

NATA

(Nöropatik Ağrı Tedavi Algoritmaları)

Doç. Dr. Can Ebru KURT, Prof. Dr. Ersin TAN



İstanbul
Tıp Kitabevleri

NATA

(Nöropatik Ağrı Tedavi Algoritmaları)

Değerli

Türk ilaç sanayisinin lider şirketi olarak 107 yıldır daha fazla hayatı iyileştirmek için var gücümüzle çalışıyor, tıp camiasına değer katacak faaliyetlerde bulunmayı görevimiz addediyoruz.

Nöropatik ağrının Türkiye'deki en güncel ve kapsamlı kılavuzu niteliğinde olan elinizdeki bu kitabın hazırlanmasına destek vermiş olmaktan dolayı son derece mutluyuz.

Tıp dünyasına kazandırmaktan gurur duyduğumuz bu kılavuzun siz değerli hekimlerimizin klinik pratiğine ve bilimsel çalışmalarına katkıda bulunması dileklerimizle...

Saygılarımızla,



CEO
Dr. Süha Taşpolatoğlu



Genel Müdür
Dr. Oğuz Mülazımoğlu



ABDIİBRAHİM

@İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi

NÖROPATİK AĞRI

Doç. Dr. Can Ebru Kurt, Prof. Dr. Ersin Tan

1. Baskı 2019

ISBN - 978-605-7607-12-6

2019 İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.

34104, Çapa-İstanbul-Türkiye

www.istanbultip.com.tr

e-mail: info@istanbultip.com.tr

www.istanbultip.com.tr

Yasalar uyarınca, bu yayıtın yayın hakları İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.'ye aittir.

Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden, elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

MAĞAZALARIMIZ

ÇAPA/MERKEZ

Turgut Özal Cad. No: 4/A

Çapa-İST.

Tel: 0212.584 20 58 (pbx)

587 94 43 Faks: 0212.587 94 45

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. Teyyareci Sami Sok. No: 13

Dükkan 11-12

Derya İş Merkezi Kadıköy-İST

Tel: 0216.336 20 60

KONYA

İhsaniye Mah. Tacülvezir Sk.

No: 1/A Selçuklu-KONYA

Tel: 0332.351 32 53

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozu ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulayanı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.



Yayına hazırlayan İstanbul Medikal Sağlık ve
Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
Yayıncı sertifika no 12643
İmy adına Grafiker Şevval GÜLKÖKEN
Baskı ve cilt ????????????????



Online Alışveriş

istanbultip.com.tr



Satış Hattı

0506 866 97 04

Nöropatik ağrıya gönül verenlere...

ÖNSÖZ

Somatosensoryel sistemi etkileyen santral ve periferik sinir sistemi hastalarda ortaya çıkabilen nöropatik ağrı, hastanın hayat kalitesini etkileyen, doğru tedavi edilmediğinde kronikleşmeye ve komplikasyonlara neden olabilen bir semptomdur. Bu yüzden etiolojinin araştırılması ve tanının erken belirlenmesi oldukça önemlidir. Buna ek olarak tedavisinin nosiseptif ağrılardan farklı olması nedeniyle günümüzde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle konuya gönül verenler olarak nöropatik ağrı nedenlerinin ve tedavi algoritmalarının gözden geçirilmesi için bir kılavuz kitap hazırlamayı gerekli gördük.

Bu kitaba bilimsel katkılarını sunan uzman meslektaşlarımıza, kitabın basımında emeği geçen Abdi İbrahim ilaç firmasına teşekkürü borç biliyoruz.

Klinik pratiğe ve bilimsel alana katkıda bulunması dileğiyle...

Doç. Dr. Can Ebru Kurt

Prof. Dr. Ersin Tan

YAZARLAR LİSTESİ

Prof. Dr. Abdulcemel Özcan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Ahmet Evlice

Çukurova Üniversitesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Burcu Gökçe Çokal

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Burhanettin Uludağ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Can Ebru Kurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Cavit Boz

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan

Pamukkale Üniversitesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Ersin Tan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Filiz Koç

Çukurova Üniversitesi Nöroloji AD

Uzm. Dr. Hale Tüzün

Memorial Sağlık Grubu, Bahçelievler Hastanesi Nöroloji Bölümü

Dr. Hanife Küçükıyıldız

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. İhsan Şengün

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Kayıhan Uluç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Mehmet Ali Akalın

Memorial Sağlık Grubu, Bahçelievler Hastanesi Nöroloji Bölümü

Dr. Öğr. Üy. Mehmet Tecelioğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Uzm. Dr. Melih Tütüncü

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Necdet Karlı

Uludağ Üniversitesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Özlem Kamışlı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Uzm. Dr. Refik Kunt

Aydın Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Sevim Özdamar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

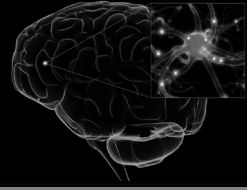
Dr. Zeynep Ünlütürk

Pamukkale Üniversitesi Nöroloji AD

İÇİNDEKİLER

1. Nöropatik Ağrı ve Nedenleri.....	1
<i>Prof. Dr. Ersin Tan</i>	
2. Nöropatik Ağrı Skalaları.....	3
<i>Dr. Zeynep Ünlütürk, Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan</i>	
3. İnce (küçük) Lif Nöropatisi.....	7
<i>Doç. Dr. Can Ebru Kurt</i>	
4. Diyabetik Nöropatik Ağrı.....	13
<i>Uzm. Dr. Hale Tüzün, Prof. Dr. Mehmet Ali Akalın</i>	
5. Tuzak Nöropatiler.....	18
<i>Dr. Hanife Küçükyıldız, Prof. Dr. Burhanettin Uludağ</i>	
6. İnflamatuvar Nöropatiler ve Ağrı.....	27
<i>Dr. Hanife Küçükyıldız, Prof. Dr. Burhanettin Uludağ</i>	
7. Vaskülitik Nöropatiler.....	31
<i>Doç. Dr. Can Ebru Kurt, Prof. Dr. Sevim Özdamar</i>	
8. Familial Amiloid Polinöropati.....	36
<i>Doç. Dr. Can Ebru Kurt, Prof. Dr. Sevim Özdamar</i>	
9. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu.....	39
<i>Dr. Öğr. Üy. Mehmet Tecelioğlu, Prof. Dr. Abdulcemal Özcan</i>	
10. Radikülopatiler.....	48
<i>Doç. Dr. Ahmet Evlice, Prof. Dr. Filiz Koç</i>	
11. Kanser ve Ağrı.....	60
<i>Dr. Zeynep Ünlütürk, Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan</i>	
12. Enfeksiyonlar ve Nöropatik Ağrı.....	64
<i>Uzm. Dr. Melih Tütüncü</i>	
13. Toksik Nöropatiler.....	68
<i>Prof. Dr. Necdet Karlı</i>	
14. Santral Nöropatik Ağrı.....	71
<i>Prof. Dr. Cavit Boz</i>	
15. Kranial Nevrajiler.....	77
<i>Prof. Dr. Cavit Boz</i>	
16. Fantom Ağrısı.....	88
<i>Prof. Dr. Necdet Karlı</i>	

17. Postoperatif Ağrı.....	94
<i>Doç. Dr. Özlem Kamışlı</i>	
18. Pelvik Ağrı	100
<i>Uzm. Dr. Refik Kunt, Prof. Dr. İhsan Şengün</i>	
19. Fibromiyalji.....	104
<i>Prof. Dr. Filiz Koç</i>	
20. Nöropatik Ağrıda Tedavi Algoritmaları.....	117
<i>Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak, Prof. Dr. Kayuhan Uluç</i>	
21. Gabapentinoidler ve Bağımlılık.....	121
<i>Uzm. Dr. Refik Kunt, Prof. Dr. İhsan Şengün</i>	
22. Nöropatik Ağrıda İrrasyonel Tedaviler.....	125
<i>Doç. Dr. Burcu Gökçe Çokal, Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş</i>	
İndeks	129



NÖROPATİK AĞRI TANIMI ve NEDENLERİ

Ersin TAN

NÖROPATİK AĞRI TANIMI VE NEDENLERİ

Nöropatik ağrı tanımı 2008 yılında Tree- de tarafından revize edilmiştir. Buna göre

nöropatik ağrı “Somatosensoriyel sisteminin lezyonu veya hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır”. Bu tanıma göre birçok santral ve periferik sinir sistemi patolojisi nöropatik ağrıya neden olabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Nöropatik ağrı nedenleri

Santral nöropatik ağrı nedenleri	Periferik nöropatik ağrı nedenleri	Kazanılmış nedenler
<p>A. Spinal kord düzeyi</p> <p>1. Miyelitler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otoimmün nedenler (Multipl skleroz, Nöromiyelitis optika, transvers miyelit..) - Enfeksiyöz (HIV, sifiliz) <p>2. Metabolik nedenler:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vitamin B12 eksikliği <p>3. Vasküler nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> - İnfarkt - Arteriovenöz malformasyon ve fistül - Hemorajiler <p>4. Spinal kord yaralanması</p> <p>5. Spinal kord kitelleri</p> <p>6. Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopatiler</p> <p>7. Kauda equina</p> <p>8. Radyasyon miyelopatisi</p> <p>9. Siringomiyeli</p> <p>B. Kortikal-subkortikal-talamus-beyinsapı düzeyi</p> <p>1. İnme sonrası nöropatik ağrı</p> <ul style="list-style-type: none"> - Talamik ağrı - Wallenberg sendromu <p>2. Fantom ağrısı</p> <p>3. Multipl skleroz</p> <p>4. Parkinson Hastalığı</p>	<p>Periferik nöropatik ağrı nedenleri</p> <p>Hereditör nedenler</p> <p>1. Hereditör nöropatiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> Charcot-Marie-Tooth Hastalığı, Hereditör sensoriotonomik nöropatiler <p>2. Familial amiloid polinöropati</p> <p>3. Fabry hastalığı</p> <p>4. Kanalopatiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SCN9A “gain of function” mutasyonları (Nav1.7 ilişkili kanalopatiler) Primer eritromeralji Paroksizmal ekstrem ağrı bozukluğu İnce lif nöropatisi - SCN10A mutasyonları (Nav1.8 ilişkili kanalopatiler) İnce lif nöropatisi Familial epizodik ağrı sendromu tip 2 - SCA11A “gain of function” mutasyonları (Nav1.9 ilişkili kanalopatiler) Tam ağrı yokluğu Episodik ağrı atakları <p>5. Porfiri</p> <p>6. Refsum hastalığı</p> <p>7. Tangier Hastalığı</p>	<p>1. İnflamatuvar nöropatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler - Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler - POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoclonal gamopati, deri değişiklikleri) <p>2. Vaskülitik nöropatiler</p> <p>3. Metabolik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diyabetes mellitus - Vitamin B12 eksikliği - Üremi <p>4. Enfeksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV, lepra <p>5. İnce lif nöropatisi</p> <p>6. Postherpetik nevralji</p> <p>7. İlaçlar ve toksinler</p> <ul style="list-style-type: none"> Kemoterapötikler (vinkristin, sisplatin, paklitaksol, metronidazol), alkol, pridoksin <p>8. Kompleks bölgesel ağrı sendromu</p> <p>9. Radikülöpati</p>

KAYNAKLAR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
2. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):315-347. doi: 10.1124/pr.117.014399.
3. Jay GW, Barkin RL. Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon*. 2014 Jan;60(1):6-47. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.12.001.
4. Cohen SP1, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014 Feb 5;348:f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.



NÖROPATİK AĞRI SKALALARI

Zeynep ÜNLÜTÜRK, Çağdaş ERDOĞAN

NÖROPATİK AĞRI SKALALARI

Nöropatik ağrı için geliştirilmiş skalalar; tanısal tarama amaçlı ve değerlendirme amaçlı olarak sınıflanarak incelenebilir.

A-) Tanısal Tarama Amaçlı Skalalar:

Nöropatik ağrıda, nosiseptif ağrıya göre daha sık görülen semptom ve bulguları sorgularlar.

Türkçe geçerlilik güvenilirliği olmayan tanısal skalalar:

ID pain :

6 evet/hayır sorusu içerir. Eklemlere sınırlı ağrı -1 puan diğerleri 1 puandır. Toplam puan -1 ile 5 arası olup, puan arttıkça nöropatik ağrı olasılığı artmaktadır.

Neuropathic Pain

Questionnaire(NPQ):

0-100 arası puan verilen 12 soru(8' i semptom sorgulaması, 2' si ağrının ne kadar hoşnutsuz-bunaltıcı olduğu, 2'si

ağrıyı arttıran faktörler(dokunma, hava durumu)) içerir. Her soruya verilen puanlar önceden belirlenmiş katsayılar ile çarpılır, çıkan değerler toplanır, toplamdan 1.408 çıkarılır. Sonuç 0'ın üstündeyse nöropatik ağrı olasıdır.

StEP (Standardized Evaluation of Pain)

Özellikle bel ağrısı için geliştirilmiştir. 6 sorgulama,10 muayene başlığı vardır.

Ağrı sorgulaması; ağrının şiddeti, yeri, karakteri, tanımlanması, aktivite ile artıp artmadığı ve eşlik eden semptom sorgulaması maddelerini içerir.

Muayene bölümü; cilt değişiklikleri, dokunmaya/ basınca/fırçalamaya hassasiyet, vibrasyon, pinprick, ısı, temporal sumasyon muayenesi ve düz bacak kaldırma testini içerir. Her madde belirlenmiş farklı puanlara sahiptir. Total puan ≥ 4 ise radiküler ağrı var denir.

Türkçe geçerlilik güvenilirliği olan skalalar:

Basit, kısa sürede uygulanabilen, dünya genelinde sık olarak kullanılan skalalardır(tablo-1).

Tablo 1: Türkçe geçerlilik güvenilirliği olan skalalar

Skala	Yazar Türkçe	Duyarlılık – Özgünlük
LANSS	Bennett, 2001	% 85 -- % 80
	A. Yücel ve ark, 2004	% 89.9 -- % 94.2
sLANSS	Bennett, 2005	% 74 -- % 76
	R. Koç ve AK. Erdemoğlu, 2010	% 72.3 -- %80.4
DN4	Bouhassira, 2006	% 83 -- % 90
	I. Unal Çevik ve ark, 2010	% 95 -- % 96.6
painDETECT	Freyenhagen, 2006	% 80 -- % 85
	H. Alkan ve ark, 2013	% 77.5 -- % 82.5

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

Nöropatik ağrı da tanımlayıcı / tanı amaçlı geliştirilen ilk skaladır. Türkiye’de ilk geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan skaladır. 2 başlıktan oluşmaktadır.

5 semptom sorgulama (geçen hafta boyunca)

- batma, karıncalanma, sızlama 0/5 puan
- cilt değişiklikleri 0/5 puan
- dokunmaya hassasiyet 0/3 puan
- spontan ani ağrı 0/2 puan
- ısı değişikliği 0/1 puan

2 muayene

- allodini 0/5 puan
- pinprick testi 0/3 puan

Toplam 12 ve üstü puan nöropatik ağrı tanısı için yeterlidir. Allodini hem semptom sorgulaması hem muayene bölümünde puanlanmaktadır. Dolayısıyla cilt değişiklikleri ve allodini olmayan hasta grubunda sonucun gözden geçirilmesi gerekebilir.

s-LANSS(Self Reported- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

LANSS’ın muayene bölümünün hastanın kendi uygulayabileceği biçime dönüştürülerek düzenlenmiş halidir. LANSS’taki mekanik allodini sorgulaması için hastanın ağrılı bölgesini parmak ile ovalaması, pinprick testi yerine de basınç uygulaması istenmektedir. Puanlama aynıdır. Aynı noktalara dikkat etmek gerekmektedir.

DN4(Doleur Neuropathique en 4 questions)

4 soru altında irdelenen 10 başlıktan oluşmaktadır.

- ilk 2 soru (7 başlık) à semptom sorgulamasını

- 1- Ağrının özelliği: yanma, soğuk, elektriklenme
- 2- Ağrı ile ilişkili durum: karıncalanma, iğnelenme, hissizlik, kaşınma
- diğer 2 soru (3 başlık) àdokunma/iğne hipostezisi ve allodini muayenesini içerir

Her bir başlık 1 puana eşit olup 4 ve üstü puan varlığı nöropatik ağrı tanısı ile uyumludur.

painDETECT:

Nöropatik ağrı komponentinin ortaya konabilmesi amacı ile geliştirilmiş bir skaladır.

İlk bölüm ağrı şiddetini sorgular. Sonrasında hastaya ağrı seyrini tanımlayan belli paternler sunularak bunlardan birini işaretlemesi istenir. Bir sonraki aşamada, hastanın vücut görseli üzerinde ağrılı bölgesini işaretlemesi ve eğer ağrı yayılım gösteriyor ise belirtilmesi istenir. Takip eden bölüm diğer skalalara benzer olarak semptom sorgulamasını içerir. Burada hastadan 7 farklı semptomu sadece var/yok şeklinde değil; 0=hiç, 5=çok şiddetli olacak şekilde puan vermesi istenir.

Puanlamada semptom bölümünden 0-35 arası alınan puana, hastanın işaretlediği ağrı seyrinin tipine göre önceden belirlenmiş -1/0/1 puan ve yayılım gösteriyor ise 2 puan eklenir. Sonuç 12 ve altı ise nöropatik ağrı olası değil, 19 ve üstü ise olası denir. Yani ağrının nöropatik olma kadar olmama olasılığını da ortaya koyabilme özelliği gösterir.

- Nöropatik ağrıda tanı amacı ile geliştirilmiş skalalar tanıyı ağrı uzman olmayanlar için mümkün kılarlar ancak bazı dezavantajları vardır;
- Tek bölgeyi sorgulamaya yöneliktirler, dolayısıyla yaygın vücut ağrısı yada birden çok ağrılı bölgenin varlığında ağrının en şiddetli olduğu bölge hedef alınmalıdır,
- Öykü ve ayrıntılı muayene açısından yetersizdirler,
- %10-20 hastada aşırı/yetersiz tanı konulabilir. Bu nedenle tanının öykü ve muayene ile kesinleştirilmesi gerekebilir,
- Trigeminal nevralsi için çok uygun değillerdir.

Unutulmamalıdır ki tüm bu skalalara rağmen nöropatik ağrı tanısında altın standart klinisyen görüştür.

B-) Değerlendirme amaçlı skalalar**- Ağrının şiddetini ölçmek için kullanılanlar:**

Görsel analog skalada; hasta bir ucunda hiç ağrının olmadığı, diğer ucunda ise olabilecek en şiddetli ağrının olduğu bir doğru üzerinde ağrısını konumlandırır.

Sayısal derecelendirme skalalarında(NRS) hasta tarafından ağrının 0-10 ya da 0-100 arası puanlanması esastır. Sayısal ağrı şiddeti skalasında hastanın ağrının hiç olmadığı 0'dan en kötü ağrı olan 10'a kadar derecelendirilmiş bir doğru üzerinde ağrısını sayısal olarak işaretlemesi istenir.



Bu değerlendirmeyi yapamayacak hastalardan ağrı şiddetini yüz ifadesi gibi sembollerle eşleştirmesini isteyen ölçeklerde bulunmaktadır.

