANSS (+) ve klinik olarak nöropatik ağrı düşündüğümüz hastalara (**Grup II**) VAS testi yapıldı. VAS (visüel analog skala) ağrı skorları subjektif ağrı şiddetini değerlendirmeye yarayan güvenilir ve değerli bir yöntemdir. Bu gruptaki hastalara nöropatik ağrı da kullanılan bir ajan olan pregabalin (Lyrica® 75, 150 mg Pfizer) 150 mg/gün başlanarak 1 hafta sonra gerekirse 300 mg/gün tedavisine geçildi. Klinik açıdan anlamlı ya da stabil olmayan bir tıbbi ya da psikiyatrik durumun bulunduğu hastalar, son haliyle malignite varlığı saptanan hastalar ya da çalışma sırasında bir ameliyata gereksinimi olabileceği düşünülen hastalar, <60 mL/dakikalık kreatinin klirensi ya da anormal hematolojik değerler saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan benzodiazepinler, iskelet-kas gevşeticileri, opioidler, karbamazepin fenitoin valproik asit gibi anti epileptik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve SNRI grubu ilaçlar gibi SSRI dışı antidepresanlar ilaçların çalışma sırasında kullanımı yasaklandı.

Bu tedaviye başlamadan önce hastalar pregabalin tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilecek baş dönmesi, uyku hali, dengesizlik, dikkat kaybı, ağız kuruluğu, iştah değişiklikleri gibi yan etkiler anlatıldı. Pregabalin tedavisi başlanan ve aralıklı olarak kontrole çağırılan hastalara 3. ayın sonunda VAS, LANSS, ve kutanöz sessiz periyod testleri tekrarlanarak uygulanan tedavinin VAS skorlarına, LANSS skorlarına, ağrı yollarına ve yaşam kalitesine etkisi değerlendirildi.

Kol ve boyun ağrısı olmayan sağlıklı gönüllü benzer yaş grubundaki kişilerde (**Grup III**) yaş, eğitim gibi bazı demografik bulgular kaydedilerek sadece kutanöz sessiz periyod yapıp bırakıldı.

Çalışmada kullanılan kontrol grubu hasta grubu ile aynı yaş aralığında bulunan, hiçbir nörolojik yakınma tariflemeyen, nörolojik muayeneleri normal olan ve özgeçmişlerinde nöropati açısından risk taşımayan (diyabet, alkolizm, nörotoksik ilaç kullanımı gibi)

laboratuvarımız kontrolleri kullanılarak oluşturuldu. Bu hastaların hepsinden daha önceden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştı.

Ölçme, değerlendirme, istatistiksel analiz yöntemleri:

Araştırmaya katılan katılımcıların demografik özelliklerini oluşturan yaş, cinsiyet, nörolojik bulgu türü gibi özelliklerin belirlenmesinde Oneway ve tamamlayıcı ANOVA testleri kullanılmış olup, motor ve duysal sinir latans, amplitüt ve hız değerlerinin tayininde de aynı yöntemlere başvurulmuştur. Demografik özelliklerin tespitinde ayrıca frekans testide yapılmış olup, verilerin sıklık derecesi verilmiştir. LANNS, VAS, CSP latans ve CSP süre değişkenlerinin standart sapma ve ortalamaları için T-testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığını belirten p değerlerini elde etmek için yine Oneway ve ANOVA testlerine başvurulmuştur.

İstatistikî işlemler sırasında SPSS.15 for windows programı kullanılmıştır.

V. BULGULAR

1. Demografik Özellikler

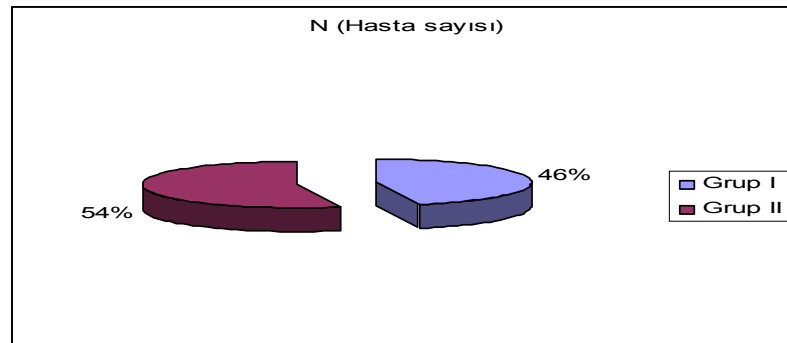
Çalışmada Ocak 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran 120 kişiden elde edilen veriler kullanılmıştır. 20 si erkek, 100 ü kadın olmak üzere toplam 120 kişiden oluşan örneklem grubu; Grup I (Nosiseptif ağırlı hasta grubu), Grup II (Nöropatik ağırlı hasta grubu) ve “kontrol” olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu boyun ve kol ağrısı yakınması olmayan hastalardan oluşmaktadır. Bu gruplardaki birim sayısı cinsiyet göz önünde bulundurularak incelendiğinde Tablo 6’de yer alan verilere ulaşılmıştır.

Grup I ve Grup II de incelenen toplam 81 hastanın yüzde değerleri incelendiğinde aşağıdaki tablo 5’te yer alan verilere ulaşılmıştır.

Tablo 5. Grup I ve Grup II için Toplam Grup İçerisindeki Yüzde Dağılımı

Grup	N (Hasta Sayısı)	%
Grup I (Nosiseptif ağırlı hasta grubu)	37	45,68
Grup II (Nöropatik ağırlı hasta grubu)	44	54,32
TOPLAM	81	100

Tablo 5 incelendiğinde Grup I deki hastalar Grup I ve Grup II deki hastaların toplam sayılarının %45,68’ini oluştururken, Grup II toplamın %54,32’sini oluşturmaktadır. Servikal radikülopati tanısı almış olan hastaların % 54’ünde nöropatik ağrı saptanmıştır.



Grafik.1. Nöropatik ve Nosiseptif Ağrı Gruplarının Toplam Grup İçerisindeki Yüzde Dağılımı

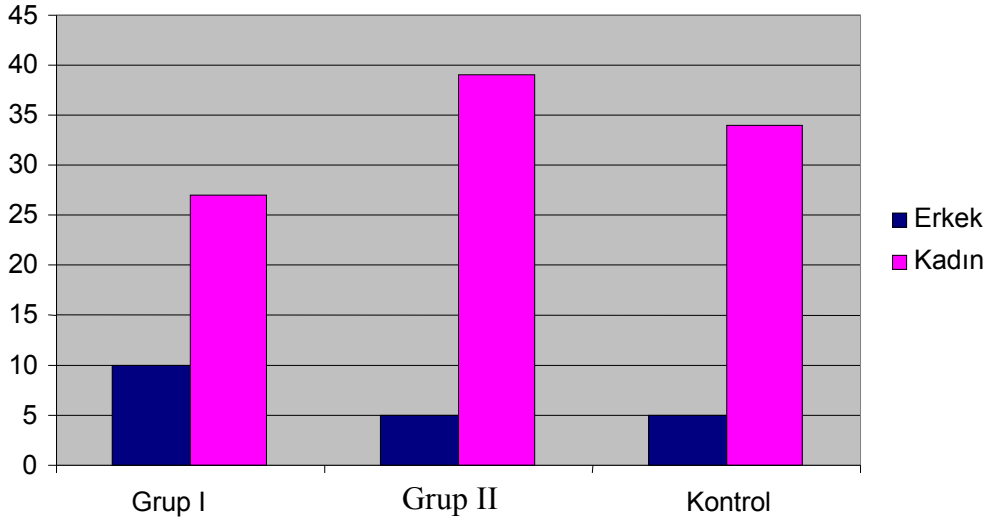
1.1. Cinsiyet

Tablo 6. İncelenen Hastaların Cinsiyete Göre Gruplara Dağılımı

Grup	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Grup I	10	27	37
Grup II	5	39	44
Kontrol	5	34	39
Toplam	20	100	120

Yukarıdaki tablo incelendiğinde katılımcılardan Grup I 10'u erkek ve 27'si kadın toplam 37 kişiyi; Grup II 5'i erkek ve 39'u kadın olmak üzere toplam 44 kişiyi ve kontrol grubu ise 5'i erkek 34'ü kadın olmak üzere toplam 39 kişiyi kapsamaktadır. Aşağıdaki grafikte, araştırmaya katılan katılımcıların cinsiyete göre dağılımı verilmektedir. Yine grafikte de, her üç grupta da kadınların çokluğu dikkati çekmektedir.

Grafik 2. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı



1.2. Eğitim Düzeyi

Araştırmaya katılan hastaların eğitim düzeylerine göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir. Tablo incelendiğinde katılımcıların 71'i ilkokul, 15'i ortaokul, 18'i lise ve 11'i üniversite mezunudur. Araştırmaya katılan 5 kişi ise herhangi bir eğitim almamıştır.

Tablo 7. İncelenen Hastaların Eğitim Düzeylerine Göre Gruplara Dağılımı

GRUP	EĞİTİM DÜZEYLERİ					Toplam
	Eğitimsiz	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Grup I	1	26	3	3	4	37
Grup II	4	25	6	5	4	44
Kontrol	0	20	6	10	3	39
Toplam	5	71	15	18	11	120

Eğitim düzeyi ile ilgili elde edilen veriler incelendiğinde, katılımcıların büyük bir çoğunluğunun ilkokul mezunu olması (71 kişi) ve genel olarak eğitim seviyesinin düşük olduğu görülmektedir.

1.3. Özgeçmiş

Tablo 8’te araştırmaya katılan hastaların özgeçmiş özellikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde grup I deki katılımcılardan 28’inin özgeçmişinde özellik saptanamamışken Grup II de bu sayı 25 kişidir. Diabetes Mellitus öyküsü Grup I de 2 hastada saptanmışken Grup II de diabetes mellitus 5 kişide tespit edilmiştir. Ancak bu diabetikli hastalarda polinöropati bulguları yok idi.