- Ağrının kalitesini ve temporal özelliklerini sorgulayan skalalar:

Bu amaçla kullanılabilir skalalar da 2 başlıkta incelenebilir:

- Nöropatik ağrıya özgü olanlar: Neuropathic Pain Scale(NPS) ve Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

- Tüm ağrı tiplerinde kullanılabilenler: McGill kısa formu-2(SF-MPQ-2) ve Pain Quality Assesment Scale(PQAS)
 - Ağrının farklı parametreler üzerindeki etkisini ölçen skalalar:

Ağrının psikolojik, özürllülük, yaşam kalitesi gibi farklı alanlara olan etkisini değerlendirmek amacı ile kullanılırlar. Nöropatik ağrıda kullanılan skalalar şöyle özetlenebilir(tablo-2).

Tablo 2: Kullanım amaçlarına göre nöropatik ağrı skalaları

Amaç	Skala
Tanısal tarama	LANSS, sLANSS, NPQ, DN4, PainDETECT, ID Pain, StEP
Şiddeti ölçmek	VAS, NRS...
Tedaviye yanıtı değerlendirmek	Ağrı: VAS, NRS... Semptomlar: NPS, NPSI , SF-MPQ-2...
Komorbid durumları değerlendirmek	Uyku: MOS Sleep Scale, Daily Sleep Interference Scale ... Kinezyofobi: Tampa Scale of Kinesiophobia... Mood: Hospital Anxiety Depression Scale, Beck Depression Inventory...
Özürllülük ölçümü	Oswestry Disability Index , Brief Pain Inventory, Dallas Pain Questionnaire, Pain Disability Index...
Yaşam kalitesine etki	SF-36, EQ-5D

KAYNAKLAR

1. Yücel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E ve ark. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain*. 2004 Oct;5(8):427-32.
2. Cruccu G, Sommer C, Anand P ve ark.EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1010-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x
3. Koc R, Erdemoglu AK.Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Med*. 2010 Jul;11(7):1107-14. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00837.x.
4. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1129-35. doi: 10.1016/j.jpain.2010.02.003.
5. Bouhassira D, Attal N.Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S74-83. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.027.
6. Haanpää M, Attal N, Backonja M ve ark. NeuPSIG guidelines on neuropathic painassessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
7. Alkan H, Ardıc F, Erdogan C ve ark. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1933-43. doi: 10.1111/pmc.12222.
8. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):456-466. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1.

İNCE (KÜÇÜK) LİF NÖROPATİSİ



Can Ebru KURT

İnce (küçük) lifler miyelinsiz C ve ince miyelinli, küçük çaplı A-delta (Ad) liflerinden oluşmaktadır.

Bu lifler deride yerleşir ve ağrı-ısı duyusunda görev alırlar (Tablo 1).

Tablo 1: İnce liflerin özellikleri ve görevleri

Aδ lifleri	C lifleri	
Çap < 7µm	Çap: 1.0-1.6µm	
İletim hızı: 20 m/sn	İletim hızı < 2m/sn	
Soğuk persepsiyonu	Sıcak persepsiyonu	
Kutanöz nosisepsiyon	Soğuk persepsiyonunda minimal rol alır	
Keskin ve yoğun ağrı	Künt ve yanıcı ağrı Künt ve yanıcı ağrı Üzerlerinde bulunan polimodal nosiseptörlerle basınç ve bazı kimyasal stimulusları taşıyır	
	Peptiderjik C lifleri	Non-peptiderjik C lifleri
	Substance P ve CGRP gibi peptitler içerirler.	Schwann hücrelerinden salınan GDNF (glial-derived neurotrophic factor)'ün bağlandığı Trk-RET reseptörü taşırlar.
	NGF, TrkA (tirozin kinaz A) reseptörleri taşırlar.	Her iki lif de TRPV1 (transient rec. Pot. Vanilloid-1) taşırlar. C liflerinin yaklaşık %20'si normal koşullarda sessizdir.
	Bu liflerden salınan peptitlerle mast hücreleri aktive olur ve histamin salınır.	Lamina 2'de sonlanırlar
	Bu liflerin DRG santral uzantıları lamina 1 ve 2'de sonlanır.	

İnce ya da küçük lif nöropatisi de bu somatik ve/veya otonomik liflerin tutulumu ile giden periferik nöropatidir. Hastalığın prevalansı 53/100.000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenir. İnce lif nöropatisi birçok nedenle ortaya çıkabilmekte iken en sık diabet ile birlikte gözlenir (Tablo 2). Fakat ince lif nöropatili hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir neden bulunamamakta olup idiopatik hastaların çoğunu 60 yaş üstündeki hastalar oluşturur.

İNCE LİF NÖROPATİSİNDE KLİNİK:

İnce lif nöropatisi aksonal tutulumunun hakim olduğu bir nöropati olması nedeniyle uzunluk bağımlı bir nöropatidir. Başka bir deyişle semptomlar ekstremitelerde distallerden başlayarak ilerler. İnce lif nöropatisinde liflerin fonksiyon kaybına göre hastalar his kaybı gibi negatif ve/veya nöropatik ağrı gibi pozitif semptomlardan şikayetçidir (Tablo 3). Buna ek olarak postganglionik otonomik C liflerinin etkilenmesine bağlı olarak konstipasyon, erektil disfonksiyon gibi otonomik semptomlardanda yakınabilirler.

İnce lif nöropatili hastaların nörolojik muayenesi tamamen normal olabildiği ekstremitelerde distallerinde pinprick (ağrı) ve/veya sıcak-soğuk duyusunda kayıp gözlenebilir. Böyle hastalarda duyu defisitinin olduğu deri bölgelerinde kıllarda azalma, deride kuruma veya çatlama gibi distrofik değişiklikler de gözlenebilir.

İnce lif nöropatisinin tanısı:

Diğer nöropatilerin aksine ince lif nöropatisinde rutin sinir iletim çalışmaları

Tablo 2: İnce lif nöropatisinin nedenleri:

1. Metabolik ve endokrinolojik nedenler:
 - a. Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı
 - b. Metabolik sendrom
 - c. Hiperlipidemi
 - d. Tiroid metabolizmasındaki bozukluklar
2. Vitamin B12 eksikliği
3. Bağ dokusu hastalıkları
4. Otoimmün hastalıklar
 - a. Sjögren sendromu
 - b. Celiac hastalığı
5. Paraproteinemiler
6. Kriyoglobulinemiler
7. Paraneoplastik sendromlar
8. İmmün nöropatiler
GBS (özellikle duyuşal formlar)
9. Enfeksiyonlar
 - a. HIV enfeksiyonu
 - b. HCV enfeksiyonu
10. Nörotoksik ilaçlar
 - a. Metronidazol
 - b. TNF inhibitörleri
 - c. Kemoterapötik (bortezomid)
 - d. Nitrofurantoin
11. Alkol kullanımı
12. Fibromiyalji
13. Hereditör hastalıklar
 - a. Fabry hastalığı
 - b. Tangier hastalığı
 - c. Hereditör sensori-otonomik nöropati (HSAN)
 - d. Familial amiloid polinöropati
 - e. Na kanal patolojileri (SCN9A, SCN10A)
14. Nadir nedenler
 - a. Amiyotrofik lateral skleroz
 - b. Parkinson Hastalığı
 - c. Kritik hastalık nöropatisi
 - d. Pompe hastalığı
 - e. Ehler-Danlos Sendromu

ve elektromiyografi bulguları normaldir. Çünkü sinir iletim çalışmaları büyük ve orta çaplı miyelinli liflerin iletimini göstermekte olup küçük çaplı miyelinli ve

Tablo 3: İnce lif nöropatisinde görülen semptomlar

1. Pozitif semptomlar (Hastaların yaklaşık %40'ında gözlenir)
 - a. Yanma
 - b. Karıncalanma
 - c. Batma
 - d. Elektriklenme
 - e. Allodini
 - f. Kaşıntı
 - g. Kramp
 - h. Huzursuz bacak sendromu
2. Negatif semptomlar (Hastaların yaklaşık %40'ında gözlenir)
 - a. His kaybı
3. Otonomik semptomlar
 - a. Terlemede artma/azalma
 - b. Kuru göz ve ağız
 - c. Yüzde "flushing"
 - d. Erektıl disfonksiyon
 - e. Deride renk değişiklikleri
 - f. Gastrointestinal sistem dismotilitesi (diare, kabızlık, mide boşalımında yavaşlama)

miyelinsiz lifler değerlendirilememektedir. Bu nedenle ince liflerin değerlendirilmesi için farklı elektrofizyolojik yöntemler uygulanmaktadır.

Mikronörografi standart sinir iletim çalışmalarının aksine tek bir afferent sinir lifinin uyarılması ile oluşan yanıtın değerlendirilmesini sağlar.

Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART), iyontoforez yöntemi ile asetilkolin ile sinir uyarımı ile postganglionik sempatik kolinerjik liflerin fonksiyonlarını değerlendirir. Sensitivitesi %60-80 arasında değişmektedir.

Kutanöz sessiz süre ("Cutaneous silent period", CSP), bir kutanöz sinirin güçlü uyarımı sonrasında istemli kas kasılmasında ortaya çıkan kısa süreli durma periyodudur. Refleksin afferentinin A-δ lifleri olması nedeniyle ince lif fonk-

siyonları hakkında bilgi verir.

Kardiovasküler otonomik refleksi testi ya da kalp hızı değişkenliği, valsalva ve derin inspiyumda kalp hızında değişikliklerin kaydedilmesi prensibine dayanır. Değişkenliğin kaybolması otonomik liflerdeki disfonksiyonu gösterir. Sensitivitesi % 28-75 gibi geniş bir aralığa sahiptir.

Ağrı ilişkili uyarılmış potansiyeller ("Pain related evoked potentials" PREP), Pin-prick duyusunu uyarıcı konsantrik yüzey elektrotu ile uyarı verilirken subkutan Cz elektrodu ile EEG kaydı yapılır.

"Contact heat evoked potentials" (CHEP), maksimum 51°C'de verilen sıcak uyarıcı sonrasında Cz, Pz ve Fz EEG elektrotları ile potansiyeller kaydedilir.

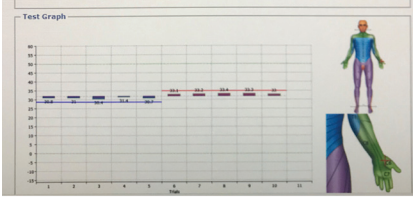
Lazer uyarılmış potansiyelleri ("Laser evoked potentials", LEP), genellikle CO₂ lazer uyarısı sonrasında Cz, Pz ve Fz'den alınan EEG kaydından oluşur.

Termoregulator terleme testi sıcak bir ortamda hastanın cildine sürülen nemle rengi değişen pudra yardımı ile terleme miktarı değerlendirilir.

Sempatik deri yanıtı, sempatik kolinerjik liflerin uyarılması sonrasındaki yanıt ölçülerek otonomik lif fonksiyonları değerlendirilir.

Lazer doppler "flare" görüntüleme ise akson refleksi prensibine dayanır. Sıcak, histamin, mentol, kapsaisin ve asetilkolin gibi uyarıcılarla C liflerinin aktive olması sonucunda nörojenik vazodilasyon oluşur. Bu vazodilasyon doppler ile ölçülür.

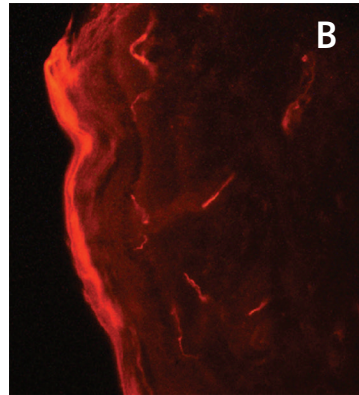
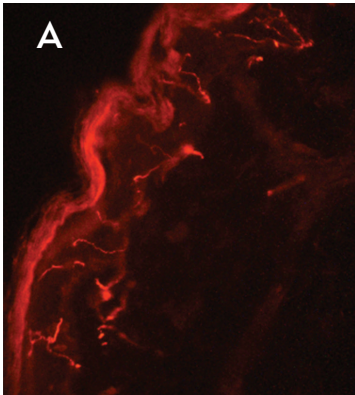
Kantitatif duyu testleri (Quantitative sensory testing, QST), sıcak, soğuk, vibrasyon, ağrı gibi duyarının eşliğini değerlendiren bir testtir. (Resim 1)



Resim 1: Bilgisayar destekli kantitatif duyu testinde sol el palmar yüzünde sıcak ve soğuk eşişinin değerlendirilmesi. Mavi ve kırmızı çizgiler normal eşik değeri göstermekte olup hastanın değerleri normal sınırlardadır.

Deri biyopsisi, ince lif nöropatisinin tanısında yukarıda bahsedilen tanı yöntemleri arasında en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmaktadır. Günümüzde hala ince lif nöropatisinin tanısında “altın standart” kabul edilmektedir. Bu yöntem 3-5 mm’lik “punch” aleti kullanılarak alınan deri örneğinde ince liflerin değerlendirilmesidir. Biyopsi sıklıkla lateral malleolün 10 cm proksimalinden alınır. Uzunluk bağımlı nöropatiyi göstermek için bazı hastalarda buna ek olarak uyluktan da biyopsi alınmaktadır.

dir. Biyopsi lokal anestezi altında steril koşullarda uygulanır. Görülen komplikasyonlar uzamış kanama ve yara yeri enfeksiyonu olup komplikasyon oranı 1.9/1000’dir. Biyopsi materyali fikse edildikten sonra dondurulur ve 50 mm’lik kesitler alındıktan sonra pan-aksomal bir belirteç olan PGP 9.5 (Protein gene product 9.5)’a karşı geliştirilmiş antikörlerle immünohistokimyasal yöntemlerle boyanır. 2010 yılında yayınlanan EFNS/PNS deri biyopsisi değerlendirme kılavuzuna göre değerlendirilir. Bu değerlendirmeye göre epidermisi geçen lifler sayılır ve epidermis uzunluğuna bölünerek intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ölçülür. Yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlere göre lif sayısında azalma varlığı tespit edilir. Çoğunlukla 7 lif/mm altındaki lif yoğunluğu varlığında ince lif nöropatisinden söz edilmektedir. Buna ek olarak subepidermal lif yoğunluğu, kıl foliküllerinin ve ter bezlerinin invazyonunda azalma da ince lif nöropatisi hakkında bilgi verir.



Resim 2: Soldaki proksimal uyluktan (A), sağdaki ise lateral malleolün 10 cm proksimalinden (B) alınan deri biyopsisi örneklerinin PGP 9.5 antikoru ile boyanmasıdır. Distalden alınan örnekte lif kaybı gözlenmektedir (B) (x20’lik büyütme).

Konfokal korneal mikroskopi de deri biyopsisi gibi deri yerine korneadaki lif yoğunluğunu invaziv olmayan bir mikroskop ile değerlendiren bir yöntem olup azalmış lif sayısının ince lif nöropatisini desteklemektedir.

İnce lif nöropati tanısı sonrasında hastalarda etiyolojiye yönelik testler yapılması gerekmektedir. Bu testlerin en başında en sık neden olan diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransının araştırılmasıdır. Bu amaçla açlık kan şekeri ve sonrasında oral glukoz tolerans testinin yapılması önerilmektedir. Diğer testler Tablo 4'te özetlenmiştir.

TEDAVİ:

İnce lif nöropatisinin tedavisi nöropatik ağrı tedavisi ve nedene yönelik tedaviden oluşmaktadır. Nöropatik ağrı daha

önce yayınlanan tedavi kılavuzlarına göre yapılmaktadır. Eğer ince lif nöropatisinin nedeni belirlenmiş ise primer hastalığa yönelik tedaviler gündeme gelmektedir. Diyabetik hastalarda kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesi ince lif nöropatisinin ilerlemesinin önlenmesinde önem taşımaktadır. Buna ek olarak ailevi amiloid nöropati saptanan hastalarda hastalığı modifiye eden eden tafamidis gibi tedavileri başlanması nöropatinin sınırlanması açısından oldukça önemlidir.

Tüm bu tedaviler altında hastaların yaklaşık %30'unda nöropatik ağrılar artarken, %10'unda kendiliğinden düzeler. Altta yatan nedene göre oran değişmekle birlikte hastaların yaklaşık %13'ünde 2 yıl içinde kalın lif nöropatisi tabloya eklenir.

Tablo 4: İnce lif nöropatisinde nedene yönelik yapılan laboratuvar testleri:

Hastalık	Tanı testleri
Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı	Oral glukoz tolerans testi, açlık kan şekeri ve HbA1C
	CRP, ESR, kan biyokimyası, tam kan sayımı, TFT
Vitamin eksiklikleri	Serum folik asit, homosistein, B12
Vaskülit ve bağ dokusu hastalıkları	RF, antinükleer antikorlar, sitoplazmik antikorlar, kompleman faktörleri ve hepatit belirteçleri
Paraproteinemiler	Serum ve idrar elektroforezi
Enfeksiyon	HIV, sifiliz
Celiac Hastalığı	Transglutaminaz antikorlar

KAYNAKLAR

1. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al, European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17(7):903-12. e44-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
2. Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2017 Oct;30(5):490-499. doi: 10.1097/WCO.0000000000000472.
3. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve.* 2016 May;53(5):671-82. doi: 10.1002/mus.25082. Epub 2016 Mar 12.



DIYABETİK NÖROPATİK AĞRI

Hale TÜZÜN, Mehmet Ali AKALIN

Diabetes mellitus insülin eksikliği ve/veya insülin etkisindeki defektler sonucunda karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolizma hastalığıdır.

Diyabet dünya çapında en hızlı artan hastalıktır. Dünyada 11 yetiştikten 1'inde diyabet (425 milyon), bir milyondan fazla çocuk ve ergende tip 1 diyabet vardır. 2045 yılında %48 oranında artarak 630 milyon diyabet hastası olacağı ön görülmektedir.

Ülkemizde diyabet sıklığını araştırmak üzere 1998 ve 2010 (TURDEP-I ve II) yıllarına yapılan 2 çalışmada TURDEP-I'e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda %90, obezite ise %44 artmıştır. TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %16,4'e ulaştığı görülmüştür.

Mevcut tedavi stratejileri, hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonların gelişmesini yeterince önleyemekte dolayısıyla insan sağlığına ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Küresel sağlık harcamalarının % 12'si diyabete harcanmaktadır.

Nöropati tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların %50'sini etkileyen en sık görülen

Tablo 1: Diyabetes Mellitus sınıflaması

1. Tip 1 diyabet
 - β hücreleri tahribatı
2. Tip 2 diyabet
 - Progresif insülin sekresyon defekti
3. Gestasyonel Diyabet
4. diğer spesifik diyabet türleri
 - Monojenik diyabet sendromları
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - İlaç veya kimyasal yolla diyabet

komplikasyondur. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati tespit edilebilirken, 20 yıl sonunda bu oran %50'ye çıkmaktadır. DM'da (Diyabetes Mellitus) tanı için seçilen yöntem ve kriterlere bağlı olarak klinik ve subklinik diyabetik polinöropati (DPN) prevalansı %10-90 arasında bildirilmiştir ve hastaların %50 'sinde asemptomatik seyredebilir.

Diyabetik polinöropati patogenezinde metabolik, vasküler, nörotrofik, genetik ve immünojenik faktörler rol almaktadır. Ancak en önemli etken metabolik ve vasküler faktörlerdir.

DPN için gelişimi için risk faktörleri

- Hiperglisemi
- Hastalığın süresi
- Yaş
- Boy uzunluğu ve vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olması
- Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabetik retinopatinin olması
- Kolesterol ve trigliserid yüksekliği/ HDL kolesterolün düşük olması
- Alkol ve sigara kullanımı
- Genetik yatkınlık

Distal Simetrik Polinöropati (DSP)

En yaygın diyabetik nöropati tipidir. Sinsi başlangıçlıdır bu nedenle uzun süre asemptomatik kalabilir. Kronik seyirlidir. Tüm duyu modaliteleri etkilenir. İnce ve kalın miyelinli lifler birlikte veya farklı zamanlarda tutulabilir. Uzun süre duyuusal semptomlar ön plandadır. Motor yakınmalar ve bulgular daha geç ortaya çıkar. Semptomlar simetrik ve ekstremitelerde distallerindedir, geceleri ve hasta yorgunken daha belirgindir. Periferik sinirler uzunluğa bağlı olarak tutulur ve en uzun sinirler önce etkilenir.

Yakınmalar alt ekstremitelerde distalinden başlar, diz seviyesine geldiğinde çoğunlukla ellerde semptomlar başlar ve proksimale doğru ilerler. İleri dönemlerde gövde ve verteks de etkilenir. Otonom sinir sistemi tutulumu DSP olan hastaların %50'sinde vardır. Yakınmalar ayaklarda çorap varmış hissi, pamuk ya da çakıl taşı üzerinde yürüme hissi, karıncalanma, yanma, üşüme, hissizlik, iğnelenme, kramp, ağrı, hassasiyet şeklinde olabilir.

Nörolojik muayenede ilk önce vibrasyon hissi azalır, daha sonra tüm duyu modalitelerinde azalma görülür. Ağır distal motor zaaf genelde yoktur ancak ekstensor digitorum brevis kasında atrofi olabilir. Aşıl refleksi alınmaz, ileri dönemlerde tüm derin tendon refleksleri (DTR) azalır veya kaybolabilir. Ancak ince lif nöropatisinde DTR kaybı olmayabilir. Trofik değişiklikler ve otonom sinir sistemi tutulumuna dair bulgular saptanabilir. Hastalarda DSP'nin komplikasyonları olan nasır, ağrısız ülserler (%15), nöropatik ödem, Charcot eklemi(%2) görülebilir. Ayak yarası hem ince hem de kalın lif tipi nöropatide gelişebilir. Yük

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Simetrik	Asimetrik
1. Distal Simetrik Polinöropati 2. Diyabetik otonom nöropati 3. Akut Ağrılı distal nöropati + kilo kaybı (diyabetik kaşeksi) 4. İnsülin nöriti 5. Ketoasidoz sonrası polinöropati 6. Glukoz tolerans bozukluğu ile 7. Diyabette CIDP	1. Radikülopleksus nöropatileri <ol style="list-style-type: none"> a. Lumbosakral b. Torasik c. Servikal 2. Mononöropatiler <ol style="list-style-type: none"> a. Median nöropati (karpal tünel s.) b. Ulnar nöropati (Dirsekte) c. Peroneal nöropati (Fibula başında) 3. Kranial nöropatiler

taşıyan ayak bölgelerinde gelişir. Derin duyu kaybı, ağrıya duyarsızlık, ayak kaslarında atrofi, terleme bozuklukları, kapiller kan akımı bozukluğu ve ödem ayak yarası gelişiminde rol oynayan patolojik değişikliklerdir. Nöropatik ülsleri ayak sıcağı ve nabızlar palpe edilebilir.

Charcot eklemi/nöropatik artropati nadir görülen bir durumdur. Bu hastalarda tekrarlayan travma ve ayakta cerrahi girişimler, patolojik kırıklar nedeni ile metatarsofalangeal ve metatarsal-tarsal eklemlerde dejenerasyon ile karakterizedir. Akut evrede ayakta şekil bozukluğu ve şişlik, ısı artışı, ağrı, ayak arkalarında çökme ve kemiklerde fragmentasyon görülür. Bir sonraki birleşme evresinde kemik fragmanlar rezorbe olur, ödem azalır. İyileşme evresinde kemiklerde son remodelizasyon olur ve ayak stabil bir hal alır.

Duyusal ataksi, tendon refleksi kaybı, nöropatik ayak ülserasyonu ve artropati ile otonom bulguların birlikteliği diyabetik psödotabes olarak tanımlanır.

Diyabetik Otonom Nöropati (ON)

Somatik sinirler içindeki otonom lifler organlara giden liflerden daha erken tutulur. DSP si olan hastaların %50'sinde otonom nöropati vardır. Diyabetli hastada otonom belirtiler varsa DSP de vardır. Saf ON nadirdir. Subklinik seyredebilir. Diyabet tanısından kısa süre sonra ON semptomu olmayan hastalarda kardiyovasküler refleks anormallikleri saptanabilir.

Diyabetik ON'de, hipoglisemi belirtilerinin farkına varılmaması, lakrimal gland ve pupil disfonksiyonu, kardiyovasküler bozukluklar (aritmî, postural hipotansiyon, postural senkop, anormal kalp hızı değişiklikleri), termore-

gülütuar bozukluklar (distal anhidroz, gustatuar terleme, ısı değişikliklerine anormal vazomotor cevap), gastrointestinal sistem bozuklukları (özafageal, mide, duodenal, kolon ve safra kesesi atonisi, diyabetik diyare), anal sfinkteri zaafî, genitoüriner sistem bozuklukları (mesane atonisi, inkontinans, empotans, retrograd ejakülasyon) görülebilir.

Kardiyak otonom nöropati (KDON) Yeni tanı alan diyabetlilerin %7,7'sinde, ileri evre hastaların %90'ında saptanabilir. KDON olanlarda sessiz MI riski %1,96, diyabetiklerde tüm nedenlere bağlı ölümlerin %1,6-2,1'i ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri %1,9-3'nü oluşturmaktadır. Bu nedenle KDON takibi önemlidir. Tip 1 DM'da tanı aldıktan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'da tanı sırasında mutlaka DON semptom ve bulguları araştırılmalı, KHAD yapılmalı. Sonuç negatif ise yılda bir kez inceleme planlanmalı, pozitif ise tanı ve tedavi planlanmalıdır.

Tanısal testler; kalp hızı değişkenlik analizi, ortostatik hipotansiyon testi, QT aralığı, ambulatuar kan basıncı izlemi, KHD spektral analizi, kardiyak vagal barorefleks duyarlılık ölçümü, sintigrafi, kas sempatik sinir aktivitesi bakılmasıdır.

Akut Ağrılı Nöropati

Nadir görülür. Erkeklerde ve 6-7. dekadlarda daha sıktır. Geç başlangıçlı diyabetin ilk belirtisi olabilir. Ani başlangıçlı, ağrılı, pozitif bulguların ön planda olduğu bir tablodur. Duyu kaybı az ya da yoktur. Motor fonksiyonlar korunmuştur. Hastalar ekstremitelerde distalde belirgin, proksimale yayılma eğilimi gösteren yanıcı ağrı, proksimal kaslarda derin, yırtıcı sancı, kramp tanımlarlar. Depresyon, şiddetli kilo kaybı ve kaşeksi

eşlik eder. Aylar içinde spontan düzelmeye eğilimindedir. Hiperglisemi kontrolü ve kilo alımı iyileşme sürecini kısaltır.

Tedavinin Tetiklediği Nöropati/İnsülin Nöriti

İnsülin veya oral antidiyabetiklerle tedaviye başlandıktan 4-8 hafta sonra gelişir. Nöropati gelişme riski tedaviye başlandıktan sonra HbA1c'nin 3 ayda %2 den fazla düşürülmesi ile %20, %4 den fazla düşürülmesi ile %80'dir. Duyusal ve ağrılı, distal simetrik nöropatidir. Düzelmeye yavaştır.

Bozulmuş glukoz toleransı ve metabolik sendrom ile ilişkili nöropati

Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda nöropati oranı %11-25 olarak bildirilmiştir. Diğer bir bakış açısıyla idiyopatik nöropatili hastalarda %25-%62 oranında prediyabet saptanmıştır. İdiyopatik nöropati saptanan kişilerde bozulmuş glukoz toleransı sıklığının benzer yaş grubuna göre 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığının %7'sini kaybeden veya vücut kitle indeksini normale döndüren ve haftada 150 dakika boyunca ılımlı aerobik egzersiz yapan kişilerde kan glukozu kontrolü ve lipid metabolizmasında anlamlı iyileşme olmakta bu da intraepidermal sinir lif yoğunluğunda önemli artışa neden olmaktadır. Sonuçta 2 yıllık bir dönem boyunca nöropatik ağrı da belirgin iyileşme görülmektedir.

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)

Literatürde, diabetes mellitus hastalarının CIDP geliştirme riskinin daha yüksek olabileceği önerisinde bulunul-

masına rağmen diabetes mellitus'un CIDP gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı durumlarda diyabetik radikülopleksus nöropatileri veya diğer diyabetik nöropati tipleri yanlış olarak CIDP olarak isimlendirilebilir. CIDP tanısı konduğunda immün modüle edici ajanlarla tedavi edilir.

Proksimal Motor Nöropati (Diyabetik Amyotrofi/Femoral Nöropati)

Tip 2 DM'da ve 5-6. dekadlarda sıkıtır. Hastaların 1/3'ün de diyabetin ilk bulgusu olabilir. Genellikle kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. Akut veya subakut başlar, genellikle unilateral nadiren bilateral tutulum olabilir. Pelvis kavşağı ve uyluk kaslarında dinlenmekle geçmeyen şiddetli ağrı, güçsüzlük (kuadriseps) ve atrofi vardır. Haftalar içinde kalça fleksiyonu ve diz stabilizasyonu bozulur. Patella refleksi kaybolmuştur. %60 vaka da DSN, kilo kaybı, kaşektik görünüm ve depresyon eşlik edebilir. BOS incelemesinde hücre ve protein artışı vardır. 6-8 ayda sekelle iyileşme görülür.

Torakoabdominal Nöropati

En sık orta yaş ve diyabeti hafif seyreden hasta grubunda görülür. Şiddetli göğüs ve karın ağrısı radiküler özellikle veya farklı tanımlanabilir. Pozitif duyusal belirtiler eşlik edebilir. Genellikle unilateral bazen bilateraldir. Kas güçsüzlüğü olabilir ancak değerlendirilmesi ve tanınması güçtür. Kilo kaybı tablonun bir parçası olabilir. EMG incelemede paraspinall, interkostal, abdominal kaslarda fibrilasyon saptanır. Prognoz iyidir. Semptom ve bulgular 6-24 ay içinde kendiliğinde düzelir.

Fokal Ekstremitte Nöropatisi

En sık etkilenen periferik sinirler median, ulnar, radial, femoral, peroneal ve lateral femoral kutanöz sinirdir. Nadi-ren frenik sinir etkilenebilir. Fokal iske-mi, tuzak, bası ve travmaya bağlı olarak gelişir. Mononöropati veya mononöritis multiplaks şeklinde olabilir.

Kranial Nöropati

En sık III ve IV. Kranial sinirler tutulur. VI. sinir daha nadir etkilendir. Ancak VII. Sinir tutulumu diyabetiklerde normal popülasyona göre daha sıktır. İleri yaşta daha sıktır. Diplopi ve oftalmop-leji günler içinde yerleşir, hastaların %50'sinde öncesinde periorbital ve/veya frontal ağrı vardır. Pupil korunmuştur. Glisemi kontrolünden bağımsız olarak ortalama 3 ay içinde düzelir.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [<http://www.diabetesatlas.org>]. Brussels, Belgi-um:2017.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
4. American Diabetes A. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S7-S12.
5. Bodman MA, Varacallo M. *Diabetic Neuropathy*. StatPearls. Treasure Island (FL):2018.
6. American Diabetes A. 2. Classification and Dia-gnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
7. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(1):1-26, v.
8. Juster-Swityk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016;5.
9. Gibbons CH. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):127.
10. Smith AG. Impaired glucose tolerance and meta-bolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Perip-her Nerv Syst*. 2012;17 Suppl 2:15-21.
11. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle interventi-on for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294-9.
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, Group KS. Neuropathic pain in diabe-tes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009;10(2):393-400.
13. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009;73(1):39-45.
14. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Comparison of diabetes patients with "demyelinating" diabetic sen-sorimotor polyneuropathy to those diagnosed with CIDP. *Brain Behav*. 2013;3(6):656-63.
15. Bokhari SRA, Inayat F, Salman S, Afzal MS, Khan KA. The Syndrome of Diabetic Amyotrophy: A Preventable Disaster? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(6):S91-S3.
16. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD006521.



TUZAK NÖROPATİLER

Hanife KÜÇÜKYILDIZ, Burhanettin ULUDAĞ

Periferik sinirlerin beslenmesi, yeterli oksijen desteğinin olması, içindeki mikrovasküler yapıdan ve çevresindeki vasküler ağlardan sağlanır. Miyofasial bantlar, fibröz yapışıklıklar, osteofitler veya yer kaplayıcı lezyonlar nörovasküler yapılarda bası, sıkışma ve gerilmeye neden olarak sinir hasarına yol açabilirler. Tuzak nöropatiler periferik sinirlerin belirli segmentlerinin belli bir anatomik alanda sıkışması sonucu ortaya çıkar. Bası uzun sürerse etkilenen sinir alanında iskemi, fokal demiyelinizasyon, elektromiyografide fokal iletim bloğu görülebilir.

Sinir üzerinde kompresyon sonucu; miyelin kılıfı inceler ve düzensiz hale gelir, kan-sinir bariyeri zarar görür. Bunun sonucu sinir içine makromolekül geçişi artar, aksonal transport bozulur, arteriyel kan akımı ve venöz kan dönüşte azalma olur ve terminal aksonda iskemi sonrasında da Wallerian dejenerasyon meydana gelir.

Metabolik bozukluklar, bağ dokusu hastalıkları, kronik nutrisyonel yetersizlik, vasküler yetmezlik, toksik madde maruziyeti ve genetik yatkınlık durumlarında periferik sinirlerin basıya duyarlılığı artar (Tablo 1).

Tablo 1: Periferik sinirlerin basıya duyarlılığını arttıran faktörler

Anatomik yapılar	Fibrotendinöz bant, servikal kosta, ligamentöz yapışıklıklar
Metabolik	Diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, amiloidoz, böbrek yetmezliği
Nörovasküler	Vaskülit, vasküler yetmezlik ,anemi
Toksik	Toksik metaller, farmakolojik ajanlar
Enfeksiyon	Staphylococcus, candida albicans, virüsler, difteri, lepra
Nutrisyonel	Kronik vitamin C, B12, B6, magnezyum eksikliği
Travma	Delici ve künt yaralanmalar
Nöromusküler	Kas tonus değişiklikleri (örn: spastisite), fibromiyalji
Elastisite kaybı	Skleroderma, yaşlılık
Proliferatif durumlar	Diffüz idiopatik iskelet hiperosteozisi, Paget Hastalığı
İnflamatuvar	Romatoid Artrit

Tuzak nöropatiler sıklıkla yavaş ilerleyici bir seyir gösterir, kuvvet kaybı geç dönemde ortaya çıkar. Klinik olarak ağrı

ve pareteziler ön plandadır.

Aşağıdaki tabloda tuzak nöropatiler gösterilmiştir (Tablo2).

Tablo 2: Üst ve alt ekstremitelerde görülen tuzak nöropatileri ve tuzaklanma bölgeleri

SİNİR	TUZAK BÖLGESİ	HASTALIK
MEDİYAN	Bilek kanalı Ön kol Dirsek ön yüzü	Karpal tünel sendromu Anterior interosseos nöropati Pronator sendrom
ULNAR	Dirsek Bilek Avuç içi	Kubital tünel sendromu Guyon kanalı distali tuzak nöropatisi Derin motor dal ve yüzeysel duyu dalı nöropatileri
RADİYAL	Kol-spiral oluk Dirsek Bilek	Cumartesi gecesi veya Balayı nöropatisi Posterior interosseos sendrom Yüzeysel radyal sinir nöropatisi
LATERAL FEMORAL KUTANÖZ	İnguinal ligament	Meraljia parestetika
PERONEAL	Diz -fibula başı	Fibula başı peroneal nöropati
TİBİAL	Ayak bileği mediali	Tarsal tünel sendromu

ÜST EKSTREMİTE TUZAK NÖROPATİLERİ

1. Mediyal sinirin tuzak nöropatileri

a. Karpal Tünel Sendromu (KTS)

Mediyal sinirin, el bileğinde, karpal tünel adı verilen kanal içinde uzun süreli basıya maruz kalması sonucu oluşur. En sık görülen tuzak nöropati tipidir. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kez daha sık gözlenir. Çocuklar ve gençlerde görülebildiği gibi, 40-60 yaş aralığında daha sıkça rastlanır. Genellikle idiyopattir, ancak gebelik, diyabet, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, akromegali, obezite ve romatoid artritte görülme sıklığı artar. Ayrıca yapısal olarak karpal tünel çap darlığı, tünel içinde

madde birikimi, ganglion, travma, kanama gibi nedenlerle de oluşabilir. Sıklıkla ilk etkilenen dominant eldir, zamanla diğer elde de görülebilir.

Yakınmalar, ilk 3 parmak ve 4. parmanın lateral yarısında ağrı ve parestezi, tenar kaslarda kuvvet kaybıdır. İleri olgularda tenar kasta atrofi görülebilir. Ağrı ve pareteziler gece, uykuda daha sıktır. Hasta eldeki uyuşma ile sıklıkla uyanır ve elini ovuşturma sallama gibi hareketler ile yakınmalarını geçirmeye çalışır. Elini yoğun kullanan kişilerde, çalışırken de şikayetler ortaya çıkabilir.

İleri olgularda nörolojik muayenede, ilk 3 parmakta ve 4. parmak lateral yarısında hipoestezi, parestezi, hiperaljeksi gibi duysal bulgular ve tenar kasta

atrofi görülebilir. Hafif olgularda nörolojik muayene normal bulunabilir, bu durumda phalen ve tinnel gibi provokatif testlerden faydalanılabilir. Phalen testi; el bilekten tam fleksiyonda 30- 60 saniye tutulduğunda, median sinir dağılımında pareteziler ortaya çıkarılır. Aynı işlem el bileği dorsifleksiyonda tutularak da yapılabilir. Tinel bulgusu ise el bileğinin medial yüzden perküsyonu ile median sinir dağılımında paretezilerin ortaya çıkmasıdır.

Tanıda en değerli test elektronöromiyografi (EMG). EMG'de median sinirin duysal dallarında latans uzaması, ileti hızında yavaşlama ve duysal aksiyon potansiyelinin amplitüdünde düşme görülür. Karpal tünel düzeyinde duysal segment çalışmalarında, karpal tünel segmentinde iletim hızında belirgin yavaşlama saptanır. Median sinir motor iletim çalışmasında distal latansta uzama ve ileri olgularda bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde düşme vardır. Hafif olgularda EMG'de motor iletim çalışmaları normal olmasına rağmen duysal latanslarda uzama, orta şiddette olgularda hem duysal hem de motor latanslarda uzama görülür, aksonal kayıp bulgularına rastlanmaz. İleri olgularda iğne EMG de fibrilasyon ve pozitif keskin dalga gibi denervasyon potansiyelleri, yüksek amplitüdü, geniş süreli, polifazik motor ünit potansiyelleri görülür.