Tablo 8. Özgeçmişin Gruplara Göre Dağılımı

Grup	Özgeçmiş			Toplam
	Normal	D.M.	Diğer (HT Dahil)	
Grup I	28	2	7	37
Grup II	25	5	14	44
Toplam	53	7	21	81

1.4. Nörolojik Muayene Sonuçları

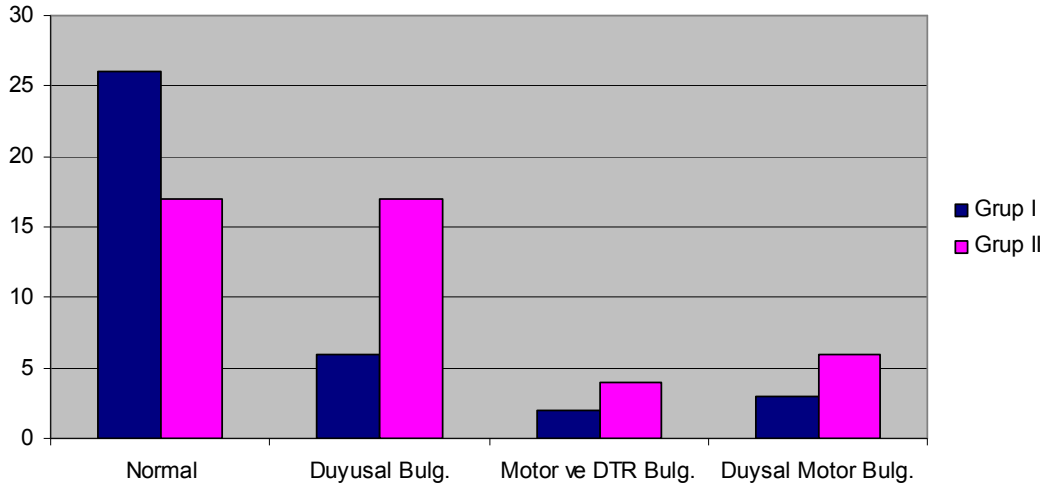
Araştırmaya katılan katılımcıların nörolojik muayene sonuçlarına göre gruplandırılması Tablo 9’te verilmiştir. Tablo incelendiğinde Normal nörolojik muayene bulguları Grup I e göre (26 kişi) Grup II de daha azdır (17 kişi). Öte yandan duysal bulgular Grup I (nosiseptif ağırlı hasta grubunda) 6 hastada saptanmış iken Grup II’de (nöropatik ağırlı hasta grubunda) 17 hastada tespit edilmiştir.

Tablo 9. Nörolojik Muayenenin Gruplara Göre Dağılımı

Grup	Nörolojik Muayene				Toplam
	Normal	Duyusal Bulg.	Motor ve DTR Bulg.	Duysal Motor Bulg.	
Grup I	26	6	2	3	37
Grup II	17	17	4	6	44
Toplam	43	23	6	9	81

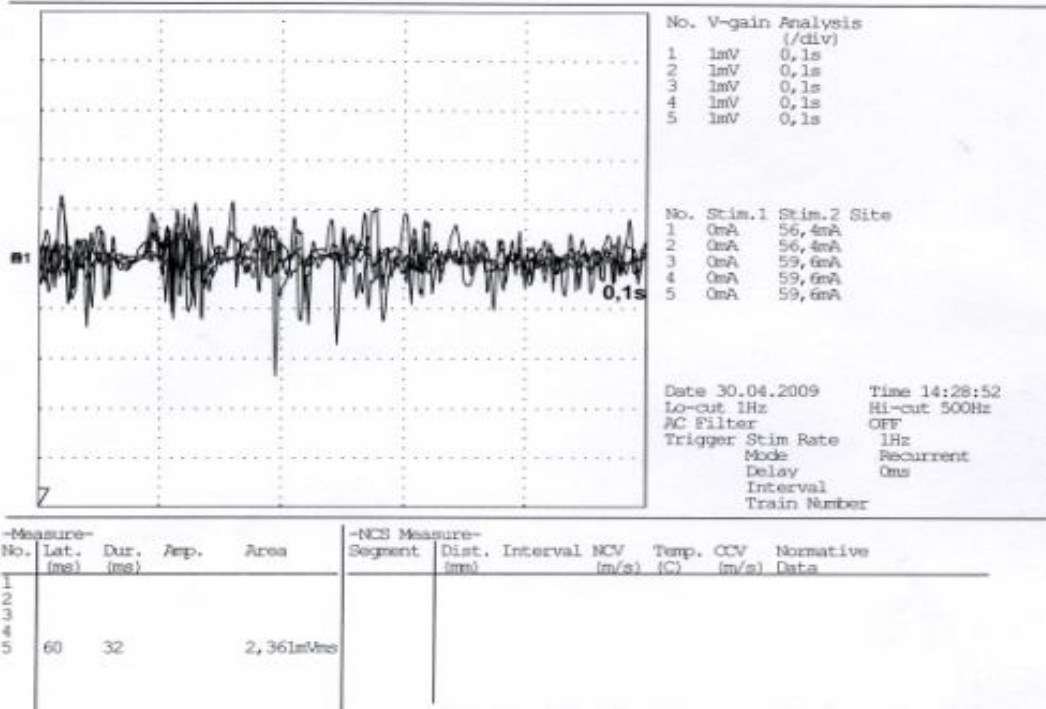
Aşağıdaki grafikte, Grup I ve Grup II'deki hastaların nörolojik muayene bulgularına göre dağılımı verilmektedir.

Grafik.3. Katılımcıların Nörolojik Muayene Dağılımları

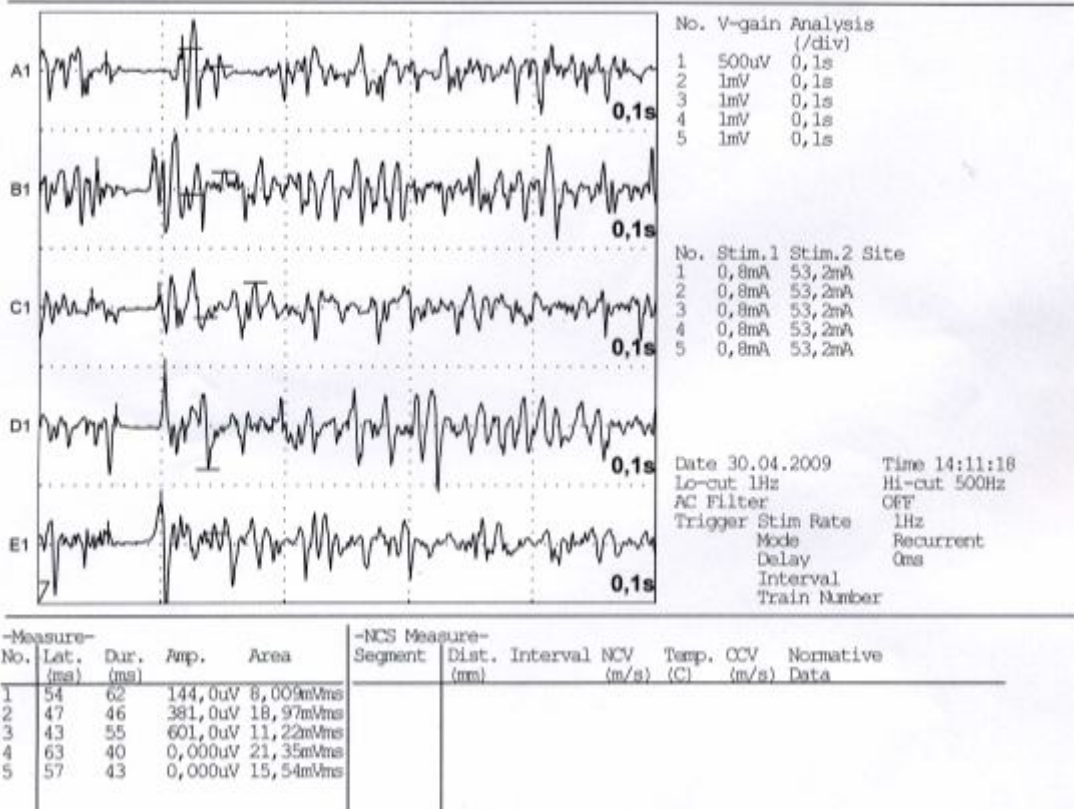


1.5. Genel Demografik ve Klinik Bulgular

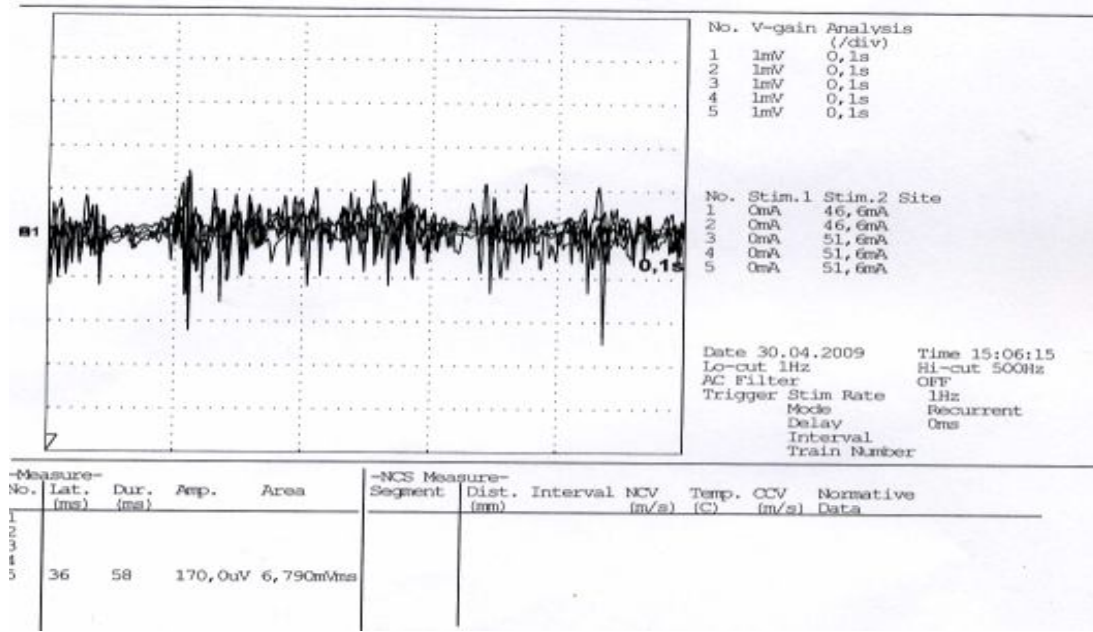
Aşağıdaki tabloda, araştırmaya katılan hastaların cinsiyet, yaş, şikayet süresi, VAS, LANNS, CSP latansı ve CSP süresi değerleri verilmiştir. Her üç grup için de verilen ortalama değerlerin arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığı 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak verilmiştir. Demografik verilerde gruplar arası farklılık üç grup için alınmış olup, p değerinin 0.05 değerinden küçük olması durumunda her üç grup arasında farklılık vardır ve farkların ortaya konulması için ortalama değerler referanstır. Nöropatik ağrı, grubu, nosiseptif ağrı grubu ve kontrol grubundaki hastalardan elde edilen kutanöz sessiz periyod örnekleri aşağıda görülmektedir.