Özellikle akut gelişmiş karpal tünel sendromu olgularında el bileğine yönelik MRG, BT veya ultrasonografi testlerine başvurulabilir. Ancak KTS tanısı için zorunlu incelemeler değildir.

Karpal tünel sendromu ayırıcı tanısında C6, C7 radikülopatiler, nörojenik torasik çıkış sendromu, talamusta küçük laküner infartların benzer klinik

bulgular oluşturabileceği dikkate alınmalıdır. Yine spinal kordu etkiyebilecek multiple skleroz gibi hastalıklarda da el-lerde pareteziler görülebilir.

Tedavi: Hafif ve orta median nöropatide, basının etkisini azaltmaya yönelik cihazlar (splintler), ultrasonografik tedavi, lokal kortikosteroid enjeksiyonu, NSAİİ, oral steroid denenebilir. Ancak ağır median nöropati varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Karpal tünel sendromu tedavisi süresince nöropatik ağrı gelişebilir. Böyle bir durum söz konusu ise, gabapentin, pregabalin, NSAİİ, trisiklik antidepressanlar tedaviye eklenebilir.

b. Pronator Teres Sendromu

Median sinirin ön kolun proksimalinde pronator teres kası düzeyinde tuzaklanması sonucu oluşan klinik tablodur. Profesyonel bisiklet kullanıcılarında sık görülür. Klinikte avuç içinin lateral kısmında ağrı ve duysal kayıp görülür. EMG'de sinir iletim çalışmalarında ön kol kaslarında ileti hızlarında uzama ve fokal ileti blokları saptanır. İğne EMG'de median sinir tarafından innerve edilen ön kol kaslarında (ör: flexor carpi radialis) denervasyon ve nörojenik tipte değişiklikler görülebilir. Tedavide fiziksel aktivitenin azaltılması, NSAİİ, tuzak bölgesine kortikosteroid veya lokal anestetik ajan enjeksiyonu denenebilir.

c. Anterior interosseöz nöropati (Kiloh-Nevin sendromu)

Nadirdir, üst ekstremitte fokal nöropatilerinin %1'ini oluşturur. Anterior interosseöz sinirin (AİS) basıya uğraması, travma veya değişik nedenlerle enflamasyonu sonucu ortaya çıkar. AİS dirseğin hemen altında median sinirin ana gövdesinden ayrılan pür motor bir

sinirdir. Mediyen sinirden ayrıldıktan sonra distale doğru ilerliyerek, anterior interosseöz membran ve anterior interosseöz arterle birlikte seyrederek, ön kol fleksör kaslarını innerve eder. Fleksör pollicis longus, pronator kuadratus ve fleksör digitorum profundus kaslarını innerve eder.

Anterior interosseöz sinirin duysal dalı olmadığından fokal nöropatilerinde duysal bulgu beklenmez. Ancak ön kolda antebraikiyal fossa civarında iyi lokalize edilemeyen ağrı sıkça görülür. AİS nöropatisinde temel bulgu başparmak ve işaret parmağı arasında yapılan kısıkaç hareketindeki zaafiyettir.

Tanısı klinik muayene ve EMG ile konur. EMG'de rutin mediyen sinir duysal ve motor iletimleri normaldir. İğne EMG'de mediyen sinir innervasyonlu ön kol fleksör kaslarında (Fleksör pollicis longus, pronator kuadratus ve fleksör digitorum profundus) denervasyon ve nörojenik tipte tutulum saptanır. Ayırıcı tanıda C7-8 radikülopatiler dikkate alınmalıdır. AİS nöropatisi düşünülen hastalarda ön kol MRG ve ultrasonografi etyolojik nedenler yönünden çoğunlukla gereklidir.

Tedavide alta yatan faktöre göre cerrahi, atel, bandaj, NSAİİ, lokal kortikosteroid uygulaması yapılır.

2. Ulnar sinirin tuzak nöropatileri

a. Kubital tünel sendromu

Ulnar sinirin dirsek düzeyinde (kubital kanalda) basıya uğraması sonucu ortaya çıkar. Hastalarda beşinci parmak ve dördüncü parmağın ulnar yarısında, hipostezi ve parestezi yakınmaları vardır. İleri olgularda elde interosseal kaslarda güç kaybı ve atrofi de eşlik edebilir. Karpal tünel sendromundan sonra en sık

görülen tuzak nöropatidir. Klinik olarak iki önemli muayene bulgusu gözlenebilir:

Wartenberg bulgusu: 4. interosseal kastaki kuvvet kaybından dolayı beşinci parmağın abduksiyonda kalmasıdır.

Froment bulgusu: Kağıdın baş parmak ile işaret parmağı arasında tutulması sırasında, eğer adductor pollicis kasında güçsüzlük varsa, addüksiyon güçsüzlüğünü kompanse edebilmek için mediyen sinir ile inerve fleksör pollicis longus kasılır ve baş parmak distal fallanksı fleksiyona gelir.

Kubital tünel sendromu tanısında tüm tuzak nöropatilerinde olduğu gibi en önemli yardımcı inceleme EMG'dir. Ulnar sinir iletim çalışmalarında, duysal aksiyon potansiyeli amplitüdü küçülmüş ya da kaybolmuştur. Ulnar sinir motor sinir ileti çalışmasında sinir bilek, dirsel altı ve dirsek üzerinde en az 3 noktadan uyarılmalıdır. Ulnar sinirin bilek düzeyinde elektrik uyarımı ile bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü (BKAP) normal ya da düşük, distal latans ise normal bulunur. Sinirin dirsek altı ve dirsek üzerinde uyarımları ile dirsek seviyesinde, kubital tüneli içeren segmentte motor ileti hızı çalışması yapılır. Kubital tünel sendromunda bu segmentte bilek-dirsek altı segmentine göre en az 10 m/s'lik hızda düşme beklenir. Daha ileri olgularda dirsek üstü uyarım ile elde edilen BKAP amplitüdünde en az %40 düşme ve BKAP süresinde dispersiyon görülebilir. Ulnar sinirin kubital tünel içinde sıkışması sonucu aksonal etkilenme söz konusu ise iğne EMG'de fleksör karpi ulnaris, abduktor digiti minimi, interosseöz kaslar ve tenar bölgedeki ulnar kaslarda denervasyon ve nörojenik tipte motor ünit değişikliği

şiklikleri ve motor ünit kaybı görülebilir.

Ayrırcı tanıda, C8-T1 radikülopati, brakial pleksus alt trunkus lezyonu ve amiyotrofik lateral skleroz dikkate alınmalı ve EMG işleminde bu olası tanılar dışlanmalıdır.

Kubital tünel sendromu değişik nedenlerle oluşabilir. Dirsek çıkığı, dirsek bölgesinde travma, çeşitli nedenler ile dirseğin uzun sürelerle 90 dereceden daha küçük açılarda fleksiyonda kalması, dirsek bölgesini etkileyen inflamatuvar hastalıklar, dirseğini dayayarak uzun süreli çalışma koşulları gibi nedenlerde ulnar sinir kubital tünelde kompresyona uğrayabilir.

Kubital tünel tedavisi sinirin etkilenme şiddetine göre değişiklik gösterebilir. Akut gelişmiş ve hafif klinik özellikleri olan olgularda dirseğin fleksiyona gelmesini engelleyen bandaj, atel veya splinter uygulaması ile birlikte anti inflamatuvar tedaviler, siniri uzatma yönünde bazı germe egzersizleri önerilebilir. Motor etkilenmenin olduğu hastalarda dekompresyon operasyonları uygulanır.

b. Guyon kanal sendromu (Ulnar tünel sendromu)

Ulnar sinir el bileği düzeyinde de (Guyon kanalı) basıya maruz kalabilir ve Guyon kanalı nöropatisi veya sendromu olarak adlandırılır. Kubital tünel sendromuna göre daha nadirdir. Tuzak nöropatisinden daha sık olarak travmatik nedenler ile ortaya çıkar.

EMG de al bilek seviyesinde fokal ileti yavaşlaması veya fokal ileti bloğu izlenir. Dorsal kutanöz ulnar sinir duysal potansiyelinin normal olması ulnar sinirin bilek seviyesinin daha proksimalinde lezyonunun olmadığı göstermesi açısından önemlidir.

Her iki ulnar sinir tuzak nöropatisinde en duyarlı tanı yöntemi EMG'dir. EMG ulnar sinir tuzaklanmasının varlığını yüksek duyarlılıkla ortaya koyar, ancak aynı zamanda C8-T1 radikülopati ve brakial pleksus alt trunkus etkilenmesini de dışlamak açısından da çok önemlidir. Tanıda el bileği CT veya MRG kanal anatomisi ve olası lezyonları belirleme yönünden yararlı olur.

Tedavisi altta yatan nedene ve bulguların şiddetine göre değişiklik gösterir. Hafif ve motor etkilenmenin çok belirgin olmadığı olgularda splinter, egzersiz, NSAİİ tercih edilebilir. Motor etkilenmenin belirgin olduğu hastalarda dekompresyon operasyonları yapılır.

Radiyal sinirin tuzak nöropatileri

a. Yüzeysel duysal radiyal nöropati (Cheiralgia paresthetica)

Radiyal sinir duysal dalı genellikle bilek düzeyinde, radius distal noktasında hasara uğrar. Bu nöropati bazı yerlerde, ilk kez 1932'de Wartenberg tarafından tanımlandığı için Wartenberg sendromu (cheiralgia paresthetica) olarak da anılır. Hastaların temel yakınması ilk 3 parmağın dorsal yüzünde hipoestezi ve parestezidir. Motor güçsüzlük yoktur.

Yüzeysel radiyal duysal sinir el bileğini saran bilezik, saat, bileklik gibi takılar, sıkı eldiven, bilekten ip ile ası, sıkı yapılmış bandaj etkisi ile basıya uğrayabilir. El bileği tenosinoviti, romatolojik hastalıklarda da bu nöropati görülebilmektedir. Aynı zamanda el bileğinde travma ve tenosinovit operasyonlarında iyatrojen olarak da oluşabilmektedir.

Ayrırcı tanıda, C5 radikülopati, radiyal sinirin proksimal lezyonları, brakial pleksus posterior kord lezyonları araştırılmalıdır.

Tedavi: Konservatif yaklaşımlar çoğu kez yeterli olabilir. Bu şekilde çözüm sağlanamayan hastalarda cerrahi yöntemlere başvurulmalıdır.

b. Posterior interosseöz nöropati (PIN)

Posterior interosseöz sinir, radyal sinirin saf motor dalıdır ve ön kolda parmakların dorsifleksiyonunu sağlayan kasları innerve eder. Sinirin, radius fraktürü, dislokasyonu, yumuşak doku basısı ve yumuşak doku tümörleri, ekstensör karpi radyalis kasının basısı, supinatör kas içinde tuzaklanma, iyatrojenik yaralanmalar, dirsek travmaları sonrası gecikmiş kompresyon gibi nedenlerle zarar görmesi sonucu ortaya çıkar.

Hastalarda duyu bulgu ve yakınma yoktur. El bileği ve parmakların dorsifleksiyonunda zayıflık (düşük el) ile karakterizedir. Tanısı klinik ve EMG ile konulur. İğne EMG’de ekstensör indicis proprius ve supinator kaslarda nörojenik etkilenme bulguları görülmesine rağmen brakioradialis kasında ve düzeyel duysal radyal sinir aksiyon potansiyellerinin normal olduğu görülür.

Etiyolojik nedenleri ortaya koyabilmek için, ön kol MRG ve ultrasonografi gibi radyolojik incelemeler yapılabilir. Ayırıcı tanıda C7-8 radikülopatiler, serebral lokalize lezyonlar, radyal sinirin aksillada, spiral oluk düzeyinde lezyonları dikkate alınmalıdır.

Tedavi genellikle etiyolojiye yöneliktir. Eğer idiyopatik, tuzaklanma, mikrotravma gibi nedenler varsa el bileğinin fizyolojik pozisyonda atel ile stabilizasyonu, antienflamatuvar tedaviler, lokal kortikosteroid uygulamaları yapılabilir. Tümör, yumuşak doku basısı, tuzaklanma gibi nedenler söz konusu ise cerrahi gerekli olabilmektedir.

c. Balayı Paralizisi (cumartesi gecesi paralizisi, spiral oluk sendromu)

Radyal sinirin, humerus proksimalinde, spiral oluk düzeyinde basıya maruz kalması sonucu oluşan klinik tablodur. Sıklıkla gece kolun üzerinde uyunması ile ortaya çıktığından “balayı paralizisi”, “cumartesi gecesi paralizisi” gibi analogik isimlendirmeler ile anılır. Spiral oluk seviyesinde sinir yüzeye yakın seyrederek ve basıya hassastır.

Klinikte triceps kas kuvveti tam iken, brakioradialiste, el bilek ve el parmak ekstansörlerde güçsüzlük görülür (düşük el). Elin dorsal yüzünde medial tarafta duyu kaybı olabilir.

EMG’de spiral oluk düzeyinde motor ileti bloğu ve spiral oluk distali ve proksimali arası segmentte ölçülen motor ileti hızında yavaşlama görülür. İğne EMG’de triceps kası normal, brakioradial ve diğer radial sinir tarafından uyarılan kaslarda nörojenik etkilenme görülür.

Sıklıkla 6-8 hafta içerisinde klinik düzelme izlenir. Tedavide fizik tedavi uygulamaları yardımcıdır.

ALT EKSTREMİTE TUZAK NÖROPATİLERİ

1. Peroneal (fibüler) nöropati

Peroneal sinirin fibula başında basıya maruz kalması ile oluşur. Alt ekstremitenin en sık görülen tuzak nöropatisidir.

Peroneal (ana fibüler) sinir L4-5 spinal köklerden köken alır ve siyatik sinirin bir parçası olarak ilerleyerek biceps femoris tendonu ve fibula başı düzeyinde bacağın anterolateral kısmından ayağa doğru iner. Peroneal sinir posterior fossa civarında siyatik sinirden ayrılmadan hemen önce biceps femoris kısa başına innerve eder. Sonrasında tuzak-

lanma için uygun bir yer olan, peroneus longus, soleus tendonları ve fibula başının çevrelediği fibüler tünel içine girer. Sinir bu noktada oldukça yüzeysel seyretmekte olup basıya duyarlıdır. Peroneal sinir fibula başı düzeyinde yüzeysel ve derin dala ayrılır. Derin dal anterior kompartman kaslarını (tibialis anterior, ekstensör hallucis longus, ekstensör digitorum longus, peroneus tertius ve ekstensör digitorum brevis), duysal olarak 1. ve 2. parmaklar arasını innerve eder. Yüzeysel dal lateral kompartman kaslarını bacağın distal yan yüzünü ve ayak sırtını innerve eder.

Dar kıyafetler giymek, uzun süre bacak bacak üstüne atmak, uzun süre varis çorabı giymek peroneal sinir nöropatisi için yatkınlık oluşturur. Ayrıca hızlı ve aşırı kilo verenlerde ,diabette ve vaskülitte görülme sıklığı artar. Zayıf bireylerde görülme şansı biraz daha fazladır.

İzole olarak derin dalın tutulması daha nadirdir. Çok uzun yürüyüş yapanlarda, bacak ön yüzüne künt travma, anterior kompartmanda ödem, ganglion kisti nedenleri arasındadır. Klinik olarak duysal belirtilerin olmaması veya yalnızca birinci ve ikinci parmaklar arasında hipoestezi olması ile ayrımı yapılabilir.

Nörolojik muayenede ayak baş parmağı ekstansiyonunda, ayak eversiyonunda, ayak dorsifleksiyonunda zayıflık (düşük ayak), ayak sırtında ve alt bacak antero-lateralinde hissizlik görülür. Tanı klinik, fizik muayene ile konulur. Fibula başına peküsyon uygulanması ile Tinnel bulgusu saptanabilir. MRG, ultrasonografi ve EMG ayırıcı tanıda yardımcı olur. EMG'de tuzak bölgesinde sinir ileti hızında yavaşlama ve motor ileti bloğu görülür. Tuzak bölgesi distalinde iletim hızı normaldir. Posterior tibial motor ve sural

duyu iletim çalışmalarının normal sınırlar içerisinde olması, peroneal sinir lezyonunu siyatik sinir veya lumbo-sakral pleksusu lezyonundan ayırt etmede yararlıdır.

Ayırıcı tanıda düşük ayak kliniğine yol açan faktörler dikkate alınmalıdır. L4-5 radikülopati, siyatik sinir lezyonları, santral nedenler bunlar arasındadır.

Tedavide yatkınlık yaratici durumlardan kaçınmak, yaşam tarzı modifikasyonları sıklıkla işe yarar. Düşük ayak gelişmiş ise ortezler kullanılabilir. İnteranöronal ganglion veya travmatik durumlar söz konusu ise cerrahi tedavi düşünülmelidir. Eğer fibüler tünelde darlık düşünülüyorsa mikrocerrahi dekompresyon ameliyatları yapılabilir.

2. Meraljia Parestetika

Lateral femoral kütanöz sinirin (LFKS) inguinal ligament altında kompresyonu sonucu oluşur. Uyluk anterolateral bölümünde parestezi ağrı yakınmaları ile karakterizedir. Sıklıkla idiyoPATİktir, ancak diabetik hastalarda, karın içi basıncın arttığı durumlarda (gebelik ,obezite, asit varlığında), dar kıyafetler veya sıkı bel kemeri, korse ile dışardan basıya maruziyet, uzun süre litotomi pozisyonunda kalma, uzun süre bisiklet sürme gibi durumlarda görülme sıklığı artar. Ayrıca hızlı kilo vermiş ve sıkı kemer kullanan obez bireylerde daha sık görülür.

Sıklıkla tek taraflıdır. Lateral femoral kütanöz sinir sadece duysal dallar taşıdığı için motor semptomlar görülmesi beklenmez. Nörolojik muayenede bacağın yan yüzünde sinirin duysal innervesyon alanında hipoestezi, hiperaljezi gibi bulgular saptanır. Patella refleksi korunmuştur. Uyluk kaslarında güçsüzlük ya da atrofi saptanmaz. Klinik olarak femoral sinir lezyonları, L2-3

radikülopati ve lumbosakral pleksopati-den en önemli farkı budur. Tanıda EMG oldukça önemlidir. LFKS'in tuzaklanmasına ait sinir iletim çalışmasında segmental ileti bloğun gösterilmesi önemlidir ancak EMG'in asıl önemi diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Femoral sinir motor iletimi, uyluk ekstensör kasların iğne EMG'si ile yukarıda söz edilen diğer tanısalları dışlanmalıdır.

Sıklıkla neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması ile haftalar-aylar içinde iyileşir. Dirençli olgularda etyolojik yönden alt batin ultrasonografisi ile sinir bası yapabilecek kitle, inflamasyon gibi nedenler yönünden araştırma yapmak gerekli olabilir. Yine bu olgularda tedavide lokal steroid, cerrahi dekompresyon düşünülebilir. Nöropatik ağrı tedavi yaklaşımları gerekli olabilir.