Şekil 8:Nöropatik ağrı grubundaki bir hastanın KSP örneği



Şekil 9:Nosiseptif ağrı grubundaki bir hastanın KSP örneği



Şekil 10: Kontrol grubundaki bir hastanın KSP örneği

Tablo.10. Grup I, Grup II ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Klinik ve Demografik Bulgular

	Grup I (Ort.+Std.Sapma)	Grup II (Ort.+Std.Sapma)	Kontrol (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
Hasta Sayısı (E/K)	10/27	5/39	5/34	0.102
Yaş (yıl)	48.54 ±9.83	45.72±10.56	44.76±11.40	0,279
Şikayet Süresi (ay)	46,95±70,27	38,07±47,66		0,502
VAS	7,40±1,21	8,25±0,84		0,000
LANNS	5,21±3,38	15,47±2,77		0,000
CSP Latansı	71,19±21,06	65,66±15,39	55,08±6,39	0,000
CSP Süresi	44,43±12,14	42,82±9,74	51,61±10,32	0,001

Tablo verileri incelendiğinde, her üç grup arasında VAS, LANNS, CSP latansı ve CSP sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0.05$). Şikayet süresine göre Grup I ve Grup II arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bunun yanında her üç grupta yaş ve cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

VAS, LANNS, CSP latansı ve CSP süresinde gözlemlenen farklılık ise devam eden bölümde incelenmiştir.

2. EMG’de Periferik Sinir İleti ve Yanıtları İle İlgili Elde Edilen Ölçüm Değerlerinin Grup I ve Grup II Arasında Karşılaştırılması

Tablo 11. Periferik Sinir İleti ve Yanıtları İle İlgili Elde Edilen Ölçüm Değerlerinin Grup I ve Grup II Arasında Karşılaştırılması

Parametreler	Grup I (Ortalama ± Std.S)	Grup II (Ortalama ± Std.S)	p (Anl.)
mmedlat1	3,41 ± 0,48	3,31 ± 0,50	0,398
dmedlat1	2,66 ± 0,39	2,51 ± 0,46	0,132
mmedamp1	12,89 ± 4,35	12,52 ± 3,80	0,694
dmedamp1	36,02 ± 15,98	38,83 ± 17,49	0,468
mmedncv1	56,76 ± 4,84	57,15 ± 4,70	0,721
mmedlat2	3,59 ± 0,75	3,36 ± 0,58	0,136
dmedlat2	2,73 ± 0,53	2,50 ± 0,46	0,047
mmedamp2	12,37 ± 5,32	11,73 ± 4,33	0,569
dmedamp2	30,61 ± 16,10	40,26 ± 19,87	0,024
mmedncv2	57,61 ± 4,74	57,35 ± 5,61	0,824
mulnlat1	2,30 ± 0,32	2,27 ± 0,34	0,634
dulnlat1	2,18 ± 0,44	1,98 ± 0,26	0,016
mulnamp1	11,83 ± 2,76	11,29 ± 3,16	0,433
dulnamp1	35,10 ± 14,29	39,80 ± 20,51	0,256
mulnncv1	59,88 ± 6,66	63,60 ± 8,72	0,042
mulnlat2	2,31 ± 0,40	2,27 ± 0,30	0,675
dulnlat2	2,11 ± 0,35	1,98 ± 0,33	0,093
mulnamp2	12,02 ± 3,30	11,33 ± 3,80	0,408
dulnamp2	35,81 ± 16,87	39,04 ± 20,29	0,458
mulnncv2	61,26 ± 8,49	64,23 ± 6,43	0,087

mmedlat1:Şikayet olan kolda median sinir motor latans süresi dmedlat1:Şikayet olan kolda median sinir duysal latans süresi mmedamp1: Şikayet olan kolda median sinir motor amplitüdü dmedamp1: Şikayet olan kolda median sinir duysal amplitüdü mmedncv1: Şikayet olan kolda median sinir motor ileti hızı mmedlat2: Şikayet olmayan kolda median sinir motor latans süresi dmedlat2: Şikayet olmayan kolda median sinir duysal latans süresi mmedamp2: Şikayet olmayan kolda median sinir motor amplitüdü dmedamp2: Şikayet olmayan kolda median sinir duysal amplitüdü mmedncv2: Şikayet olmayan kolda median sinir motor ileti hızı mulnlat1: Şikayet olan kolda ulnar sinir motor latans süresi dulnlat1: Şikayet olan kolda ulnar sinir duysal latans süresi mulnamp1:Şikayet olan kolda ulnar sinir motor amplitüdü dulnamp1:Şikayet olan kolda ulnar sinir duysal amplitüdü mulnncv1: Şikayet olan kolda ulnar sinir motor ileti hızı mulnlat2: Şikayet olmayan kolda ulnar sinir motor latans süresi dulnlat2:Şikayet olmayan kolda ulnar sinir duysal latans süresi mulnamp2: Şikayet olmayan kolda ulnar sinir motor amplitüdü dulnamp2:Şikayet olan kolda ulnar sinir duysal amplitüdü mulnncv2:Şikayet olmayan kolda ulnar sinir motor ileti hızı

Tablo 11’da araştırmaya katılan katılımcıların, yapılan EMG sonucu elde edilen median ve ulnar, sinir periferik sinir ileti yanıtları gruplar arasında karşılaştırılarak kaydedilmiştir. Araştırmada elde edilen bu veriler ile ilgili olarak nosiseptif ağrı (Grup I) ve nöropatik ağrı (Grup II) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığının test edilmesi amacı ile T-testi yapılmış olup, 0.05 anlamlılık düzeyinde incelenmiştir.

Tablo 11’da yer alan sonuçlar incelendiğinde dmedlat2, dmedamp2, dulnlat1, mulnncv1 parametreleri için hesaplanan p anlamlılık değerleri $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinden küçük olduğu için, bu parametrelere ilişkin ölçüm değerleri Grup I ve Grup II gruplarına göre anlamlı biçimde farklılık göstermektedir

Tablo 11’da görüldüğu üzere; şikayet olmayan kolda median sinir duysal latans süresine ait ölçüm değerleri incelendiğinde nosiseptif ağrı grubunun ortalama değeri 2,728; nöropatik ağrı grubunun ortalama değeri 2,499’dan anlamlı derecede uzun bulunmuştur. (p=0,047)

şikayet olmayan kolda median sinir duysal amplitüd parametresi için ise nosiseptif ağrı grubunun ortalaması 30,608; nöropatik ağrı grubunun ortalaması 40,2622’dan anlamlı derecede düşük çıkmıştır. (p=0,024)

Aynı şekilde şikayet olan kolda ulnar sinir duysal latans süresi için nosiseptif ağrı grubunun ortalama değeri 2,1766; nöropatik ağrı grubunun ortalama değeri 1,9781’dan önemli derecede uzun bulunurken(p=0,016);

şikayet olan kolda ulnar sinir motor ileti hızı için 59,8829 ortalamaya sahip nosiseptif ağrı grubunun ölçüm değerleri; 63,6024 ortalamaya sahip nöropatik ağrı grubu ölçüm değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,042)

Tabloda yer alan diğer parametreler için ise ölçüm değerleri nosiseptif ve nöropatik ağrı gruplarında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

3. CSP Latans ve Sürelerinin Karşılaştırılması

Grup I (nosiseptif ağrı) ve Grup II (noropatik ağrı) gruplarında yer alan hastaların CSP latansı ve CSP süreleri arasında anlamlı bir farklılık olup-olmadığını belirlemek amacıyla T-testi yapılarak Tablo 12’de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 12. Grup I (nosiseptif ağrı) ve Grup II (noropatik ağrı) Arasında CSP Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nosiseptif Ağrı (Ort.+Std.Sapma)	Nöropatik ağrı (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
CSP Latansı (ms)	63,24±8,36	63,57±7,46	0,979
CSP Süresi (ms)	43,89±11,64	42,82±9,74	0,894

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, CSP latans değerlerinin her iki grup için karşılaştırılmasından elde edilen 0,979 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden büyük olduğundan, her iki grup arasında CSP latans değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktur. Benzer şekilde CSP süreleri için elde edilen 0,894 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden büyük olduğundan, her iki grup arasında CSP süresi değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktur. Dolayısı ile Grup I ve Grup II grupları arasında CSP latans ve CSP süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Grup I (nosiseptif ağrı) ve Kontrol grubunda yer alan hastaların CSP latansı ve CSP süreleri arasında anlamlı bir farklılık olup-olmadığını belirlemek amacıyla T-testi yapılarak Tablo 13’de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo.13. Nosiseptif Ağrı ve Kontrol Grubu Arasında CSP Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nosiseptif ağrı (Ort.+Std.Sapma)	Kontrol (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
CSP Latansı (ms)	63,24±8,36	55,08±6,39	0,000
CSP Süresi (ms)	43,89±11,64	50,23±10,65	0,029

Tablodaki değerlere bakıldığında, CSP latans değerlerinin her iki grup için karşılaştırılmasından elde edilen 0,000 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında CSP latans değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Benzer

şekilde CSP süreleri için elde edilen 0,029 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında CSP süresi değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Dolayısı ile Grup I ve kontrol grupları arasında CSP latans ve CSP süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

Grup II ve Kontrol gruplarında yer alan hastaların CSP latansı ve CSP süreleri arasında anlamlı bir farklılık olup-olmadığını belirlemek amacıyla T-testi yapılarak Tablo 14’de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo.14. Nöropatik ağrı ve Kontrol Grubu Arasında CSP Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nöropatik ağrı (Ort.+Std.Sapma)	Kontrol (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
CSP Latansı (ms)	63,57±7,46	55,08±6,39	0,000
CSP Süresi (ms)	42,82±9,74	50,23±10,65	0,006

Tablodaki değerlere bakıldığında, CSP latans değerlerinin her iki grup için karşılaştırılmasından elde edilen 0,000 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında CSP latans değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Benzer şekilde CSP süreleri için elde edilen 0,006 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında CSP süresi değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Dolayısı ile Grup II ve kontrol grupları arasında CSP latans ve süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

4. LANNS ve VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup I ve Grup II gruplarında yer alan hastaların VAS ve LANNS değerlerine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık olup-olmadığını belirlemek amacıyla T-testi yapılarak Tablo 15’de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo.15. Grup I (nosiseptif ağrı) ve Grup II (nöropatik ağrı) Arasında VAS ve LANNS Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nosiseptif ağrı (Ort.+Std.Sapma)	Nöropatik ağrı (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
VAS	7,40±1,21	8,25±0,84	0,000
LANNS	5,22±3,38	15,48±2,77	0,000

Tablodaki değerlere bakıldığında, VAS değerlerinin her iki grup için karşılaştırılmasından elde edilen 0,000 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında VAS değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Benzer şekilde LANNS değerleri için elde edilen 0,000 p anlamlılık değeri 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olduğundan, her iki grup arasında LANNS değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Dolayısı ile Grup I ve Grup II grupları arasında VAS ve LANNS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Grup II (nöropatik ağrı) grubunda yer alan hastaların CSP latansı, CSP süresi, VAS ve LANNS değerlerine göre tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık olup-olmadığını belirlemek amacıyla T-testi yapılarak Tablo 16'de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo.16. Tedavi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Klinik Bulgular

	Tedavi Öncesi (Ort.+Std.Sapma)	Tedavi Sonrası (Ort.+Std.Sapma)	p değerleri (0.05 düzeyi)
CSP Latansı	63,24±8,36	58,29±6,48	0,000
CSP Süresi	42,81±9,74	50,91±10,22	0,004
VAS	15,48±2,77	10,24±4,65	0,04
LANNS	8,25±0,84	5,15±2,35	0,07

Sadece Grup II (nöropatik ağrı) grubuna ait olan ve pregabalin kullanımı öncesi ve sonrası değerlerin verildiği bu tabloda, tedavi öncesi CSP latans değeri ile tedavi sonrası değer arasında 0,000 p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olması nedeni ile anlamlı bir farklılık vardır. Tedavi öncesi 63,24 olan ortalama değerin 58,29 a düşmesi bu farklılığın tedavi sonrası düşüş şeklinde olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde tedavi öncesi CSP süre

değeri ile tedavi sonrası değer arasında 0,004 p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olması nedeni ile tedavi öncesi ve sonrasında CSP sürelerinde anlamlı bir farklılık vardır. Tedavi öncesi 43,89 olan ortalama değer tedavi sonrası 50,91'e yükseldiği görülmektedir.

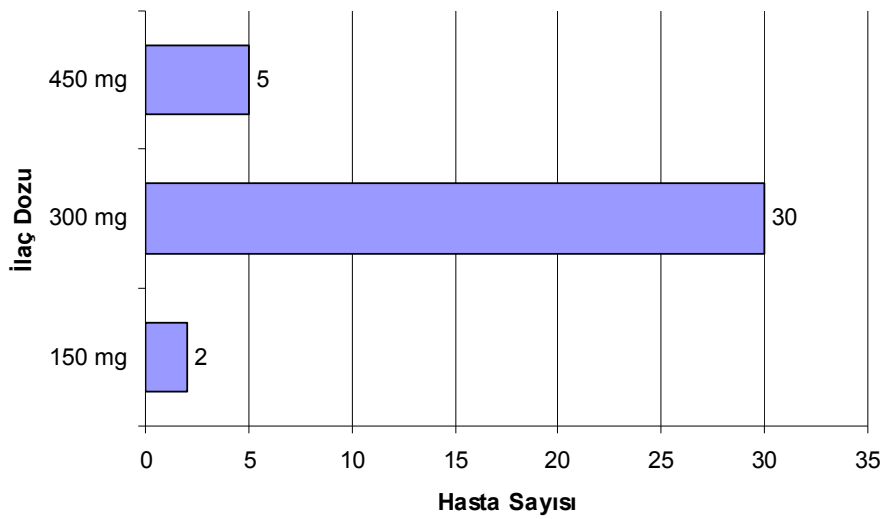
Tedavi öncesi VAS değeri ile tedavi sonrası değer arasında 0,004 p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olması nedeni ile tedavi öncesi ve sonrasında VAS değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Tedavi öncesi 15,48 olan ortalama değer 10,24'e düşmesi bu farklılığın tedavi sonrası azalma şeklinde olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi LANNS değeri ile tedavi sonrası değer arasında 0,007 p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olması nedeni ile tedavi öncesi ve sonrasında LANNS değerlerinde anlamlı bir farklılık vardır. Tedavi öncesi 8,25 olan ortalama değer 5,15'e düşmesi bu farklılığın tedavi sonrası azalma şeklinde olduğunu göstermektedir.

5.1 Grup II (Nöropatik ağrı) Grubuna Dahil Olan Hastalar İçin Elde Edilen Bulgular

Grup II dâhil olan 37 hastadan elde edilen verilere bağlı olarak, bu gruptaki hastaların pregabalin ilacını ortalama kullanım süresi 79,35 gün olarak hesaplanmıştır.

Bu grupta yer alan ve pregabalin ilacını kullananların günlük ilaç kullanma dozuna ilişkin Grafik izleyen kesimde verilmektedir.



Grafik. 4. İlaç Kullanım Dozuna Göre Hasta Sayıları

Bu grafiğe göre 30 hasta 300 mg/gün pregabalin kullanmışken 5 hasta 450 mg/gün, 2 hasta da 150 mg/gün pregabalin kullanmıştır.

Pregabalin kullanan nöropatik ağrı grubundaki hastaların ilaç yararlılığı sorgulandığında tablo 17’de yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

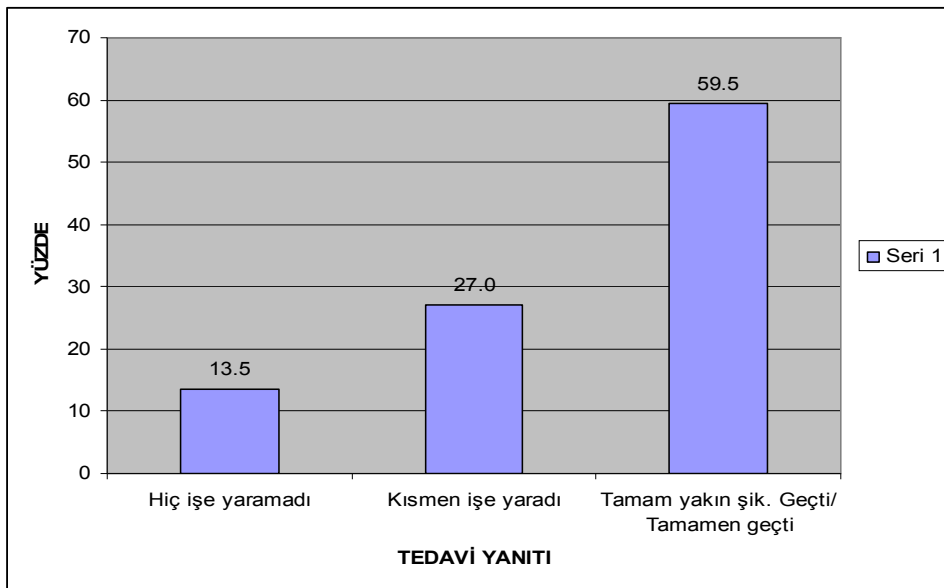
Tablo.17. İlaç Yararlılığının Yüzde Dağılımı

	N	Yüzde
Hiç işe yaramadı	5	13.5
Kısmen işe yaradı	10	27.0
Tama yakın şik. Geçti/ Tamamen geçti	22	59.5
TOPLAM	37	100.0

P=0.02

Tabloya göre pregabalin kullanımı sonrası hastalardan 5 kişi (%13,5) ilaç hiç işe yaramadı cevabını verirken; 10 kişi (%27,0) ilacın kısmen işe yaradığını belirttiler.; 22 kişi ise ilaç kullanımı ile şikayetlerinin tama yakın veya tamamen geçtiğini belirttiler. İlaç yararlılığı ile ilgili olarak elde edilen 0.02 p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyinden küçük olması nedeni ile pregabalin adlı ilaç etkin bir ilaçtır şeklinde yorumlanabilir.

Grup II’ye dâhil olan hastalardan pregabalin ilacını kullananların ilacın yararlılığına ilişkin soruya verdikleri cevaplarla ilgili grafik aşağıda verilmektedir.