3. Tarsal Tünel Sendromu

Tibial sinirin ayak bileği medialinde, tarsal tünelde basıya maruz kalması sonucu oluşur. Tarsal tünel, medial malleolün distali ile posterior fleksör retinakulum arasında kalan fibrö-osseöz bir yapıdır. İçerisinden tibial sinir, posterior tibial arter, posterior tibial ven, fleksör digitorum longus ve fleksör hallucis longus kaslarının tendonları geçer. Ayak bileğini sıkı, dar paçalı pantolon giymek, ayak burkulması, ayak bileğinde yer kaplayıcı lezyon olması gibi durumlar tarsal tünel sendromuna yatkınlık yaratır. Klinikte ayak bileğinde ağrı, ayak tabanında hissizlik, karıncalanma, uyuşma ve ağrı görülür. Semptomlar ayakta çok kalma, ağırlık taşımakla ve gece artış gösterir. Ağrı ve kronik olgularda duysal bulgulara ilave olarak intrinsek ayak kaslarında güçsüzlük ve atrofi görülebilir.

Tanı klinik bulgular ve elektrofizyolojik çalışmalar ile konabilir. EMG tanıda olmazsa olmaz bir yöntemdir. EMG'de rutinde kullanılan yöntemlerin dışına çıkarak, medial ve lateral plantar sinir duysal iletimleri ve common plantar sinir aksiyon potansiyeli çalışmaya mutlaka ilave edilmiş olmalıdır.

Tedavide NSAİİ, nöropatik ağrı tedavisi, aktivite düzenlenmesi, fizik tedavi ve biyomekanik düzenlemeler (ayakkabı, ortez gibi) önerilebilir. Konservatif tedaviye rağmen düzelme olmayan hastalarda cerrahi tedaviler düşünülebilir.

4. Morton metatarsalji (Morton Nöroma)

Posterior tibial sinir tarsal tüneli geçtikten sonra ayak tabanı altında ilerler ve medial plantar ve lateral plantar dallarına ayrılır. Her iki plantar ayak parmaklarını innerve etmek için interdigital dallarını verir. Bu sendrom interdigital sinirlerin iki dijital sinire ayrılmadan hemen önce komşu metatars kemiklerin başları arasında sıkışması sonucu ortaya çıkar. En sık olarak 3. ve 4. metatars kemikleri arasında görülür. Uzun süreli mikrotravma sonucu interdigital sinirde fokal nöroma benzeri bir kalınlaşma ortaya çıkar. Bu nedenle hastalık Morton nöroması olarak da anılır.

Hastalar ayak tabanında etkilenen parmaklar arasında yayılan, özellikle ayakta iken ortaya çıkan şiddetli ağrı ve parestezilerden yakınır. Şikayetler sıkı ve yüksek topuklu ayakkabı giyen kadınlarda daha sıkça görülür. Muayenede ayak yapısında yapısal bir anormallik görülmez, ayak tabanına ağırlıklı bölgeye kompresyon ve ayak parmaklarının doru-fleksiyonu ile yakınmalar provoke edilebilir. Bazen ilgili parmaklar arasında hipoestezi saptanabilir. Tanı çoğunlukla

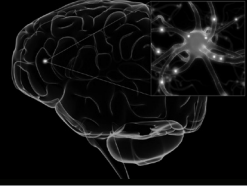
linik ve radyolojik olarak konur. Ayak MRG ve ultrasonografi ile bazen basıya uğrayan interdijital sinirde nöroma benzeri nodüler oluşum saptanabilir. EMG tanıda yardımcı olabilir. İnterdijital sinir iletim çalışmalarında anormallik saptanır (5). Tedavi hafif olgularda ayak uçlarını sıkmayan, topuksuz, rahat ayakkabı, lokal kortikosteroid gibi yöntemler ile yapılır. Belirgin nöroma olan şiddetli hastalarda cerrahi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Entrapment Neuropathies in the Upper and Lower Limbs: Anatomy and MRI Features , Radiology Research and Practice Volume 2012, Article ID 230679
2. Entrapment Neuropathies, William David Arnold, Bakri H. Elsheikh, MBBS
3. Myelopathy, radiculopathy and peripheral entrapment syndromes. David H. Durrant, D.C., D.A.B.

C.N., Jerome M. True, D.C., D.A.B.C.N.

4. Nörolojide Ayırıcı Tanı, Prof. Dr. Nerses Bebek, Ed., OTıp Kitapevi, İzmir, 2017
5. Sensory nerve conduction in branches of common interdigital nerves: a new technique for normal controls and patients with morton's neuroma. Uludag B, Tataroglu C, Bademkiran F, Uludag IF, Ertekin C. J Clin Neurophysiol. 2010 Jun;27(3):219-23.



İNFLAMATUAR POLİNÖROPATİLER ve AĞRI

Hanife KÜÇÜKYILDIZ, Burhanettin ULUDAĞ

İnflamatuvar polinöropatiler periferik sinir sisteminin, aktive olan lökositler aracılığı ile aksonal dejenerasyon ve/veya demiyelinizasyona yol açarak etkileyen bir grup otoimmün hastalıktır. Periferik sinir etkilenmesi, motor, duysal veya ikisi birlikte olabilir. İnflamatuvar nöropatiler 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Guillain Barré sendromu (GBS); akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP): Hastalığın başlangıcından itibaren 4 hafta içinde maksimum şiddetine ulaşan periferik sinir ve sinir köklerini etkileyen akut polinöropatidir.
2. Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP): Maksimal şiddetine 8 haftada ulaşan kronik seyirli polinöropatidir.
3. Vaskülitik nöropatiler: Akut-subakut başlangıçlı, yaygın veya belirli sinir gruplarını etkileyen, sekonder olarak ortaya çıkmış polinöropatilerdir.

1. Guillain-Barré Sendromu: Tek bir klinik antite değildir, klinik ve elektrofizyolojik bulgulara göre varyantlara ayrılmıştır (Tablo 1). Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP) klasik formu olup geniş çaplı liflerde demiyelinizasyonla giderken

Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık görülen formdur. Akut motor aksonal nöropati (AMAN) Çin ve Japonya'da en sık görülen formudur.

Hastalık, T hücre aracılı otoimmün multifokal demiyelinizan poliradikülönöropatidir. Periferik sinir birleşmelerine karşı antikor gelişir. Klinik olarak ilerleyici simetrik güçsüzlük ve daha az oranda duysal yakınmalar görülür. Güçsüzlük sıklıkla alt ekstremitelerde distal bölgelerinden başlar, proksimale ilerler. Eller ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma tarzında paresteziler, boyun veya lomber bölgede radiküler tipte şiddetli ağrılar görülebilir. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri hipoaktif veya alınamaz.

Otonom sinirlerin etkilenmesine bağlı, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, terleme bozukluğu, pupil değişiklikleri, idrar retansiyonu otonom disfonksiyon görülebilir. Bel ağrısı, proksimal uyluk, kalça ağrısı sıkça görülür. Semptomların 4 haftadan uzun ilerleyici seyir göstermesi beklenmez, çoğunlukla ilk 2 hafta belirtilerde artış görülür, sonrasında stabil seyir gösterir. Olguların üçte ikisinde semptomlar başlamadan bir iki hafta öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ,gastroenterit gibi enfeksiyon hikaye-

si mevcuttur. En sık görülen enfektif ajanlar; Campylobakter jejuni (%30), sitomegalovirüs (%10), Epstein-Barr ve varicella-zoster virüs, mycoplasma pneumoniae'dir.

Patolojik incelemede perivasküler mononükleer infiltrasyon, segmental-multifokal demiyelinizasyon ve değişik oranda aksonal kayıp görülebilir. Sıklıkla ventral sinir kökleri etkilenir. Lomber ve servikal spinal MR de sinir köklerinde hiperintensite ve kontrast madde tutulumu görülebilir. Elektromiyografide motor sinir iletim hızlarında yavaşlama, distal latans uzaması, temporal dispersiyon, fokal iletim bloğu gibi demiyelinizan bulgular görülür. Etkilenme motor sinirlerde hakimdir. Hastalığın ilk haftasında, motor sinir iletim çalışmaları normal olabilir. Bu dönemde erken bulgu olarak minimal F dalgası latansında uzama, persistan-sında düşme saptanabilir. Bazı olgularda erken dönemde multipl A dalgası görülebilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde proteinin arttığı ancak hücre sayısının normal olduğu albuminositolojik disosiyasyon hastalık için tipiktir. Ancak erken dönemde (ilk 2 hafta) BOS bulguları sıklıkla normaldir.

Tedavide yüksek doz (2gr/kg veya 0.4 gr/gün) intravenöz immünglobulin (IVIG) ya da plazmaferez kullanılır. Olguların, %55-89'unda nöropatik tipte ağrılar görülür. Nöropatik ağrının şiddeti ortadan ağrıya değişkenlik gösterir. Hastalığın şiddeti ile ağrının şiddeti arasında doğrudan bir korelasyon yoktur ancak bazı çalışmalarda disabilite-nin yüksek olduğu olgularda ağrının daha şiddetli ve uzun süreli olduğu söylenmektedir. Nöropatik ağrı, çoğunlukla erken evrede görülmekle birlikte

(%66), hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Buna ek olarak GBS'de sırt ağrısı, siyatik sinir trasesi üzerinde ağrı, paresteziler, kas ağrıları gibi farklı tiplerde ağrı görülebilir. Ağrılar spontan nitelikte ve paroksizmal kısa süreli olabilir. Hem nöropatik hem nosiseptif karakterde ağrıların birlikte olması saf nöropatik değil nosiseptif ağrı ile birlikte miks tip ağrılar olabileceğine işaret etmektedir. Nöropatik ağrı patofizyolojisinde; duyuşal sinirlerde demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon, periferik sinirlerde T hücreler, antijen sunucu hücreler ve makrofajlar tarafından düzenlenen otoimmün inflamasyon, IL-18, TNF-a gibi proinflatuar sitokinlerde artış, santral sinir sistemindeki mikroglial hücrelerin aktivasyonu sonucu santral ve periferik sensitizasyon olduğu düşünülmektedir. GBS'da yalnızca geniş çaplı değil, küçük çaplı liflerin etkilenmiş olmasının da nöropatik ağrıdan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Periferik tipte nöropatik ağrının oluşumunda C ve Ad liflerinin etkilenmesi iyi bilinen bir mekanizmadır. Bu nedenle özellikle nöropatik ağrı görülen GBS hastalarında otonomik sinir sistemi etkilenmesinin EMG laboratuvarlarında sempatik deri yanıtları (SSR) ve RR interval değişimleri testlerine başvurulması tanısal açıdan yararlı olabilir. Eğer olanak varsa kantitatif duyuşal test, sudomotor akson refleksi testleri de yapılabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercihler pregabalin, gabapentin, duloksetin, trisiklik antidepressan, karbamazepin, opioidler olabilir. GBS kliniğine eşlik edebilen otonom disfonksiyonlar nedeniyle trisiklik antidepressanlar konusunda dikkatli olmak gerekir. GBS'de saf nöropatik ağrı

Tablo 1: GBS varyantları

Varyant	Özellik
Miller-Fisher Sendromu	Oftalmopleji, ataksisi,arefleksi GQ1b otoantikör pozitifliği
Faringeal-servikal-brakiyal tutulum	Pitozis, oftalmoparezi, bulbar kaslarda güçsüzlük, solunum sıkıntısı DTR kollarda azalmıştır ,alt ekstremitede korunmuş olabilir.
Akut pandisotonomi	Otonomik disfonksiyon ön plandadır.
Akut motor-duysal aksonal nöropati- AMSAN	Aksonal etkilenim ön plandadır. GM1, GM1b, GD1a otoantikör pozitifliği
Akut motor aksonal nöropati-AMAN	Aksonal etkilenim ön plandadır. GM1, GD1a, GalNac-GD1a, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a GM1b (distal güçsüzlükle ilişkili) otoantikör pozitifliği
Polinöritis kranialis	Klinikte multiple kranial nöropatiler mevcuttur.

ile birlikte miks tip ağrılar görülebildiğinden gerektiğinde nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar nöropatik ağrı tedavisine ilave edilmelidir.

2. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP): Periferik sinir ve sinir köklerinin immün aracılı demiyelinizasyonu ile oluşan kronik seyirli bir polinöropatidir. Prevalansı 1 ile 7.7/100000 arasındadır.

Klinikte sekiz haftadan uzun sürede gelişen simetrik güçsüzlük ve hiporefleksi ile karakterizedir. Kranial sinir etkilenimi görülebilir. Motor bulgular duysal bulgulardan daha ön plandadır. Ağrı sık karşılaşılan ve dizabilite nedeni olabilen bir semptomdur. Sırt ağrısı, radiküler ağrılar, ağırlı pareteziler gibi nöropatik ağrılar görülebilir. Bir seride hastaların %23'ünde ağırlı durumlar bildirilmiştir. Trigeminal nevralsi benzeri

kranial nevralsiler nadiren görülebilmektedir. Hastalık farklı klinik, patofizyolojik ve elektrofizyolojik açıdan alt tipleri bulunmaktadır. Tablo 2'de CIDP varyantları özetlenmiştir.

Hastalığın klinik seyri relaps-remisyonla giden ya da kronik progresif formda olabilir. Patofizyolojisinde periferik sinirlerde hümorale ve hücresele immün mekanizmalar ile oluşan segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon alanları tipiktir; bu alanlar sinir biopsisinde 'onion bulb -soğan başı' görünümü olarak izlenir. Lenfosit ve makrofajlar tarafından düzenlenen endonöral inflamatuvar infiltrasyon ve interstitial ödem görülebilir. Makrofajların demiyelinizasyonu başlattığı düşünülmektedir. Bazı CIDP varyantlarında aksonların paranodal bölgesinde bulunan nörofascin ve kontaktine karşı gelişmiş otoantikörler tespit edilmiştir.

Tablo 2: CIDP varyantları

VARYANT	ÖZELLİK
MADSAM (Multifokal kazanılmış demiyelinizan duysal ve motor nöropati) Lewis Sumner Sendromu	Sensorimotor asimetrik bulgular asimetrik ve üst ekstremitelere daha sık tutulur.
Duyusal ağırlıklı CIDP	Duyusal bulgular ön plandadır. Duyusal ataksi, ağrı, parestezi, diestezi görülebilir.
DADS (Distal kazanılmış demiyelinizan simetrik nöropati)	Yavaş progresyon görülür. Ig M paraproteinemi ve anti-MAG pozitifliği görülebilir.
Saf motor CIDP	Motor bulgular ön planda
Nörofascin antikor ilişkili CIDP	IgG4 tipinde NF155 e karşı otoantikor pozitifliği vardır. Genç hastalarda daha sıktır, duysal ataksi görülebilir.
Kontaktin -1 antikor ilişkili CIDP	IgG4 tipinde kontaktin -1'e karşı gelişmiş otoantikor pozitifliği vardır. Erken evrede şiddetli motor semptomlar, ve aksonal tutulum görülür.
MSS demiyelinizasyonu ile beraber olan CIDP	Klinikte, optik sinir etkilenimi, hiperrefleksi, babinski pozitifliği gibi piramidal bulgular mevcuttur. MRG'de santral sinir sisteminde demiyelinizan lezyonlar görülür.

Tanıda elektronöromiyografinin önemi büyüktür. Elektronöromiyografide duysal ve motor sinir ileti hızında düşme, distal motor latanslarda uzama, ileti bloğu, temporal dispersiyon gibi demiyelinizasyon bulguları görülür. Ayrıca sekonder olarak aksonal dejenerasyon gelişmişse bununla ilişkili olarak, bileşik kas aksiyon potansiyeli ve duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde düşme, iğne EMG'de denervasyon aktiviteleri ve nörojenik etkilenim bulguları gözlenir. BOS incelemesinde hücre artışı olmadan protein artışı (albüminositolojik disosiasyon) saptanır. Kontrastlı MRG de sinir kökleri, kauda equina, brakial pleksus, lumbosakral pleksusta kalınlaşma ve kontrast tutulumu görülebilir.

Tedavide immünoterapi olarak kortikosteroidler, azotiopirin, yüksek doz tekrarlayan IVIG, plazma değişimi,

siklosporin ve rituksimab gibi monoklonal antikor tedavileri kullanılabilir. Eşlik eden nöropatik ağrı tedavisinde amitripilin, gabapentin, pregabalin, bazı olgularda opioid agonistleri (tradamol) kullanılabilir. Kortikostereoid kullanımı ile de ağırlı durumlarda azalma görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pain management in Guillain—Barre syndrome: A systematic review, L. Pena ¹ a, C.B. Morenoa, A.M. Gutierrez-Alvarez, Neurologia. 2015,
2. Inflammatory Neuropathies, Jackie Whitesell, M.D., SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 30, NUMBER 4 2010
3. Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), S. Boukhris, L. Magy, M. Khalil, P. Sindou, J.-M. Vallat, Journal of the Neurological Sciences 254 (2007) 33–38



VASKÜLİTİK NÖROPATİLER

Can Ebru KURT, Sevim ÖZDAMAR

Vaskülit; inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ortaya çıkan damar hasarıdır. İskemiyle dokuda oluşan fonksiyon kaybı klinik bulgulara neden olur. Sistemik vaskülitlerde periferik sinir tutulumu ilk olarak 1938'de Kernohan ve Woltman tarafından poliarteritis nodosa (PAN) tanısıyla takip edilen bir hastada tanımlanmıştır (14). Küçük ve orta çaplı damarları tutan vaskülitlerde çeşitli oranlarda nöropati görülmektedir. Nöropati; %35-70 PAN, %60-70 mikroskobik polianjitis (MPA), %25-50 Wegener granülomatozu (WG), %60-80 Churg-Strauss Sendromu (CSS) ve %50 romatoid artrit (RA) hastalarında gözlenmektedir.

Sistemik tutulum olmaksızın periferik sinirde vaskülit gelişimi ise ilk olarak 1985 yılında Kissel ve ark. tarafından rapor edilmiştir. 1987'de ise Dyck ve ark. "Sistemik olmayan vaskülitik nöropati" tanımını yapmıştır.

Sistemik vaskülitik nöropatiler ve sistemik olmayan vaskülitik nöropatilerin patogenezi farklı olmakla birlikte klinik ve patolojik olarak benzerlik göstermektedir. Bunun nedeni periferik sinirin iskemiye benzer şekilde yanıt vermesi olduğu düşünülmektedir. Bu benzerlik nedeniyle bu iki hastalığın klinik, patolojik özellikleri ve tedavisi birlikte tartışılacaktır.

Nöropatinin gözlemlendiği sistemik vaskülitlerin sınıflandırması (16):

- I. Primer sistemik vaskülitler
 - a. Ağırıklı olarak küçük çaplı damarları tutan vaskülitler
 1. Mikroskobik polianjitis
 2. Churg-Strauss Sendromu
 3. Wegener Granülomatozu
 4. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
 5. Henoch-Schönlein purpurası
 - b. Ağırıklı olarak orta çaplı damarları tutan vaskülitler
 1. Poliarteritis nodosa (PAN)
 - c. Ağırıklı olarak büyük çaplı damarları tutan vaskülitler
 1. Dev hücreli arterit
- II. Sekonder sistemik vaskülitler (Aşağıdakilerden biriyle ilişkili olan sekonder vaskülitler)
 - a. Bağ dokusu hastalıkları
 1. Romatoid artrit (RA)
 2. Sistemik lupus eritematosus (SLE)
 3. Sjögren Sendromu
 4. Sistemik skleroz
 5. Dermatomiyozit
 6. Mikst bağ dokusu hastalıkları
 - b. Sarkoidoz
 - c. Behçet Hastalığı
 - d. Enfeksiyonlar (HBV, HCV, CMV, HIV, Lepra, Lyme, HTLV-1)
 - e. İlaçlar (Minosiklin, montelukast,

infliksımab, valasiklovir)

- f. Malignansiler
- g. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- h. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromu

III. Sistemik olmayan/lokalize vaskülitler

- a. Sistemik olmayan vaskülitik nöropati (Diyabetik olmayan radikülopleksus nöropatisini ve bazı Wartenberg duyuşal nöropatilerini de kapsar)
- b. Diyabetik radikülopleksus nöropatisi
- c. Lokalize kutanöz/nöropatik vaskülitler
 1. Kutanöz PAN
 2. Diğer

Klinik özellikler:

Vaskülitik nöropatilerin klasik biçimi aksonal tutulumun hakim olduğu mononöritis multiplektir. Fakat bu tutulum biçimi %10-15'i geçmemektedir. Tutulum biçimi çeşitli serilerde değişmekle birlikte hastaların %70-80'inde asimetrik polinöropati, %10-15'inde mononöritis multipleks, %8'inde asimetrik lumbosakral pleksopati ve %2'sinde distal simetrik polinöropati gözlenir (7,15). Ayrıca sistemik olmayan vaskülitik nöropatili hastaların bir kısmında asimetrik polinöropati, lumbosakral pleksopati veya radikülopleksönöropati şeklinde alt ekstremiteye sınırlı kalabilir.

Hastalarda duyu, motor ve otonomik sinirleri tutulabilir. Kranial sinir tutulumu ise oldukça nadir olup, genellikle Wegener granulomatözünde kavernöz sinüs ve meninks inflamasyonuna ikincil olarak gelişir. Hastaların çoğunda bir periferik sinire uyan ağrı,

kuvvet ve duyu kaybı ortaya çıkar. Bunu başka periferik sinirlerde benzer bulgular takip eder. Hastaların tümünde duyuşal semptomlar mevcutken; %90'ı nöropatik ağrıdan şikayetçidir. Ağrısız ve saf motor tutulumu olan hastalarda alternatif tanılar düşünülmelidir.

Vaskülitik nöropatilerde en çok etkilenen sinirler ve tutulum oranları şöyledir:

- Peroneal sinir %90
- Sural sinir %84
- Tibial sinir %11-84
- Ulnar sinir %28-65
- Radial sinir %12-44
- Femoral sinir %6-63
- Siyatik sinir %3

Laboratuvar bulguları:

Tüm vaskülitik nöropatilerde elektrofizyolojik çalışmalarda aksonal tutulum ile uyumlu bulgular gözlenir. Bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) ve duyuşal aksiyon potansiyellerinin amplitütlerinde düşme gözlenirken distal latanslar ve sinir iletim hızları göreceli olarak korunur. F dalgalarının ve H refleksinin amplitütünde azalma veya kayıp gözlenir.

Akut iskemi sonrasında oluşan Wallerian dejenerasyon sonucunda sinirin distal uyarımıyla motor uyanları ileme yeteneği devam ederken proksimal uyarımla cevap alınmaz ya da amplitüt düşüktür. Bu durum 9 gün süreyle devam eder. Bu süre içerisinde sinir iletim çalışmaları yapıldığında distal BKAP proksimale göre daha yüksektir. Bu da parsiyel bir iletim bloğunu taklit ettiği için "Psödoiletim Bloğu" olarak adlandırılır. Distal aksonda dejenerasyonun ortaya çıkması ile bu durum kaybolur. Vaskülitik nöropatili hastaların %10-25'inde psödoiletim blokları gözlenmektedir.

İğne elektromiyografi (EMG) çalışmalarıdaysa etkilenen sinirlerin inerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve tam kasi sırasında azalmış katılım gözlenir. Fibrilasyon potansiyelleri genellikle distal kaslarda belirgin olmakla birlikte uzunluk ilişkili değildir. Hastaların %50'sinde ileri yaş ve radikülopatinin de eşlik etmesi nedeniyle motor ünite potansiyellerinde uzama tespit edilir.

Sistemik vaskülitik nöropatilerde neden olan vaskülitte özgül otoantikorlar ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında artış gözlenir. Sistemik olmayan vaskülitik nöropatilerde ise ESR yüksekliği, nadiren ANA, RF yüksekliği

veya C3,C4 düşüklüğü gözlenebilir. Yine az sayıda hastada anemi, lökositoz ve trombositoz olduğu bildirilmiştir.

Tanımda rutin olarak lomber ponksiyon yapılmasa da Collins ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %5'inde pleositoz, %26'sında protein yüksekliği saptanmıştır.

Özellikle sistemik olmayan vaskülitik nöropatilerin tanısında sinir veya kas-sinir biyopsisi önem taşımaktadır. Hastalığın yamasal tutulumu, kas dokusunda da vaskülit varlığı ve en sık etkilenen sinirlerden birinin peroneal sinir olması nedeniyle sıklıkla superfişiyal peroneal sinir ve peroneus brevis kasi biyopsisi yapılmaktadır.

Tablo 1: Periferik sinir tutulumunun sık olduğu primer ve sekonder vaskülitlerde organ tutulumları ve oranları; laboratuvar bulguları ve periferik sinir tutulum paternleri (22).

Vaskülit	Tutulan organlar ve tutulum oranları	Laboratuvar bulguları	Tutumum paterni
PAN ve MPA	Böbrek %80, testis %30, bağırsak %30, deri %50, kalp %15	ESR↑ %85, RF %70 HBV (+) %30, Lökositoz, trombositoz, anemi	Multifokal aksion kaybı, asimetrik ve jeneralize polinöropati
Churg-Strauss Sendromu	Astım %100, sinüzit %70, glomerulonefrit %40, deri %60	Eozinofili %90-100, ESR↑ %80, ANCA %50, IgE %75	Akut veya subakut multifokal, sensorimotor, aksional nöropati
Wegener Granulomatozu	Akciğer %75, sinüzit %50-90, üveit %50, glomerulonefrit	ANCA %90, ESR↑ %80, RF %50	Multifokal aksional nöropati
Romatoid artrit	Artropati %100, cilt %70, kalp %35, böbrek %25	RF %90, ESR↑ %85, ANCA %40, ANA %40	Distal sensorimotor aksional polinöropati
Sjögren Sendromu	Deri %75, artralji	ANA %90, RF %60, SSA/SSB %50, ESR↑ %50	Distal aksional polinöropati, gangliyonopati

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, RF: Romatoid faktör, HBV: Hepatit B virüsü, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, ANA: Anti-nükleer antikor

Vaskülitik nöropatilerin en belirgin patolojik bulguları, perinöral damar duvarında makrofaq ve lenfosit infiltrasyonudur. Fibrinoid nekrozu gösteren pembe fibrin birikimleri de sıklıkla mevcuttur. Vaskülit genellikle perinöral ve epinöral alandaki arteriollerde izlenir.

Vaskülitik nöropatilerde sinir hasarı daha çok aksondur. Bu hasar, genellikle fasikülün santralinde belirgindir. Tam olmayan iskemi durumunda aksonlar Schwann hücrelerine ve perinöral stromal hücrelere göre iskemiyeye daha hassastırlar. Akson kaybı $7\mu\text{m}$ 'den büyük çaplı miyelinli liflerde gözlenir. Buna ikincil olarak etkilenen fasiküllerde miyelinli liflerde azalma ve artmış Wallerian dejenerasyon izlenir. Ayrıca Schwann hücrelerinde de dejenerasyon mevcuttur. Özellikle "teasing" yapılan sinirlerde segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon alanları gözlenmekle birlikte bu bulgular primer aksonal dejenerasyona ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Biyopsilerin %75'inde sinir lifi kaybı fasiküller arasında ve aynı fasikülün içinde asimetri göstermektedir.

Tedavi:

Vaskülitik nöropatili hastalarda tedavi seçeneklerini ve yanıtları değerlendiren randomize, kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle tedavi planlanırken sistemik vaskülit tedavileri, olgu sunumları ve uzman görüşleri göz önünde bulundurulur. Semptomatik nöropatik ağrı tedavisinde diğer nedenlere bağlı nöropatik ağrılarda olduğu gibi kılavuzların önerileri uygulanır.

Tedavisiz izlenen sistemik vaskülitik nöropati hastalarında bir yıl içinde mortalite oranı %80'e ulaşmaktadır. Tedavi ile bu oran %12-20'e kadar düşülebilmek-

tedir. Sistemik olmayan vaskülitik nöropatili hastalarda bulgular sistemik vaskülitik nöropatili hastalara göre yavaş ilerleyici, asimetrik, multifokal nörolojik defisitler mevcuttur. Bu nedenle tanı konulması semptomların başlangıcından 8 yıl sonrasına kadar uzayabilir.

1960'tan beri vaskülitik nöropatilerde tedavide ilk seçenek prednizondur (24). İnflamasyona bağlı ortaya çıkan periferik sinir hasarını durdurur ve uzun dönemde immün cevabı baskılar. Standart tedavi dozu 1 mg/kg/g oral prednizondur (15,24,25). Altı-sekiz hafta süreyle doz azaltımı yapılmadan tedaviye devam edilmelidir. Sonrasında doz azaltılarak 6-12 ay tedavi sürdürülmelidir. En sık görülen yan etkiler; hipertansiyon, kilo artışı, hiperglisemi ve kemik dansitesinde azalmadır. Kliniği ağır olmayan, yavaş seyirli ve siklofosamid yan etkisi gözlenen hastalarda sadece prednizon tedavisi uygun bir seçenektir.

Siklofosamid vaskülitik nöropatilerde prednizondan sonra en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Siklofosamid oral prednizon ile kombine bir şekilde oral $1-2\text{ mg/kg/g}$ dozunda veya yükleme intravenöz yolla verilebilir. İntravenöz siklofosamid şeması 0.6 g/m^2 2 haftada bir, 3 kez; sonrasında 0.7 g/m^2 3 haftada bir 3-6 kez şeklindedir. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olanlarda ve yaşlılarda doz ayarlanması gerekir. Yükleme dozları ile oral siklofosamid tedavisi arasında etki açısından fark bulunmazken yan etkiler oral siklofosamid tedavisinde daha fazla gözlenir. Siklofosamid ile gözlenen yan etkiler; 2 hafta içinde belirginleşen beyaz küre düşüklüğü, hemorajik sistit ve transizyonel hücreli mesane kanseridir. Bu nedenle 3-6 ayda bir idrar tetkiki yapılmalı, has-

tada hematüri gözlenmesi durumunda siklofosfamid hemen kesilmelidir.

Siklofosfamid ile stabil kalan veya iyileşme gösteren hastalarda uzun dönem idame tedavide en sık kullanılan ajanlar azatiyoprin ve metotreksattır. Azatiyoprin, idame tedavide en güvenli seçenektir. T hücre aktivasyonunu ve antikor ilişkili immün yanıtın baskılanmasını sağlayan bir pürin derivativesidir. 50 mg/g oral başlanır; 2-3 mg/kg/g'a kadar doz artırılır. Azatiyoprin kullanımında dikkat edilmesi gereken, etkinin 6-8 ay sonra başlamasıdır. Bu nedenle relapsları nadir olan hastalarda tercih edilmeli ve steroid yavaş kesilmelidir. En önemli yan etkileri; beyaz kürede azalma, hipersensitivite reaksiyonu, bulantı, kusma, diyare, ateş, halsizlik ve karaciğer fonksiyon testlerinde artıştır. Tedavi altındaki hastalar ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmelidir.

Metotreksat idame tedavide kullanılan diğer bir ajandır. Özellikle romatoid artrit ve inflamatuvar miyopatilerde etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca siklofosfamid yerine ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye 2.5 mg/hafta başlanır, maksimum doz 25 mg/haftadır. En önemli yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, akut interstisiyel pnömonidir. Semptomatik hastalarda solunum fonksiyon testleri erken tanıda önemlidir. Ayrıca metotreksat kullanan hastalara folik asit replasmanı yapılması önerilmektedir.

HBV ilişkili PAN ve HCV ilişkili kriyoglobülinemide antiviral tedavi ve beraberinde plazmaferez önerilmektedir. Ayrıca IFN-2b'nin de HBV ilişkili PAN hastalarında kullanılmakla birlikte nöropatiyi kötüleştirdiği veya nöropatisiz vaskülit hastalarında nöropatiye

neden olabileceği unutulmamalıdır. Churg-Strauss Sendromlu hastalarda da IFN α -2a'nın etkili olduğu gösterilmiştir. HIV ilişkili vaskülitlerde ise antiretroviral tedaviye ek olarak kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımının fayda sağladığı belirtilmektedir. Paraneoplastik vaskülitik nöropatilerde ise primer tümör tedavisi önerilmektedir. Bunun başarılı olmadığı hastalarda ampirik olarak kortikosteroidler ve siklofosfamid kullanılabilir.

IVIG, plazmaferez, rituksimab, infliksimab ve mikofenolat mofetil de küçük ve orta çaplı damar vaskülitlerin tedavisinde denenmektedir. Fakat bu tedavilerin etkisi hakkında kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2004 Oct;17(5):587-98
2. Lacomis D, Zivkovic SA. Approach to vasculitic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2007; 9(1):265-76
3. Collins MP, Dyck PJ, et al; Peripheral Nerve Society. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(3):176-84
4. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 1987; 110:843-53
5. Kissel JT, Collins MP, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. In: Mendel JR, Kissel JT, and Cornblath DR. *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. New York, NY: Oxford University Press;2001:202-232
6. Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol*. 2005;252(6):633-41
7. Gorson KC. Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist*. 2007;13(1):12-9.
8. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, P Dyck JB. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 67-82



FAMİLİYAL AMİLOİD POLİNÖROPATİ

Can Ebru KURT, Sevim ÖZDAMAR

İlerleyici, ölümcül otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. İlk olarak Portekiz'de 1952'de Coline Andrade tarafından tanımlanmıştır. Hastalık Protekiz, İsveç ve Japonya'da endemik kabul edilirken dünyanın her yerinden bildirilmiş hastalar mevcuttur. Hastalık bir plazma transport proteini olan transtretin proteininin 18.kromozomda yer alan genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Endemik bölgelerde en sık bildirilen mutasyon Val30Met mutasyonu iken transtretin geninde, hastalığa neden olan 120'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu proteindeki mutasyonlar tetramer yapısının monomer yapısında kalmasına ve amiloidin fibriller oluşturmaya neden olur. Amiloid fibrilleri Schwann hücrelerinde, bazı laminalarda hasara neden olmaktadır. Ayrıca özellikle geç başlangıçlı hastalarda vaskülopatinin de patogeneze eşlik ettiği bilinmektedir.

Klinik:

Hastalık endemik olduğu bölgelerle endemik olmayan bölgelerde farklı klinik bulgular vermektedir.

Endemik bölgelerde hastalığın başlangıç yaşı 30-40'tır. Hastaların yaklaşık %94'ünde aile öyküsü alınır. Buna karşı endemik olmayan bölgelerde hastalığın

başlangıcı 50 yaş sonrasında olup hastaların ancak %48'inde aile öyküsü alınır. Familial amiloid polinöropatide başlangıçta en sık gözlenen nöropati ince lif nöropatisidir. Uzunluk bağımlı bu nöropati ekstremitelerde distallerinde küçük miyelinli ve miyelinli liflerin hasarına bağlı ortaya çıkar. Hastalar allodini, hiperaljezi gibi nöropatik ağrı semptomlarında ve ağrı, ısı duyusunda kayıptan şikayetçidir. Bir süre sonra kalın lifler de etkilenir ve özellikle alt ekstremitelerde distallerinde hakim sensomotor nöropati ortaya çıkar. Elektronöromiyografide aksonal veya demiyelinizan nöropati görülebildiği gibi ince lif nöropatisi olan hastalarda tamamen normal de olabilir. Bazı hastalarda klinik ve elektrofizyolojik bulgular kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi de taklit edebilmektedir. Val30Met mutasyonu taşımayan hastaların bir kısmında, bilateral de olabilen karpal tünel sendromu görülmektedir. Bu nedenle bilateral karpal tünel sendromu olan erkek hastalarda FAP mutlaka araştırılmalıdır.

Erken başlangıçlı hastaların yaklaşık yarısında, geç başlangıçlı hastaların ise %10'unda otonomik nöropati de gözlenir. Ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, konstipasyon-diare atakları en sık gözlenen otonomik disfonksiyon semptomlarıdır.

Amiloid depozitleri periferik sinirler dışında orta çaplı damarların media ve adventisia tabakasında, küçük arter ve arteriollerde, subaraknoid venlerde, leptomeninkslerde ve kortekste de birikir. Bu durum fokal nörolojik defisite, sebrebral enfarkt veya hemorajiye, demans, ataksi ve hidrosefaliye neden olabilir.

Amiloid birikimi sadece sinir sistemine değil kardiyovasküler sistemde de hasara neden olabilir. Hastalarda atrio-ventriküler ve sinoatrial bloklar; miyokardiyal infiltrasyona bağlı hipertrofik kardiyomiyopati gözlenebilir. Özellikle endemik olmayan bölgelerde Gözdeki amiloid birikimi vitröz opasite, glokoma neden olur.

Böbrekteki amiloid fibrillerinin birikimi ise mikroalbuminüri, nefritik sendrom veya kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca kilo kaybı, vücut ısısında azalma, ödem, eritropoietin yapımında azalma nedeni ile anemi gibi sistemik semptomlar da FAP hastalarında sıklıkla gözlenir.

Tanı:

Familiyal amiloid polinöropati tanısı için öncelikle hastalığın akla gelmesi gerekmektedir. Bu nedenle literatürde FAP tanısını akla getiren "kırmızı bayrak" bulgular tanımlanmıştır. Progresif simetrik sensorimotor polinöropati beraberinde ailede nöropati öyküsü, otonomik disfonksiyon, kardiyak tutulum (hipertrofik kardiyomiyopati, aritmi, atrio-ventriküler veya ventriküler blok), açıklanamayan kilo kaybı, bilaetral karpal ünel sendromu, renal tutulum ve vitröz opasiteden bir veya birkaçının bulunması durumunda hastanın ayırıcı tanısında öncelikle FAP araştırılmalıdır.

Günümüzde trantretin geni analizi kolay ulaşılabilir ve altın standart olması nedeniyle ilk tercih edilen tanı yöntemidir.

Bunun dışında dokularda amiloid birikiminin gösterilmesi de tanısal yöntemler arasında olmakla birlikte bazı dokularda amiloid birikimi düşük orada gösterilebilmektedir. Amiloid depozitleri abdominal yağ dokusunda %55-80, sinir biyopsisinde %85, tükürük bezinde ise %91 oranında tespit edilebilmektedir.

Radyonükleotit kardiyak sintigrafi de miyokarddaki amiloid depozitlerinin gösterilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Teknesyum işaretli kemik sintigrafisi izleyicisi ile yapılan sintigrafi ile histolojik incelemeye gerek duyulmadan %100 pozitif prediktif değerle miyokardiyal amiloid birikimi tespit edilmiş olur.