Grafik. 5. İlacın Yararlılığına İlişkin Görüşler

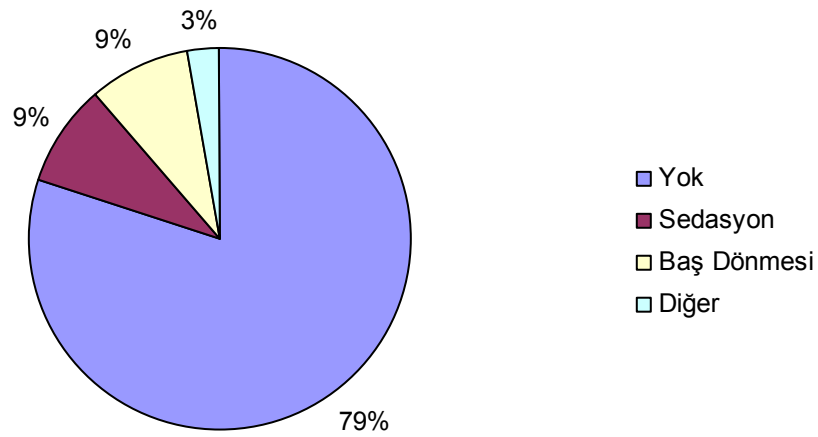
İlaç yan etkilerine hastaların verdikleri cevaplara göre dağılım değerlerinden tablo 18 teki sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo.18. İlaç Yan Etkilerinin Yüzde Dağılımı

	N	Yüzde (Geçerli)
Yok	28	80
Sedasyon	3	8,6
Baş dönmesi	3	8,6
Diğer	1	2,9
TOPLAM	35	100

Tablo 18 incelendiğinde pregabalin kullanımı sonrasında hastalardan 28 kişide (%80) herhangi bir yan etki gözlemlenmez iken; 3 hastada (%8,6) sedasyon ve yine 3 hastada (%8,6) baş dönmesi gözlemlenmiştir. Hastalardan bir tanesi (%2,9) ise bu iki yan etkinin dışında bir yan etki görüldüğünü belirtmiştir.

Aşağıdaki grafikte, pregabalin kullanan hastalarda, ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler ile ilgili görüşler gösterilmiştir.



Grafik. 6. İlacın Yan Etkilerine İlişkin Görüşler (değerler yuvarlatılmıştır)

VI. TARTIŞMA

“Nöropatik” ağrı, nosiseptör adı verilen sinir terminallerindeki ağrı reseptörlerinin uyarımı olmaksızın, doğrudan doğruya çevresel veya santral sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan ağrıdır (68).

Sık görülen bir durum olan nöropatik ağrının gerçek prevalansı epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Sıklığı yaklaşık % 0.6-1.5 arasında tahmin edilmektedir ve yaşlı popülasyonda sıklığı artış göstermektedir(69). Bizim çalışmamızda nöropatik ağrı kriterlerini karşılayan hasta grubunun yaş ortalaması 45.73 idi.. Araştırmamızda elde edilen cinsiyet verileri incelendiğinde her üç grupta ve toplamda da kadın hastaların çoğunlukta olması, ağrı sıklığının kadınlarda erkeklere oranla %10 fazla bulunuyor olması ile uyumlu bulunmuştur (70).

Diabetik polinöropati, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, postherpetik nöralji, tuzak nöropati gibi nedenler nöropatik ağrıya neden olabilen klasik hastalıklardandır (71).

Nöropatik ağrıya neden olduğu bilinen klasik hastalıkların dışında kalan diğer nadir durumlar da dahil edildiğinde nöropatik ağrı sıklığının daha da arttığı görülmektedir. Nöropatik ağrı, travmatik sinir yaralanmalarının % 5 kadarında, inmeli hastaların % 8’inde, multipl sklerozluların % 28’inde ve sirengomiyelili hastaların % 75’inde bildirilmiştir(72). Servikal disk hernisi tespit edilen hasta grubunda nöropatik ağrı araştırması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda servikal radikülopati tanısı alan hastaların % 54’ünde beraberinde nöropatik ağrı saptandı. Biz bunun servikal bölgede sinir köklerine olan herni nedeniyle kronik bası sonucu oluştuğunu düşünüyoruz. Literatürde kronik sinir hasarı ile nöropatik ağrı ilişkisini gösteren çok çalışma olmakla birlikte, servikal radikülopatilerle nöropatik ağrı ilişkisini gösteren bir makaleyi bulamadık.

Nöropatik ağrı farklı semptomlarla kendini gösterebilir. Özellikle ince liflerin tutulmasıyla yüzeysel ağrı ve yanma, erken dönemde hiperestezi ve hiperaljezi gibi duysal bulgular gözlenebilir(72). Bu çalışmada Servikal radikülopati tespit edilen ve ağrı karakteristiği nöropatik ağrı ile uyumlu bulunan hasta grubunda nosiseptif ağrı ile uyumlu olan hasta grubuna göre duysal bulgular daha sık tespit edildi.

Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı ölçekleri kullanılmaktadır. Çok basit kullanımı olan fakat çok boyutlu bir anket olan LANSS ağrı ölçeği (Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs), nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçektir. (40) Bu çalışmada Servikal radikülopati tespit edilen ve karakteristiği nöropatik ağrı ile uyumlu hasta grubunda skala ortalaması 15,48 olarak bulunmuş iken karakteristiği nosiseptif ağrı ile uyumlu hasta grubunda skala ortalaması 5,22 olarak tespit edildi.

Bunun dışında kullanımı çok basit olan ve yaygın olarak kullanımı olan VAS, (visual analog scale) ağrının 0-10 arasında numerik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır(50). Servikal radikülopati tespit edilen ve karakteristiği nöropatik ağrı ile uyumlu hasta grubunda VAS ağrı skalası 8,25 tespit edilirken karakteristiği nosiseptif ağrı ile uyumlu hasta grubunda 7,40 olarak tespit edildi.

Nöropatik ağrı grubundaki hastaların nosiseptif ağrı grubundaki hastalara göre ağrı skorlarının daha yüksek bulunması dikkat çekiciydi.

Kutanöz sessiz periyod (CSP); bir kutanöz sinirin güçlü elektriksel stimülasyonu ile istemli kasılmada oluşan kısa süreli kesilmedir(58). Araştırmacılar KSP'yi oluşturan afferent yolların daha yavaş ileti hızına sahip A-delta ve C liflerinden oluştuğu konusunda hemfikirdir. (73, 74) Fیزیolojik temelinin multifaktöriyel olduğu düşünülen kutanöz sessiz periyodun mekanizmaları yapılan deneyler ile henüz anlaşılammıştır(75).

Leis ve arkadaşları, CSP'lerin; eli hasardan korumak için gelişen, insan üst ekstremitesindeki kompleks savunma mekanizmasının parçası olduğunu kabul etmektedir(76). Koffler ve arkadaşları koruyucu bir refleksin son günlerde rapor edildiği gibi kademeli bir biçimde sadece küçük el kaslarını içermeyeceği; ayrıca benzer kademeli bir biçimde proksimal ekstensör kasları da kullandığı hipotezini kurdular(77).

Aslında; CSP'nin küçük sinir lifi patolojilerinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği kabul edilmektedir(73,78). Syed ve arkadaşları; daha büyük boyutlu afferentlerin CSP'ye çok az katkı yaptığını bildirmişlerdir(79).

Shahani ve Young, parmağın yada süperfisial radial sinirin uyarılması ile abduktör pollicis brevis kasından başlayarak proksimal ve distale yayılan, 50 ms'den 100 ms'ye kadar süren sessiz periyotlar oluştuğunu rapor etmişlerdir(80). Uncini ve meslektaşları, işaret parmağının uyarılması ile oluşan CSP'lerin dağılım haritasını çıkarmışlardır ve kontralateral tenar kaslar da dahil olmak üzere en güçlü inhibisyonun tenar ve hipotenar el kaslarında olduğunu bulmuşlardır(78).

Son yıllarda CSP çalışmaları periferik sinir sistemi patolojilerinde genişçe kullanılmaktadır(81). Corsi ve meslektaşları, herediter duyuşal ve otonomik nöropatisi olan bir hastalarda gecikmiş ve kısalmış ama hala uyarılabilen bir CSP varlığını rapor etmişlerdir(82). Bizim çalışmamızda da nöropatik ağrı grubunda saptanan CSP'lerin sürelerinin kontrol grubuna göre kısalmış olduğu görüldü Nöropatik ağrı tedavisi verilen bu hasta grubunda CSP sürelerinin kontrol grubundaki değerlere yaklaştığı görüldü. Bu sonuç Yaman ve ark.larının 2007 yılında yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü(83). Tedavi sonrası uzamış olarak tespit edilen KSP değerlerinin kontrol grubu KSP değerlerine yaklaşması dikkat çekicidir ve tartışılmaya değerdir.

Syed ve meslektaşları(79) küçük liflerin baskın olarak tutulduğu fabry hastalığında CSP çalışmışlardır(84). kantitatif duyu testi ile, ağrısız ısı uyarılarına neredeyse tamamen tepkisiz olduğu saptanmış yedi fabry hastasının bacak kaslarında, CSP'ler ya hiç saptanmamış yada CSP anormallikleri saptanmıştır. Ancak beklenmedik şekilde CSP anormallikleri, hafif – orta düzey küçük lif disfonksiyonları ile nispeten ilişkisiz bulunmuştur. Farklı bir çalışmada ise kantitatif duyu testinde anormallik tespit edilen 17 Fabry hastasının elinde, 5 fabry hastasının ayaklarında normal CSP'ler saptanmıştır

Kaneko ve meslektaşları, siringomiyelisi olan beş hastanın elinden ölçülen CSP'leri, F dalgalarını, motor uyarılmış potansiyelleri (MEP) ve duyuşal uyarılmış potansiyelleri (SEP) değerlendirdiler. Duyu kaybının olduğu hastaların CSP'leri alınmadı, ama asemptomatik hastalarda CSP mevcudiyeti vardı. F dalgalarının ve motor uyarılmış potansiyellerin varlığı, CSP'nin efferent arkının hala intakt olduğunu kanıtlamaktaydı. Manyetik rezonans görüntüleme, etkilenmiş tarafta spinal kord arka boynuzdaki kavitasyonu gösterildi(85).