Deri biyopsisi, hastalığın ilk bulgularından olan ince lif nöropatisinin tanısında önemlidir. Azalmış intraepidermal lif yoğunluğu veya amiloid birikiminin gösterilmesi FAP tanısında önemli bir yere sahiptir.

Son yıllarda özellikle alt ekstremitede sural sinir hasarının magnetik rezonans nörografi ile saptanabileceği gösterilmiştir.

Ayrıca periumbikal amiloid depozitleri ultrason B-mod görüntüleri saptanabilmektedir. Kalp hızı değişkenliğine (HRV) ek olarak cilt kondüktansının ölçümünü de erken disotonomi tespitinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Tedavi:

Karaciğer transplantasyonu: Familiyal amiloid polinöropati için 1990'larda tanımlanan ilk tedavidir. Karaciğer transplantasyonu ile mutant TTR pro-

teni doğal TTR protein ile yer değiştirir. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir yöntem olmasına rağmen özellikle erken başlangıçlı hastalarda yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır.

Transtretin stabilizatörleri: Gendeki mutasyon nedeniyle TTR proteininin tetramer yapısının stabilitesi bozulur ve proteinin monomere parçalanarak depozit oluşmasına neden olur. Diflusinal ve tafamidis, transtretinin tiroksin bağlanma bölgesine bağlanarak stabilize eden ajanlardır. Diflusinal, 1970'lerde non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç olarak piyasaya sunulmuştur yapılan çalışmalarda TTR'in amiloid depoziti oluşumuna engel olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez 250 mg diflusinal hem Val0Met hem de Val30Met dışındaki mutasyonlara sahip FAP hastalarında hem nörolojik hem de kardiyak tutulum üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Tafamidis diflusinala benzer etki gösteren bir başka ilaç olup 2011 yılında EMA tarafından TTR-FAP tedavisinde onaylanmıştır. Günde tek doz 20 mg tafamidis'in hem Val30Met hem de Val30Met dışında mutasyona sahip FAP hastalarında nöropati progresyonunu önlediği gösterilmiştir.

Antisens oligonükleotit (ASO) tedavileri: Genin 3' ucuna bağlanarak hem mutant hem de doğal TTR proteininin sentezini azaltır. Inotersen'in TTR sentezini ve hastalık progresyonunu azalttığı saptanmakla beraber trom-

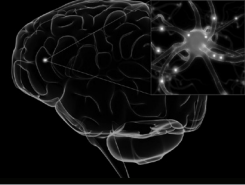
bositopeni ve renal disfonksiyon yan etkileri gözlenmiştir.

Small interfering RNA (siRNA): siRNA küçük, çift sarmal bir RNA olup hedef mRNA'nın degradasyonunu sağlar. Bu yöntemle geliştirilen Patisiran'ın hastalık progresyonunu önlediğinin gösterilmesi ile 2018'de FDA onayı almıştır.

Amiloid fibrillerini hedef alan tedaviler: Mutant transtretin monomere dönüşür ve yanlış katlanma sonrasında oligomere ve sonrasında çözünmez amiloid fibrillere dönüşür. Bu son basamağın önlenmesi ve amiloid birikimlerinin temizlenmesini hedef alan anti-serum amiloid P (SAP) ve anti-TTR antikorları yeni geliştirilen tedavilerdir. Her iki tedavinin faz çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol.* 2018 Apr;265(4): 976-983. doi: 10.1007/s00415-017-8708-4. Epub 2017 Dec 16.
2. Freeman R, Barroso F. Recent advances in familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2015 Oct;28(5):494-9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000244.
3. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10: 1086-97
4. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol.* 2018 Apr;18(2):126-131. doi:10.1136/practneurol-2017-001764. Epub 2018 Feb 17.



KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU

Mehmet TECELLİOĞLU, Abdulcemel ÖZCAN

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) hemen daima tetikleyici, ağrılı bir uyarının başlattığı, etkilenen vücut bölgesinde spontan şiddetli ağrı ve eşlik eden kompleks belirti ve bulgularla karakterize bir klinik tablodur. KBAS travma, cerrahi vb. ağrılı bir olay sonrası ortaya çıkar. Üst ekstremitelerde daha fazla olmak üzere ayak, diz, kalça başta olmak üzere vücudun farklı bölgelerinde görülebilir. Şiddetli ağrının yanı sıra vazomotor, sudomotor bozukluklar, duysal, motor, trofik belirti ve bulgular görülebilir. Sonuçta tablo ağır işlev kaybına yol açabilir.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu; sinir hasarının varlığına göre tip 1 ve tip 2 diye ikiye ayrılır. Daha önceden refleks sempatik distrofi olarak bilinen KBAS tip-1'de aşikâr sinir hasarı bulunmaz, tetikleyici faktörler sıklıkla travmalar, cerrahi uygulamalar ya da santral sinir sistemi bozukluklarıdır. KBAS tip-2 kozalji olarak bilinen genellikle periferik sinir hasarına bağlı yanıcı ağrıyı tanımlar.

Patofizyolojisinde başlıca nörojenik inflamasyon, mikrovasküler bozukluklar, otonomik bozukluklar ve merkezi sinir sisteminde nöroplastik değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Tanı, esas olarak klinik belirti ve bulgularla konur. Halen KBAS tanısında Bu-

dapeşte tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bunun yanında X-ray, kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme, termografi gibi yöntemler özellikle ayırıcı tanıda yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Erken tanı ve tedaviye hemen başlanması çok önemlidir. Tedaviye geç başlandığında kalıcı özürnlük oluşabilir. Tedavide birincil amaç ağrıyı azaltmak ve KBAS'lı vücut bölgesinin işlevselliğini geri kazandırmaktır. Başlıca tedavi uygulamaları fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR), ağrıya yönelik medikal ve girişimsel tedaviler, psikoterapi ve uğraşı tedavileridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda KBAS tip-1'in yıllık insidansı 100 binde 5-26 arasında bildirilmektedir ve KBAS tip-2 ye göre 5-6 kat fazla görülür. Her iki cinsiyeti ve her yaştan insanı etkileyen bir hastalıktır.¹ Özellikle 40-60 yaş aralığında daha fazla görülür. Kadınlarda 2-4 kat daha siktir ve daha çok postmenopozal dönemde görülür.² Üst ekstremiteleri alt ekstremitelerden daha fazla tutar. Vücudun sağ veya sol yarısında görülme sıklığı eşittir. Çocuklarda 12-14 yaşlarında ve daha fazla kızlarda görülür, alt ekstremitede daha fazla etkile-

nir ve sıklıkla küçük bir travma sonrası ortaya çıkar.²

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip-1'de başlatıcı faktörler çeşitlidir, en sık görülen sebep kırıklar, burkulma ve ezilmeler, cerrahi işlemler, karpal tünel sendromudur. Daha nadiren diğer nedenlere bağlı ortaya çıkmaktadır. Olguların bir kısmında bir neden saptanamaz. Kolles, tibia, radius alt uç kırığı önemli KBAS tip-1 nedenleridir. Radius alt uç kırığı sonrası gelişen KBAS genellikle hafif seyreder ve kendini sınırlar. Kırığın tipi veya radiusun yerinden çıkması gibi faktörler hastalığın şiddetini etkiler.²

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda immobilizasyon önemli bir risk faktörüdür. Sağlıklı bireylerde istemli immobilizasyon uygulanması KBAS benzeri duysal semptomların ortaya çıkmasına yol açmıştır.² Kişilik özellikleri açısından KBAS'a bir yatkınlık olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek gelir düzeyi, depresyon, baş ağrısı, madde kullanımı öyküsü olanlarda KBAS riskinin fazla, diabet, obezite ve hipotroidi olanlarda azdır.³

Kompleks bölgesel ağrı sendromuna genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Ailesel KBAS vakaları mevcuttur ve bu aile bireylerinde spontan KBAS gelişme olasılığı yüksektir, ayrıca travma vb. tetikleyici bir olayda KBAS daha erken gelişmekte, semptomlar daha ağır seyretmektedir. Ayrıca bu vakalarda KBAS sık tekrarlar ve daha fazla distoni görülür. Yine tek yumurta ikizlerinde KBAS görülme sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır.^{2,3}

PATOGENEZ

Ağrılı başlatıcı bir olay sonrası hangi hastada KBAS gelişeceğini önceden tahmin etmek olanaksızdır. Oldukça karmaşık bir gidişatı bulunan KBAS'ın nasıl başladığını açıklayabilecek tek bir patofizyolojik sebep yoktur. Yaygın görüş birçok farklı mekanizmanın KBAS gelişmesi ve ilerlemesine yol açtığı ve patofizyolojiye birlikte katkıda bulunduğu şeklindedir. Bunlar nörojenik inflamasyon, mikrovasküler bozukluklar, periferik ve merkezi sinir sistemi değişiklikleridir. Son dönemde yapılan araştırmalar ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler patogeneizde merkezi sinir sisteminin önemli rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁴

KBAS çoğunlukla ekstremitelerde travmasını takiben gelişmektedir. Post-traumatik inflamasyon bu durumda beklenen fizyolojik bir cevaptır ancak KBAS'da abartılı bir inflamasyon olmakta, dokuda nöropeptidlerin (P maddesi, kalsitonin gen ilişkili protein) salınmasıyla kalıcı ödem, vazodilatasyon, sıcaklık değişiklikleri ve muhtemelen hiperhidroz ortaya çıkmaktadır. Eş zamanlı olarak inflamatuvar mediyatörler (örneğin, sitokinler), büyüme faktörleri, katekolaminler ve otoantikolar, trofik değişikliklere (örneğin, keratinositlerin, fibroblastların veya osteoitlerin aktivasyonu) katkıda bulunur ve bu mediyatörler periferik nosiseptörleri duyarlı hale getirir. Nosiseptörlerin duyarlılık artışıyla hareket ilişkili ağrı ve ısı ilişkili hiperaljezi gibi fenomenler ortaya çıkar.⁵

Ayrıca bu mediyatörlerin bazıları (özellikle büyüme faktörleri, sitokinler ve primer afferentlerden merkezi olarak

salınan nöropeptitler) hem deri hem derin dokulardan gelir; hiperaljezi ve allodiniden sorumlu olan omurilikteki ikinci sıra nöronları duyarlı hale getirir. Hastalığın erken dönemindeki sempatetik ağrının önemli rolünün yanı sıra, ilerleyen dönemlerde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ve dorsal kök ganglion seviyesindeki yapısal değişiklikler ile sinir sisteminde duyarlılık artışı meydana gelir. Uzun süre devam eden, muhtemel periferik sinir hasarının da eklendiği inflamasyon ve nosiseptif aktivite yalnızca ekstremitenin işlev kaybına değil aynı zamanda duyarlı hastalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerine neden olur. Bu sinir sistemi değişiklikleriyle ilişkili olarak dermatomal olmayan duyu bozuklukları, vücut algısı bozuklukları, ihmal fenomeni ve motor belirtiler gelişebilmektedir. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda motor belirtiler inhibitör ara nöronların etkilendiği spinal patofizyolojiye bağlı da ortaya çıkabilir.⁶

KLİNİK BULGULAR

Kompleks bölgesel ağrı sendromu başlatıcı olaydan ortalama 4-6 hafta sonra, nadiren birkaç gün içinde başlar. Kırık sonrası gelişen KBAS'ta belirti ve bulguların daha çok üçüncü ayda tanılma düzeyine ulaştığı saptanmıştır.²

Hastalığın önemli bir özelliği belirti ve bulguların etkilenen bölgenin distaline doğru dağılım göstermesi ve üst ekstremitede tutulumunda el parmaklarına, alt ekstremitede tutulumunda ayak parmaklarına kadar yayılmasıdır. Duyusal semptomlar aynı ekstremitenin proksimaline dek uzanır. Ancak belirti ve bulgular aynı veya karşı ekstremitede proksimaline, baş ve boyun bölgesine

veya tüm vücuda yayılabilir. KBAS tip-1'de üst ekstremitede alt ekstremiteye göre daha sık tutulur. En sık tutulan bölgeler sırasıyla el, el bileği, dizler, ayak ve ayak bileğidir. Bunun yanı sıra tüm ekstremiteler de tutulabilir. Çok nadiren gövde ve yüz bile etkilenebilir.

Ağrı ve Diğer Duyusal Bozukluklar

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda en belirgin belirti ağrıdır. Ağrının şiddeti yaralanmanın derecesinden bağımsızdır. Ağrı bazen yüzeysel olsa da genellikle derinde hissedilen yanma, batma, çekilme veya yırtılma tarzındadır. Ağrı spontan, aralıklı, devamlı, dalgalı, artış gösteren bir karakterde veya paroksizmal olabilir. Geceleri ağrı daha kötü olabilir. Hareketle, temasla, ısı değişimi veya stres ile daha da şiddetlenir. Hasta ekstremitelerini hareket ettirmekten korkar. Dermatomal bir dağılım göstermez. Uykuda ağrı kesilir ve opiyatlara cevapsız olabilir.

Vazomotor Bozukluklar

KBAS hastalarında sağlam tarafa göre etkilenmiş ekstremitede renk (kızarıklık veya morarma) ve ısı (artış veya azalma) değişiklikleri, vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon görülür. Hastaların %74'ünde renk asimetrisi, %48'inde sıcaklık asimetrisi gözlenir. Cilt sıcaklığında 1 °C'den fazla asimetri olması önemlidir.⁷

Sudomotor Bozukluklar

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda ödem ve sudomotor belirtiler görülmektedir. Sudomotor belirtiler etkilenmiş ekstremitede hiperhidroz (terleme artışı), hipohidroz (terleme azalması) veya iki ekstremitede arasında terleme

asimetrisi şeklinde olguların yaklaşık yarısında olabilir. Daha çok hiperhidroz olur, hipohidrozis insidentaldir, genellikle kronik dönemde görülür.

Akut dönemde olguların %70'inde ödem saptanır.⁸ Ödem inflamasyona ve/veya otonomik bozukluğa ikincil gelişir, ağrıdan ve ortostatik durumlardan etkilenir. Hastalığın seyri boyunca ödemin şiddeti azalır, bazen tamamen düzelir. Ödeme bağlı sosis parmak görünümü ortaya çıkabilir. Algı bozuklukları gelişen bazı KBAS'lı hastalar ödemleri gerilese de devam ediyormuş gibi hissedebilirler.

Motor ve Trofik Bozukluklar

Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastalarda farklı düzeylerde güçsüzlük, hareketi başlatmada yetersizlik, eklem sertliği, koordinasyon bozukluğu, tremor, kas spazmı, distonik belirtiler, kontraktürler, cilt atrofisi, kıllanma ve tırnak değişiklikleri meydana gelebilir.

Hastalığın tüm evrelerinde hareket etmeye karşı bir direnç olur. Erken dönemde ödem ve ağrıyla ilintili eklem hareketlerinde tutukluk ve güçsüzlük olabilir. Kronik dönemde hareket kısıtlılığı genellikle fibrotik kontraktürlere ve merkezi sinir sistemi değişiklikleri sonucu ortaya çıkan belirtilere bağlıdır. Bunlar bradikinezi, tremor, düzensiz myoklonuslar ve distoni benzeri belirtilerdir.

Hastalarda bağ dokusu tutulumuna bağlı trofik bozukluklar görülür. Saç ve tırnak uzamasında artış veya azalma olur. Erken dönemden itibaren eklem veya fasiyada kontraktür ve fibrozis gelişebilir, kronik dönemde ise atrofi olur. Ciltte kalınlaşma veya atrofi/parlaklaşma olabilir. Kemik, ciltaltı dokusu ve kas değişiklikleri ortaya çıkabilir. Kemikte

benekli osteoporoz görünümü KBAS'ın tipik bir bulgusudur.

Sınıflandırma ve Klinik Seyir

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun başlatıcı nedene göre iki tipi vardır. Daha önce refleks sempatik distrofi olarak bilinen KBAS tip-1'de belirgin bir sinir hasarı yokken, önceden kozalji olarak adlandırılan KBAS tip-2 sinir zedelenmesi ile ilişkilidir.

Bazı yazarlar klinik olarak cilt ısısının yüksek (sıcak KBAS) veya düşük (soğuk KBAS) olmasına göre de KBAS'ı ikiye ayırır. Sıcak KBAS'ta ekstremiteler genellikle ağrılı ve ödemlidir, soğuk KBAS'ta ise atrofi görülür. Yine KBAS klinik seyir özelliklerine göre akut, distrofik ve atrofik olmak üzere 3 evrede değerlendirilir. Fakat değişik evredeki klinik bulgular aynı anda görülebilir. Evrelerin süreleri de oldukça değişkendir, akut evre ortalama 6-12 ay, distrofik evre 1-2 yıl ve atrofik evre yıllarca sürebilir. Akut evrede ağrı ve inflamatuvar belirtiler ön plandadır. Ekstremitede ödem ve ısı artışı olur. Distrofik iskemik değişikliklerin olduğu ikinci evrede ağrı kronikleşir. Cilt ve tırnaklarda distrofik değişiklikler görülür. Direkt grafide benekli osteoporoz görünümü gelişir. Cilt soğuktur, alacalı veya siyanoze görünümündedir. Üçüncü evrede ağrı ve duyu bozuklukları azalır, kalıcı atrofik değişiklikler ve kontraktürler olur, bazı hastalarda ankiloz gelişebilir.⁹

TANI VE AYIRICI TANI

Kompleks bölgesel ağrı sendromu temelde bir klinik tanıdır ve tanı kriterlerinin tümü belirti ve bulgulara dayanır. Laboratuvar testleri, radyolojik görüntü-

leme yöntemleri ve diğer incelemelerle (otonomik testler, kantitatif duyuşal değerlendirme gibi) saptanabilecek anormal bulgular hastalığa özgü değildir.

3 fazlı kemik sintigrafisinin RSD tanısını koymada yararlı olduğu düşünülür. Hastalığın erken dönemlerinde artmış tutulum gözlenirken, ileri evrelerde tutulumda azalma vardır.⁹

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği'nin (IASP) 1994 yılında önerdiği KBAS tanı kriterleri duyarlılığı yüksek (0,98) fakat özgüllüğü düşük (0,36) olduğu için yaygın kabul görmemiştir. Budapeşte'de önerilen yeni tanı kriterlerinin ise hem duyarlılığı hem de özgüllüğü yüksektir.¹⁰ Bu tanı kriterleri hastalığın prognozunu veya ağırlılığını değerlendirmez. (Tablo 1)

Tablo 1. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliğinin KBAS Tanısı İçin Önerdiği Modifiye Budapeşte Kriterleri¹⁰

<input type="checkbox"/> Başlatıcı olaydan bağımsız aşırısı devam eden bir ağrı <input type="checkbox"/> Aşağıdaki 4 kategorinin üçünden en az bir <u>belirti</u> olması* <input type="checkbox"/> Aşağıdaki 4 kategorinin en az ikisinden en az bir <u>bulgu</u> olması <input type="checkbox"/> Belirti ve bulguları açıklayacak daha iyi bir ayırıcı tanının olmaması	
Kategori	Belirti ve Bulgular
Sensoryal	Hiperaljezi ve/veya alodini
Vazomotor	Isı asimetrisi ve/veya deri renk değişikliği ve/veya deri renk asimetrisi
Sudomotor/Ödem	Ödem ve/veya şişlik asimetrisi ve/veya şişlik değişiklikleri
Motor/Trofik	Eklem hareket açıklılığı azalması ve/veya motor disfonksiyon (kuvvetsizlik, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (deri, saç, tırnak)

* Araştırma olgu seçiminde KBAS tanısı için dört kategori her birinden bir belirtinin olması önerilmiştir.