Stetkarova ve meslektaşları, unilateral ağrı ve ısı kaybı ve nispeten normal SEP'leri ve MEP'leri olan, dört siringomyeli hastasında, etkilenmemiş tarafa göre etkilenmiş tarafta daha kısa CSP'ler saptadılar(86). Serrao ve meslektaşları, levodopa tedavisiyle, 14 Parkinson hastasındaki CSP uzamalarının düzelme gösterdiğini tespit etmişlerdi(87). Benzer olarak uzamış CSP'leri bulunan, multiple sistem atrofi, striatonigral dejenerasyon ve progressif supranukleer palsi gibi ekstrapiramidal sendromu bulunan on sekiz kişilik bir hasta grubunda levodopa tedavisi ne semptomlarda ne de CSPlerde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Pullman ve meslektaşları, tek taraflı el distonisi olan on bir hastada ve yedi Parkinson hastasında, çift taraflı uzamış CSP'ler rapor etmişlerdir(88).

Karsinomatöz nöropatisi olan hastalarda CSP yokluğu rapor edilmiştir(89).

Kronik böbrek yetmezlikli dialize giren yirmi hastada CSP anormallikleri saptanmış fakat nöropatinin klinik bulgularıyla net olarak ilişkili bulunmamıştır(90). Aurora ve meslektaşları tarafından işaret parmak ve beşinci parmağın uyarılması ile oluşan, tenar kaslardaki CSP'lerin kaydedilip kıyaslanması konulu bir çalışma yapılmıştır(81). Ciddi karpal tünel sendromlu iki hastada, CSP, işaret parmağın uyarılması ile alınamamış fakat beşinci parmak uyarılması ile alınmıştır Her iki hasta da uzamış tenar CMAP ve median SNAP gibi sinir iletimi anormallikleri vardı. Hafiften orta dereceye kadar CTS'si olan ve bilek seviyesinde gecikmiş duyuşal iletimi olan 17 hastada, işaret parmağının uyarılması ile elde edilen CSP'nin süresinin kontrol grubuna göre uzun olduğu görüldü. Aurora ve arkadaşları şiddetli CTS'si olan 19 vakanın 2'sinde CSP'leri kaydedemedi(81). Bunun aksine; Markuss ve arkadaşları, tuzak nöropatilerin son döneminde bile CSP'nin korunabileceğini öne sürdüler(91). Bu çalışma bize CSP'lerin karpal tünel sendromu tanısı için spesifik ve sensitif olmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda KSP latansları hem nosiseptif ağrı grubunda hem nöropatik ağrı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzamış olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde KSP süreleri söz konusu olan her iki grupta kontrol grubuna göre kısa olarak bulunmuştur. Bununla birlikte KSP latans ve süresi nosiseptif ağrı grubu ve nöropatik ağrı grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir. Dolayısı ile KSP latans ve süre değerlerine bakarak nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrıyı birbirlerinden ayırmak mümkün görünmemektedir.

Tüm literatüre göz atıldığında ; CSP latensi ve sürecinin periferik nöropatilerde etkilenebileceği görülmüştür. Fakat; küçük lif hasarı anlamına gelen ağrısı olan CTS hastalarında bile, klinik bulguları destekleyen sonuçlar elde edilememiştir. Benzer şekilde KSP latans ve sürelerine bakarak nöropatik ve nosiseptif ağrı ayırımını yapmamız mümkün görünmemektedir.

Nöropatik ağrısı olan hastalarda periferik ve merkezi etki gösteren geleneksel analjeziklere ve geleneksel antikonvülsan ve antidepresan tedavilerine karşı görece direnç yüksek oranda görülür[92]. Hekimler, genellikle iyi tolere edilen, aynı anlamlı ölçüde gideren ve yaşam kalitesini düzelter, güvenilir ve etkili ilaçlara gereksinim duymaktadır

Nöropatik ağrıya yönelik mevcut tedavilerin sınırlılıkları birçok kişide daha karmaşık, çoklu ilaç tedavilerinin kullanılmasını gerektirebilir. Bu tür rejimlerde bile hastaların büyük bir kısmında ağrı tam olarak, hatta yeterince giderilemeyebilir(93).

Pregabalin yapısal olarak Gama Amino Bütirik Asit (GABA) analogudur. Yüksek bir afiniteyle ve seçici olarak, voltaja bağımlı tip 1 ve tip 2 kalsiyum kanallarının presinaptik altbirimlerine bağlanmaktadır(54)

Pregabalin, nöropatik ağrının modülasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülen voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının α_2 -8 altbiriminin seçici, yüksek afiniteli bir ligandadır Pregabalin α_2 -8 altbirimine bağlanarak kalsiyumun sinir uçlarına girişini ve nörotransmitter salımını azaltır(94,95).

Nöropatik ağrının birçok nedeni olabilir. Tipik örnekler arasında polinöropatilerle ilişkili ağrı, postherpetik nevralji, spinal kord yaralanmaları ve intervertebral disk hernileri ardından gelişen ağrı, nevraljiler (örn. trigeminal nevralji), kompresyon sendromu ve fantom ekstremitte ağrısı bulunmaktadır. Bunların yanında lomber sırt ağrısı olan hastaların üçte birinde yakınlarında nöropatik bir bileşenin varlığı saptanmıştır. Tipik olarak, bu ağrı bir ya da birden çok sinir kökünün innerve ettiği alanla sınırlı yanma ya da elektriklenme şeklindedir. Ayrıca ağrı esas olarak bacaklara doğru yayılır ve spinal köklerden birinde ya da birden çoğunda iritasyon ya da basıdan kaynaklanabilmektedir(96,97).

Bugüne kadar yapılan plasebo kontrollü dokuz periferik nöropatik ağrı çalışmasında başlangıç skoruyla karşılaştırıldığında günde 150, 300 ve 600 mg dozlarında pregabalin tedavisiyle son nokta ağrı skoru ortalamasında sağlanan değişme, plasebodan anlamlı ölçüde daha büyüktür(98,99) Bizim çalışmamızda servikal radikülopati tanısı almış olan ve nöropatik ağrı kriterlerini karşılayan hasta grubunda 150, 300, 450 mg dozunda pregabalin tedavisi öncesi VAS ağrı skoru 15.4 bulunmuş iken pregabalin tedavisi sonrası bu skorun 10.2'ye gerilediği görülmüştür.

Literatüre bakıldığında pregabalin tedavisi sırasında yan etkiler % 7 oranında bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler sersemlik hali (%1), bitkinlik (%1), somnolans (%1) ve bulantıdır (%0.6)(100). Bizim çalışmamızda ise pregabalin tedavisine bağlı olarak en sık gözlenen yan etki % 8.6 oranında sedasyon % 8.6 oranında baş dönmesiydi. Hastaların % 80 sinde ise ilaca bağlı yan etki saptanmadı.

Çalışmamızda başlangıçta pregabalin tedavisi başlanan hastaların % 15.90'ı yan etkiler nedeni ile tedaviyi bıraktı. Farklı bir çalışmada tedaviyi bırakma oranı % 17 olarak kaydedilmişti(99).

Pregabalinin kişiye göre ayarlanan doz uygulaması, yan etki insidansını ve tedaviyi kesme insidansını azaltabilir. Kişiye özgü doz uygulamasıyla nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar da dahil, pek çok ilacın tolerabilitesinin arttırıldığı gösterilmiştir(101).

Klinik çalışmalarda pregabalinin iyi tolere edildiği belirtilmekte ve çalışmadan ayrılma oranının düşük olduğu, doza bağımlı hafif-orta şiddetteki yan etkilerin ise çoğu zaman tedavi sürdürüldükçe ortadan kalktığı bildirilmektedir. Hastaların ve tedavi eden hekimlerin %95'i tarafından pregabalin görece "iyi" ya da "çok iyi" olarak değerlendirilmiştir(100) Yapmış olduğumuz çalışmada pregabalin tedavisi alan hastaların % 14'ü tedaviden hiç yarar görmediklerini bildirdiler. Çalışmamızda başlangıçta pregabalin tedavisi başlanan hastaların % 15.90'ı yan etkiler nedeni ile tedaviyi bıraktı. Tedaviyi yarıda bırakanların bu % 15.90 oranı literatür ile uyumluydu.

Farrar ve ark.(102) NRS ağrı puanında yaklaşık %30'luk bir azalmanın klinik olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir. Ağrı puanındaki bu değişiklik, hastanın belirlediği, klinik açıdan önemli bir yanıt açısından, aslı yerine kullanılan iyi bir ölçüm sağlamaktadır. Öte yandan daha

konservatif bir bakışla bazı araştırmacılar, ağrı puanında %50'lik bir azalmanın klinik açıdan anlamlı bir düzelmeye karşılık geldiğini ileri sürmektedir(103). Çalışmamızda Günde iki kez sabit doz pregabalin rejimi ortalama ağrı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağladı.

Gözlem dönemi sonunda ilaç kullanımıyla hastaların % 59.5'inin şikayetlerinin tamamen/tama yakın geçtiği, % 27'sinde ilacın kısmen işe yaradığı, % 13.5'inde ise ilacın hiç işe yaramadığı kaydedilmiştir.

Pregabalinle ilgili yakın tarihli çalışmalardan elde edilen bulgular ve Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (American Academy of Neurology) yeni tavsiyeleri (104) nöropatik ağrının halen genellikle etkisi zayıf olan farmakolojik tedavisinde pregabalinin değerli bir ilk seçenek tedavi olabileceği görüşünü desteklemektedir. Örneğin, nöropatik ağrının tedavisinde trisiklik antidepresanlar kullanılmaktadır; ancak bunlar uzun süreli doz titrasyonunu gerektirmektedir ve güvenlik kaygıları ve istenmeyen etkiler nedeniyle özellikle yaşlılarda kullanımları sınırlı olabilir (105,106).

Nöropatik ağrının tedavisinde etkinlikleri gösterilmiş olan opioidlerin kullanımı sıklıkla yanıt oranları nedeniyle sınırlıdır ve önemli istenmeyen etkiler açısından risk taşır(106). Karbamazepin ve lamotrijin gibi anti-epileptik ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmıştır, ancak kullanımlarını destekleyecek randomize klinik çalışma verisi çok azdır, tüm hastalarda etkili değildir ve önemli istenmeyen etkiler ve düşük tolerabilite düzeyi gibi sınırlılıkları vardır(106,107) Gabapentinin PHN'de kullanımı onaylanmış ve DPN dahil birçok nöropatik ağrı durumunda etkinlik gösterdiği bildirilmiş olmakla birlikte, farmakokinetiği doğrusal değildir; dozun günde üç kez uygulanması gerekir ve 1800 mg/günlük etkili doza ulaşmak için tipik olarak karmaşık bir doz ayarlamasını gerektirir (108, 109).

Çalışmamızda sonuçlar, önceki çalışmalarla uyumludur ve pregabalinin nöropatik ağrı tedavisinde etkinlik, tolerabilite ve güvenilirliğini desteklemektedir. Günde iki kez uygulanan pregabalin, nöropatik ağrının giderilmesinde anlamlı ölçüde etkindir. Dozun günde iki kez uygulanması ilaca uyumu arttırmakta, nöropatik ağrı sendromları bulunan topluluğun büyük bir kısmını oluşturan yaşlılarda önemli bir sorun olan ilacı bırakma oranlarını azaltmaktadır.

Çalışmamızda ağırlıklı olarak ağrı şiddeti, , genel iyilik hali, ilaca bağlı yan etkilerin genel değerlendirmesi üzerinde durulmuştur. Pregabalin nöropatik ağrı tedavisi üzerine etkin bir ilaçtır.

SONUÇ;

Servikal radikülopatili hastalarda nöropatik ağrının sık görülmesi dikkat çekicidir.

Servikal radikülopatili hastaların yakındıkları boyun ve kol ağrılarının bir kısmının kronik sinir kökü basısına bağlı olarak gelişen nöropatik ağrı olabileceğini gördük. Dolayısıyla özellikle nörolojik defisiti olmayan ve geleneksel radikülopati tedavisini uzun dönem almalarına rağmen boyun ve kol ağrısı geçmeyen hastalarda bu ağrıların nöropatik ağrı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Yapılan birçok çalışmada ağrı duyusunu taşıyan A-Delta ve C liflerinin fonksiyonu ve medulla spinalisteki organizasyonunu gösteren KSP'nin servikal radikülopati kaynaklı nosiseptif veya nöropatik ağrının ayırtedilmesinde elektrofizyolojik yöntem olarak şimdilik kullanılamayacağı görülmüştür.

Nöropatik ağrıda etkinliği gösterilen pregabalinin servikal radikülopati kaynaklı nöropatik ağrı olduğunu iddia ettiğimiz hastalarda da etkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda pregabaline bağlı yan etkiler literatürde saptanan yan etkilerden farklı değildir. Bununla birlikte gerek tek merkezli bir çalışma olması, gerekse hasta sayımızın azlığı bizim çalışmamızı sınırlamaktadır. Daha kesin ve doğru bilgiler için daha geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kaçınılmazdır.

VII. ÖZET

Bu çalışmada boyun ve kol ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının tespiti, bunun teşhisinde KSP incelemesinin kullanılıp kullanılmayacağı ve servikal diskopatiye bağlı nöropatik ağrı tanısı alanlarda, diğer nöropatik ağrılarda etkinlik ve güvenliği gösterilen pregabalinin tedavisinin etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır..

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğine boyun ve kol ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalar değerlendirilmeye alındı

Değerlendirilen hastalar içinde servikal diskopati ön tanısı konulanlara servikal MRG ve elektromiyografi tetkikleri yapıldı. Hastalara rutin EMG işlemlerinin dışında ağrı yollarının fonksiyonunu ve Medulla Spinalisteki organizasyonunu gösteren kutanöz sessiz periyod (KSP) adlı tetkik yapıldı. Kutanöz sessiz periyod bakılması yanında tüm hastalara ağrısının karakteristiğini belirlemek amacıyla LANNS ağrı ölçeği (Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs) uygulandı.

Mevcut şikayetleri servikal bölgede kök basısına bağlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

EMG ve servikal MRG incelemede servikal radikülopati gösterilen hastalar içinde ağrı karakteristiği olarak nöropatik ağrı tespit edilen hasta grubuna pregabalin tedavisi başlandı. Elde edilen sonuçlar servikal radikülopati gösterilen hastalar içinde ağrı karakteristiği olarak nöropatik ağrı saptanmayan hasta grubu ve şikayeti olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Nöropatik ağrı kriterlerini karşılayan hasta grubunun yaş ortalaması 45.73 olarak saptandı.

Çalışmamızda servikal radikülopati tanısı alan hastaların % 54'ünde beraberinde nöropatik ağrı saptandı. Bunun servikal bölgedeki sinir köklerine olan kronik bası sonucu oluştuğunu düşünüyoruz.

Nöropatik ağrı grubundaki hastaların nosiseptif ağrı grubundaki hastalara göre ağrı skorlarının daha yüksek olarak saptandı.

Çalışmamızda hem nosiseptif ağrı grubunda hem nöropatik ağrı grubunda kontrol grubuna göre KSP latansları anlamlı düzeyde uzamış KSP süreleri ise kısalmış olarak tespit edilmiştir.

Bununla birlikte KSP latans ve süresi nosiseptif ağrı grubu ve nöropatik ağrı grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir.

KSP'nin servikal radikülopati kaynaklı nosiseptif veya nöropatik ağrının ayırtilmesinde elektrofizyolojik yöntem olarak şimdilik kullanılamayacağı görülmüştür.

Günde iki kez sabit doz pregabalin rejimi ortalama ağrı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağladı.

Pregabalinin servikal radikülopati kaynaklı nöropatik ağrı olduğunu iddia ettiğimiz hastalarda da etkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda pregabaline bağlı yan etkiler literatürde saptanan yan etkilerden farklı değildir.

SUMMARY

This study was aimed to determine the frequency of neuropathic pain in patients with neck and arm pain, to investigate whether or not KSP examination was used to determine this, and to explore efficacy of pregabalin therapy (which has been proved to be effective and reliable in the treatment of other neuropathic pains) in individuals diagnosed with neuropathic pain due to servical discopathy.

Patients complaining from neck and arm pain were evaluated in the University of Afyon Kocatepe, Faculty of Medicine, Neurology Department.

MRG and electromyography were performed for patients with servical discopathy prediagnosis. Other than routine EMG procedures patients were also examined with cutaneous silent period (CSP) that shows the function of pain pathways and its organization in Medulla Spinalis. Besides cutaneous silent period examination, LANNS pain scala (Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs) was administered to all patients to identify the characteristics of their pain.

Patients with complaints due to servical radicular compression were included in the study.

Among patients who have been showed to have servical radiculopathy in EMG and servical MRG examinations, Pregabalin therapy was given to the patient group with neuropathic pain. Results among patients with servical radiculopathy were compared between the patient group with no neuropathic pain characteristics and the control group with no complaints.

Mean age of patient group fulfilling the neuropathic pain criteria was 45.73.

In our study; in 54% of patients that had been diagnosed as cervical radiculopathy, there was neuropathic pain. We think; this occurs as a result of cronical compressio to the radículas at the cervical zone.

Pain scores of patients in the neuropathic pain group were higher than the patients in the nociceptive pain group.

In our study; both nociceptive pain group and neuropathic pain group's CSP latency was significantly longer and CSP durability was significantly shorter than the control group.

In addition; there was no significant difference in CSP latency and durability in nociceptive pain group and in neuropathic pain group.

It has been seen that CSP can not be used as an electrophysiological method in the differentiation of nociceptive or neuropathic pain originating from radiculopathy as yet.

Twice a day stable dose of pregabalin therapy led to statistically significant decrease in mean pain scores.

Pregabalin was also effective in the patients that had neuropathic pain originating from cervical radiculopathy. Side effects of pregabalin in our study did not differ from the side affects detected in the literature.

VIII. KAYNAKLAR

1. Erdine S: Ağrının Tanımı. Editör Erdine S Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı 2003;1-6
2. Raj P P : Ağrı Taksonomisi Editör Erdine S Ağrı 2000; 12-19
3. Doksat MK: ağrı eşiği, ağrı toleransı, ağrı davranışı ve nosisepsiyon Ağrı ve Psikiyatri,Bursa, Psikiyatri ve Sanat Yayınevi, 2003, pp: 60-73.
4. Edmonson JC: Chronic pain and placebo effect. Sadock BJ, Sadock VA, eds., Kaplan and Sadock's Comprehensive Psychiatry Textbook, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp: 1981-2001.
5. Ağzıkara M: Medulla Spinalis Yaralanmalı Hastalarda Ağrı. Ankara Tez, 1998
6. Erdine S: Ağrı mekanizmaları Editör Erdine S Ağrı 2000;20-29
7. Erdine S: Ağrı Mekanizmaları Editör Erdine S Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı 2003;33-42
8. Oğuz H: Kronik Ağrı Tedavisi Editör Oğuz H. Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp 1. Baskı, 1995: 685-696
9. Bockenek W L, Stewart P J B: Pain in Patients with Spinal Cord Injury. Editors Kırshblum S, Campagnolo D L, Delisa J A, Spinal Cord Medicine.2002:389-408
10. Harstall C., Ospina M.: How prevalent is chronic pain? Pain Clinical Updates, IASP 2003; XI (2): 1-5.
11. Cazzola M., Atzeni F., Sanzi-Puttini P.: Pain in fibromyalgia syndrome. J Funct Synd 2002; 2 (11): 57-68.
12. Song S., Carr B. : Pain and memory. Pain Clinical Updates IASP 1999; VII (1): 1-4.
13. Casey K. L. : Imaging pain. Pain Clinical Updates, JASP 2000; VIII (4): 1-4.
14. Rome H., Rome J.: Limbically augmented pain syndrome (LAPS) kindling, cortico-limbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorder. Pain Medicine 2000; (1): 7-23.
15. Melzac R.: From the gate to the neuromatrix. Pain 1999, 82: 121-126
16. Sukiennik A., Wittink H.: Pathophysiology of pain. Butterworth Heinemann (2nd ed). A primer Chronic Pain Management for Physical Therapists, Boston: 2002: 37-60.
17. Attal N.: Chronic neuropathic pain. The Clinical Journal of Pain 2000; 16: 118-130
18. Nicholson B.: Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand 2000; 101: 359-371.

19. Ossipov M. H.: Tonic descending facilitation as a mechanism of neuropathic pain. T Hasson, HL Fields, RG Hill, P Marchettini (eds). Neuropathic Pain Pathophysiology and Treatment, IASP Press Seattle 2001:107-125
20. Can D. M. : Fail-safe mechanisms that perpetuate neuropathic pain. Pain Clinical Updates IASP 1999; VII(3): 1-4.
21. Van Houdenhove B.: Psychological stress and chronic pain. Eur J Pain 2000; 4 (3): 225-228.
22. Chrousos G. P. : Neuroendocrine alterations associated with altered sleep mood and pain perception. J Musculoskel Pain 1998;6 (3): 51-55.
23. Croft P. R.: Psychologic distress and lowback pain:evidence from a prospective study in the general population. Spine 1995; 20: 2731- 2737.
24. Dailey P. A., Bishop G. D., Russel I. J.: Psychological stress and fibrositis / fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1990; 15: 541- 558.
25. Tune D. C.: Assess the person not just the pain. Pain Clinical Updates, IASP 1993; I (3): 1-4.
26. Suter E, McMorland G. Decrease in elbow flexor inhibition after cervical spine manipulation in patients with chronic neck pain. Clin Biomech 2002;17(7):541-4.
27. Gökçe-Kutsal Y. Editör'den. In: Gökçe-Kutsal Y, ed. Boyun ağrısı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2002. s. 3.
28. Irdesel J. Boyun ağrısı nedenleri ve epidemiyolojisi. In: Gökçe-Kutsal Y, ed. Boyun ağrısı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2002. s. 22-41.
29. Ylinen J, Takala EP, Nykanen M, Hakkinen A, Malkia E, Pohjolainen T, et al. Active neck muscle training in the treatment of chronic neck pain in women. JAMA 2003;289(19):2509-16.
30. Meskey H, Bogduk N. Classification of Chronic pain (2nd edition).Seattle:IASP Press,1994
31. Talu G K: Nöropatik Ağrı. Editör Erdine S Ağrı 2000; 372-378
32. Tan E: Nöropatik Ağrı.Türk Nöroloji Dergisi 2004;10: 390-400
33. Berker E: Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Mart 2005; 1-5
34. Bockenek W L, Stewart P J B: Pain in Patients with Spinal Cord Injury. Editors Kırshblum S, Campagnolo D L, Delisa J A, Spinal Cord Medicine.2002:389-408
35. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology,symptoms, mechanisms and management. Lancet 1999; 353:1959-64.

36. Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpaa M, Jensen MP Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain*. 2003 Aug;4(6) :338-43.
37. Nordin M, Nystrom B, Wallin U. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal collumns. *Pain* 1984;20:231-45.
38. Baron R, Maier C. Painful neuropathy: C-nociceptor activity may not be necessary to maintain central mechanisms accounting for dynamic mechanical allodynia. *Clin J Pain*. 1995 Mar;11(1):63-9.
39. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16:S12-20.
40. Yucel A., Senocak M., Kocasoy Orhan E., Cimen A., Ertas M.: Results ot the Leeds Assesment of neuropathic Symptoms and Signs PainScale in Turkey: A validation study. *J Pain* 2004; 5 (8): 427-432.
41. Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical application of quantitative sensory testing (QST), *Journal of the neurological Sciences* 1998; 153: 215–238.
42. Periquet MI, Novak V, Collins MP ve ark.: Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy.*Neurology* 2000; 53: 1641-1647.
43. Chong S, Bajwa H. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;25:4-11.
44. Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging*. 2001;18:737-49
45. Janig W, Baron R. The role of sympathetic nervous system in neuropathic pain:Clinical observations and animal models.*Neuropathic pain : Pathophysiology and treatment*.Progress in pain resarch and management Vol 21.Edited by Hanson PT, Fields HL, Hill RG. ISAP Press, Seattle, 2001, p 61-63.
46. Grabow TS, Christo PJ, Raja SN. Complex regional pain syndrome: diagnostic controversies, psychological dysfunction, and emerging concepts. *Adv Psychosom Med*. 2004;25:89-101.
47. Porte D. Scwartz MW. Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic ? *Science* 1996;272:699-705.
48. Cameron NE, Cotter MA:Metabolic and vascular factors in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46:31-7
49. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1545-51

50. Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-84
51. İrdesel J: Nöropatik Ağrı Tedavisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* Mart 2005; 6-15
52. Widerström EG- Noga, Turk DC: Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: influence of pain and psychosocial characteristics. *Spinal Cord* 2003; 41:600-609
53. Kavoussi R. From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:S128-S133.
54. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. *Drugs of the Future* 1999;24(8):862-870.
55. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-287.
56. Johnson S, Johnson FN (ed). Pregabalin. *Pharmacotherapy Monographs Vol:2*. Maurius Press, 2007, Lancashire, UK.
57. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 6):13-18.
58. Shahani BT, Young RR. Studies of the normal human silent period. In Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Basel: Karger; 1973. p 589–602.
59. Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:109 –115.
60. Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:344 –352.
61. Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, Rossi P. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:196 –201.
62. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve* 2002;26:14 –30.
63. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1475–1480.
64. Leis AA. Silent period studies and long latency reflexes. In: Levin K, Luders HO, editors. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p 295–306.

65. Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clin Neurophysiol* 2001;112: 78–85.
66. Cruccu G, Pauletti G, Agostino R, Berardelli A, Manfredi M. Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:24–30.
67. Wang W, De Pasqua V, Gerard P, Schoenen J. Specificity and sensitivity of temporalis ES2 measurements in the diagnosis of chronic primary headaches. *Headache* 1995;35:85– 88.
68. Ziegler D: Treatment of Neuropathic Pain. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA and Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 211-224.
69. Davis MP: What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 2007;15:363-72.
70. Gerdle B, Bjork J, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol* 2004;31:1399-406.)
71. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ ve ark: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
72. Bebek N, Ertas M. Neuropathic pain Agri. 2007 Jul;19(3):5-10.
73. Leis, A.A., Kofler, M. and Ross, M.A.: The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1992; 15:1345- 1348.
74. Logigian, E.L., Plotkin, G.M. and Shefner, J.M.: The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999; 22: 467-472.
75. Shukla, G., Bhatia, M., Pandey, R.M. and Behari, M.: Peripheral silent periods in essential tremor. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 199: 55-58.
76. Leis AA. Silent period studies and long latency reflexes. In: Levin K, Luders HO, editors. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p 295–306.
77. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, Stetkarova I. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1053–1063.
78. Uncini, A., Kujirai, T., Gluck, B. and Pulman, S.: Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1991; 81: 344-352.
79. Syed, N.A., Sandbrink, F., Luciano, C.A., Altarescu, G., Weibel, T., Schiffmann, R. and Floeter, M.K.: Cutaneous silent period in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1179-1186.

- 80.** Shahani BT, Young RR. Studies of the normal human silent period. In Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Basel: Karger; 1973. p 589–602.
- 81.** Aurora SK, Ahmad BK, Aurora TK. Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1213– 1215.
- 82.** Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casal C, Parisi L, Piazza G. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol* 2002;17:31–34.
- 83.** Yaman M, Uludüz D, Yüksel S, Pay G, Kiziltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 4;419(3):258-62.
- 84.** Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, Barton NW, Schiffmann R. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002;26:622– 629.
- 85.** Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. Cutaneous silent period in syringomyelia. *Muscle Nerve* 1997;20: 884–886.
- 86.** Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clin Neurophysiol* 2001;112: 78–85.
- 87.** Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, Rossi P. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:196 –201
- 88.** Pullman SL, Ford B, Elibol A, Uncini A, Su PS, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996;46:503–508.
- 89.** Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:63– 68.
- 90.** Resende LA, Caramori JC, Kimaid PA, Martin LC, Barretti P. The silent period in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002;42:275–279.
- 91.** Caccia MR, McComas AJ, Upton ARM, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:960 –977.
- 92.** Namaka M. Gramlich C.R. Ruhlen D. Melanson M, Sutton I: A treatment algorithm for neuropathic pain, *Clin. Ther.* 26(2004), 951-979
- 93.** Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999;173(Suppl.):25-35.

94. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of KC-evoked [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002;45:171–90.
95. Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated KC-evoked release of [3H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 2001;93:191–6.
96. Baron R, Binder A. Wie neuropathisch ist die Lumboischialgie? Das Mixed pain Konzept. *Orthopäde* 33(2004), 568-575
97. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, et al.: Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin.* 22(2006), 529-537
98. Dworkin R. H. Corbin A. E. Young J.P. Jr, et al.: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60(2003), 1274-1283
99. Freynhagen R. Stojek K. Griesing T. Whalen, E. Balkenohl, M.: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 115(2005), 254-263
100. Mallison R, Tilke C, Brassler M, Pittrow D. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain. [Observational study under clinical practice conditions] *MMW Fortschr Med.* 2007 Apr 5;149(14):46
101. Ferrendelli JA. Concerns with antiepileptic drug initiation: safety, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 4):28–30.
102. Farrar JT, Young Jr JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149–58.
103. Forouzanfar T, Weber WE, Kemler M, van Kleef M. What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain* 2003;19:281–5.
104. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia. An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959–65.
105. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6 Suppl.): S205–S24.
106. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain* 2000;16(3 Suppl.):S118–S30.

- 107.** Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000;55(Suppl. 1):S41–S6.
- 108.** Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25(1):81–104.
- 109.** Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998;280:1837

EK

LANSS AĞRI SKALASI

(Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs)

a) AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün,

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı?

Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgede anormal bir duyarlılık yok

(0)

b. EVET- İlgili cilt bölgede dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var

(3)

4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

DUYU DEĞERLENDİRMESİ

1) ALLODİNİ

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı

bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var. (ağrılı olmayan bölge normal)

2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT)

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğne iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

PUANLAMA

Toplam puanı elde etmek için, duyu tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (en çok 24)

Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

-