KBAS Tanı Testleri

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısında spesifik bir test yoktur, bazı görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri tanıyı destekler ve karışabilecek diğer patolojileri ekarte eder.

Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastalarda infrared termografi ölçümü ile etkilenmiş ekstremitede diğerine göre 1°C'den fazla fark olması anlamlı kabul edilir. Hastalığın tanısında duyarlılık (%76) ve özgüllüğü (%100) oldukça yüksektir.⁹ Sudomotor bozuklukları

saptamada sudomotor akson refleksi testi ve sempatik deri yanıtı kullanılır.

KBAS'ta hastaların %40'ında periartiküler diffüz osteopeni olabilir genellikle 2-4. haftadan sonra ortaya çıkar. Direk radyografi görüntüsü "benekli osteoporoz" olarak adlandırılır. KBAS'ta en önemli yardımcı tanı yöntemi Teknisyum (Tc)-99m işaretli fazlı kemik sintigrafidir. Sintigrafide tipik olarak akut/subakut dönemde, etkilenmiş ekstremitede, travma ile ilişkisi olmayan eklemlerde periartiküler mineralizasyon alımında artış saptanır. Görülmemesi

tanıyı ekarte ettirmez. Testin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür.⁸

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enfeksiyon veya inflamatuvar artrit ayırıcı tanısında yardımcıdır. Sıcak KBAS'lılarda MRG ile periartiküler kemik ve yumuşak doku ödemi ve eklem effüzyonu görülebilir. Etikilenmiş ekstremitede sıklıkla kemik mineral yoğunluğu ve içeriğinde azalma tespit edilir.⁸

Ayırıcı Tanı

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun belirtisi ve bulguları birçok farklı hastalıkta da görülebilir. Ayırıcı tanı listesi oldukça uzundur. Özellikle KBAS tip-1'in inflamatuvar artritler, sellülit, osteomyelit, derin ven trombozu, malignensi, periferik nöropati, kronik vasküler bozukluklar gibi ekstremitede ağrı, şişlik ve ödem ile karakterize durumlar ile ayırıcı tanısının yapılması gereklidir.

TEDAVİ

Fizyopatolojisi net olarak bilinmeyen KBAS'ta hedefe yönelik bir tedavi seçeneği henüz yoktur. Tetikleyici bir olay varlığında KBAS gelişiminin önlenmesi, KBAS'a henüz başladığında tanı konulup, erkenden tedavisine başlanması ve kronik evreye geçişin önlenmesi temel tedavi başlıklarıdır. Tedavide genel yaklaşım ise ağrıyı azaltmak ve işlevselliği sağlamaktır.

Riskli grupta kalsitonin, karnitin, kortikosteroid, ketanserin ve mannitol gibi ilaçların KBAS gelişimini önlemede etkin olmadığı görülmüştür. C vitamini etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmalarda alçı yapılan el bilek kırığı hastalarında 1,5-2 ay süreyle verilen 0,5-1 gr/gün C vitamini KBAS

gelişimini belirgin derecede azalttığı saptanmıştır.¹¹

Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları KBAS'ta tedavide önemli bir başlığı oluşturur. Erken dönemde ağrı, hassasiyet ve ödemin azaltılması, geç dönemde gelişebilecek kontraktürlerin engellenmesi, ikincil güç kaybının önlenmesi, bozulmuş olan kortikal organizasyonu yeniden sağlanması amaçlanır. Egzersizler ağrı sınırında, etkilenmiş ekstremitelerde semptomlarını kötüleştirmeyecek derecede uygulanmalı, ağırlı müdahalelerden kaçınılmalıdır. İş-ugraşı tedavisi olarak kavrama aktiviteleri, koordinasyon ve beceri çalışmaları, günlük yaşam aktiviteleri ve işe yönelik pekiştirme aktiviteleri kullanılır.^{2,4,5}

Psikiyatrik tedavi özellikle stres yükü fazla, anksiyete ve depresyonu olan KBAS hastalarında psikiyatrik tedaviye erken başlanmalı kronik ağırlı döneme geçiş engellenmeye çalışılmalıdır. Psikiyatrik tedavi yaklaşımları grup ve aile tedavisi, davranışsal bilişsel tedavi, biyofeedback ve stres yönetimidir.^{4,12}

Farmakoterapi

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde kullanılan ilaçların az bir kısmı için kanıt bulunmakta, klinisyenler diğer kronik ağırlı hastalıkların tedavi deneyimlerini bu alana aktarmaktadır. Bu nedenle KBAS'lı hastada ilaç tedavisinde işlevselliği etkileyen baskın belirtilerinin tedavisine yoğunlaşmak alanda uğraşan klinisyenlerin tedavi rasyoneliğini oluşturmaktadır.^{5,11,12}

Anti-inflamatuvar tedavi:

Özellikle inflamasyonun belirgin olduğu erken dönem tedavisinde tercih edilirler. Bu gruptaki ilaçlar nonsteroidal

antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar ve kortikosteroidlerdir.⁴

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tedavinin birinci basamağında sık kullanılır, hastalarda hafif derecede bir analjezi sağlar. Sıklıkla ibuprofen veya naproksen kullanılır. Hastalığın evresine, belirti ve bulguların şiddetine göre diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Selektif olmayan NSAİİ'leri tolere edemeyen hastalarda selektif COX-2 inhibitörlerine geçilebilir.¹¹

Kortikosteroidler KBAS tedavisinde NSAİİ'lerden daha etkili ve birinci derecede kanıt düzeyine sahip antiinflamatuvar ilaçlardır. Erken dönem KBAS'ta, belirgin inflamasyon varlığında kısa süreli kullanılırlar. Optimal doz ve süre tam belli değildir. Oral 12 hafta süreyle 30-40 mg/gün veya 2 hafta süreyle 60-80 mg/gün başlanıp ikinci haftadan itibaren kademeli azaltarak kullanılmaktadır. 100 mg/gün gibi yüksek başlangıç dozunun etkili olduğu da söylenmektedir.^{6,9,11}

Serbest Radikal Temizleyicileri

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda inflamasyona bağlı oluşan doku hasarına katkıda bulunan serbest oksijen radikallerinin temizlenmesiyle hastalık progresyonunu azaltabilir. Bu amaçla kullanılan ajanlar dimetil sülfoksit (DMSO), N-asetilsistein, mannitol ve alfa lipoik asittir.^{2,9}

Topikal Ajanlar

Genellikle nöropatik ağrılı durumlarda kullanılan topikal ajanlar lidokain (%5) yamalar, lokal anestetik kremler, kapsaisin, DMSO'dur. Ilımlı, geçici lokalize irritasyon ve şişme tarzında yan etkileri olabilir. Oral ajanlarla birlikte oral ajanların yan etki risklerini azaltmak amacıyla kullanılabilirler.^{5,11}

Antidepresan İlaçlar

Özellikle nöropatik ağrısı olan KBAS hastalarında antidepresif ilaçların kullanımları önerilmektedir. Analjezik etkileri yanı sıra sedatif, antidepresif ve uyku düzenleyici etkileri nedeniyle de hastalar için tercih nedeni olabilir. En sık kullanılan ajan amitriptilindir. Desipramin, klomipramin, imipramin ve nortriptilin gibi diğer trisiklik antidepresanlar da kullanılmaktadır.¹¹

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerine kıyasla daha şiddetli yan etkileri bulunmaktadır. Duloksetin ve venlafaksin gibi serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) de nöropatik ağrıda etkin birinci basamakta önerilen ilaçlardır.⁹

Antikonvulzanlar

Bu grupta gabapentin, pregabalin ve karbamazepin yer alır. Karbamazepin nöropatik ağrıda kullanılan eski bir anti-epileptik ajandır. Halen gabapentin nöropatik ağrıda ve KBAS'ta sık reçete edilen ilaçlardan biridir. Nonspesifik olarak sodyum veya kalsiyum kanallarını bloke eder, membran stabilizan etkiyle uyarılma eşliğini yükseltir ve hipereksitabilitiyi azaltırlar. Pregabalin primer afferent sonlanmalarındaki kalsiyum kanallarını modüle ederek etki gösterir.¹¹

Opioidler

Opioidlerin nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda kullanımını tartışmalıdır. Bu durum KBAS için de geçerlidir. Nöropatik ağrılı hastalarda tramadolun etkili olduğunu gösteren bildirimler mevcuttur. Tramadol zayıf olarak μ -reseptörlerine bağlanır ve yanı sıra norepinefrin ve serotonin geri alımını bloke ederek ağrıyı azaltır.⁹

Anti-rezorbif ilaçlar

Bu grupta kalsitonin ve bifosfonatlar yer almaktadır. Kalsitonin bir nöropeptittir, diyabetik polinöropati, spinal dar kanal yanısıra KBAS'ta da nöropatik ağrılı durumda kullanılmaktadır. Analjezik etki mekanizması belirsizdir. Kemik rezorbsiyonunu inhibe eder, β -endorfin düzeyini artırır. Ağrı ve tutukluk üzerine olumlu etkileri vardır.⁹

Bifosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zolendronat, etidronat, pamidronat, klodronat) osteoklast hücre aktivitesini inhibe ederler. Kompleks bölgesel ağrı sendromundaki etkisi anti-osteoklastik aktivitesinden farklı bir mekanizma ile olabilir. İnflamatuvar sitokinleri modifiye ederek ve/veya kemikte nosiseptif primer afferentlere etki ederek analjezik etki sağlıyor olabilirler. Bifosfonat kullanımı ile KBAS'lı hastaların ağrı, şişlik ve eklem hareket açıklığında iyileşme olduğu görülmüştür. Hastalığın erken sıcak fazında etkilidir.¹¹

NMDA Reseptör Antagonistleri

NMDA reseptör antagositleri omurilikteki santral sensitizasyonda aktive olan ve sayıları artan NMDA reseptörlerini bloke ederek ağrıyı ve allodiniyi azaltır. Ketamin, destrometorfan, memantin ve amantadin bu grup ilaçlardır. Ancak kullanımları ciddi yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır. Ketamin uzun süreli analjezik etki gösterir. İntravenöz olarak kullanılabilir. Bu yolla birkaç gün- iki hafta süre ile intravenöz 10-30 mg/saat kullanımını önerenler vardır. Daha yüksek dozlarda (5-7 mg/kg/saat) kullananlar da vardır. Sersemlik, bulantı, halüsinasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi yan etkileri olmaktadır.^{9,11}

GİRİŞİMSEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tetik Nokta Enjeksiyonları

Üst ekstremiteye sınırlı KBAS'ta omuz bölgesinde tetikleyici/hassas nokta varsa enjeksiyon tedavileri kullanılmaktadır. Çoğu hastada trapezius ve suprakapüler kas içine lokal anestezi ve / veya steroid enjeksiyonları daha invaziv ve riskli prosedürlere geçmeden önce yapılabilir.¹¹

Sempatik Blokaj

Geçici sempatik blokaj 2 şekilde yapılmaktadır. Paravertebral stellat veya lomber sempatik gangliyon blokajı lokal anesteziyle, kimyasal nörolizle ve/veya radiofrekans nörotomiyle yapılır. Baş boyun ve ekstremitelerin sempatik inervasyonunu sağlayan stellat ve lomber sempatik gangliyonlardan sempatik iletimin kesilişi olur. Lokal anestezi ajanlar ile yapılan stellat gangliyon blokajının veya lomber sempatik blokajının ağrıyı uzun süreli azalttığı tespit edilmiştir. Yine fenol nörolizis ve termal radyofrekans ile yapılan lomber sempatik blokajın birbirine üstünlüğü yoktur, uzun süreli sempatoziz sağlarlar.⁹

Sempatektomi

Sempatektomi sadece geçici sempatik blokaj uygulanan ve bu işlemten fayda gören hastalarda uygulanabilir. Cerrahi sempatektominin uygulanan hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde bir yılın sonunda ağrıya faydasının devam ettiği saptanmıştır. Erken dönemde yapıldığında sonuçları daha iyidir. Sempatektominin ağrıda artma, yeni nöropatik ağrı gelişimi ve şiddetli terleme gibi yan etkileri vardır.¹¹

Spinal Kord Stimülasyonu

Spinal kord stimülasyonu diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Özellikle tek ekstremiteye sınırlı KBAS'ta yapılmalıdır. Elektrodun uygun bölgeye yerleştirilememiş olması en önemli sorundur.^{6,9}

İntratekal Uygulamalar

Epidural klonidinin diğer ilaçlara dirençli KBAS hastalarında ağrı tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Klonidinin 300 ve 700 µg dozları etkin bulunmuş, 700 µg dozunda belirgin sedasyon ve hipotansiyon yan etkisi ortaya çıkmıştır. İntratekal baklofen KBAS hastalarında şiddetli distoni varlığında kullanılabilir.⁹

KAYNAKLAR

1. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type I predictors — Epidemiological perspective from a national database analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;39:34–7.
2. Borchers A, Gershwin M. Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(3):242–65.
3. de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *European journal of pain (London, England)*. 2009;13(2):171–7.
4. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome—up-to-date. *PAIN Reports*. 2017;2(6):c624.
5. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome. In: *Fundamentals of Pain Medicine* [Internet]. Springer International Publishing; 2018. p. 211–21. Available from: link.springer.com
6. Urits I, Shen AH, Jones MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concepts and Treatment Options. *Current pain and headache reports*. 2018;22(2):10.
7. Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2018;19(6):599–611.
8. Lee JW, Lee SK, Choy WS. Complex Regional Pain Syndrome Type I: Diagnosis and Management. *The journal of hand surgery Asian-Pacific volume*. 2018;23(1):1–10.
9. Williams K, Guarino A, Raja SN. Complex regional pain syndrome. In: *Essentials of pain medicine*. Elsevier; 2018. p. 223-232.e2.
10. Harden R, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2007;8(4):326–31.
11. Waltham AS, Accessed M. Complex regional pain syndrome in adults: Prevention and management. 2018;
12. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomasen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurology*. 2010;10(1):20.



RADİKÜLOPATİLER

Ahmet EVLİCE, Filiz KOÇ

GİRİŞ

Radikülopati (radiküler ağrı), sinir kökünde herhangi bir hasar ya da baskıya bağlı o sinirin dermatomu boyunca yayılan ağrılardır. Servikal veya lumbosakral radikülopati'ye bağlı ağrının hem nosiseptif, hem de nöropatik komponenti vardır.

Servikal radikülopati; 20. yüzyılın başlarında "brakiyal ağrının" sebebi olduğu düşünülen disk hernisine bağlı servikal radikülopati, nörit, fibrozit gibi üst ekstremitede ağrıya yol açan nedenlerden ayırt edilememiştir. Servikal spinal köklerde irritasyon veya enflamasyonun servikal artrite neden olduğu; bu durumun omuz kuşağı, kol ve prekordiyal ağrıya yol açtığı bildirilmiştir. Bu yıllarda omurilikte bası ve miyelopatiye neden olan servikal disk hernisi bir sendrom olarak kabul edilmiş ve bir omurilik tümörüne atfen kondroma olarak isimlendirilmiştir. Mixter ve Barr (1934)'ın siyataljinin lomber disk hernisine bağlı olduğunu bildirmelerinden sonra Mixter ve Ayer (1935), servikal radikülopatinin de rüptüre diske bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Semmes ve Murphey, Spurling ve Scoville, Michelsen ve Mixter gibi bilim adamları 1940'ların başında bu sendromu, servikal miyelopati olmaksızın rüptüre servi-

kal disk hernisine bağlı bir tablo olarak ifade etmişlerdir. Aynı zamanda Spurling ve Scoville, günümüzde Spurling testi olarak adlandırılan boyun kompresyon testini tanımlamışlardır.

ANATOMİ

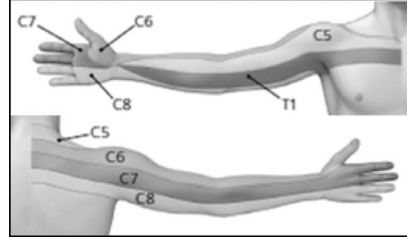
Bir vertebra, vertebra gövdesi (korpus vertebra), yanlarda transvers çıkıntılar (prosesus transversus), gövdeden arkaya doğru uzanan iki adet pedikül, arkada pediküllerin yassılaşması ve genişlemesiyle oluşan iki adet lamina, laminaların oluşturduğu bir arkus ve laminaların arkada birleşmesi ile oluşan bir spinöz çıkıntı (prosesus spinosus) ve eklem yüzeylerinden (artikularis vertebra) oluşur. Lamina ve pediküllerin birleştiği yerde laterale doğru uzanan çıkıntılara prosesus transversus, üstte ve altta ikişer adet olmak üzere vertikal uzanım gösteren çıkıntılara prosesus artikularis superior ve inferior denir. Bu yapılar eklem yüzlerini oluşturur.

Prosesus artikularis superior yukarı doğru uzanım göstererek komşu üst vertebranın prosesus artikularis inferioru ile eklem yaparak faset (zigapofizyal) eklemi oluşturur. Vertebra korpuslarının kenarları kompakt, geri kalan bölümleri ise spongioz kemikten oluşur. Bu durum disklerin vertebralara daha

kolay tutunmasını sağlar. Vertebra korpusu ile arkusu arasındaki deliğe foramen vertebrale adı verilir. Vertebraların dizilimi sonucu bu foramenler üst üste gelerek kanalis vertebralis oluşturur. Bu kanalın içinde omurilik ve zarlari yer alır. Vertebra gövdesi ile prosesus articularis superior ve inferior uzantılarının birleşmesi sonucu da insisura vertebralis superior ve inferior meydana gelir. Komşu vertebralarda insisura vertebralis superior ve inferiorlar üst üste gelerek foramen intervertebraliyi yapar. Bu anatomik yapıdan spinal sinir kökleri ve spinal radiküler arterler veya spinal venler geçer. Foramenler C2-3'de en geniştir, C6-7'ye doğru aşağı inildikçe daralır. Sinir kökü bu boşluğun yaklaşık 1/3-1/4'ünü doldurur. Foramen intervertebrale önde intervertebral disk, arkada komşu vertebraların eklem prosesusları arasındaki eklemler, insisura vertebralis superior ve inferiorlar ile çevrilidir. Buralarda meydana gelen patolojik değişiklikler o düzeydeki sinir ve damarların baskıya uğramasına neden olur.

Her bir omurilik segmentinden ön (ventral) ve arka (dorsal) olmak üzere birer adet kök çıkar. Bunlar daha sonra birleşerek spinal sinirleri oluştururlar. Spinal sinirlerin arka kökleri deriden, subkutanöz ve derin dokular ile iç organlardan gelen afferent duyu liflerini, ön kökler ise iskelet kaslarına giden motor efferent lifler ile birlikte presinaptik otonom lifleri içerir. Ön kökün innerve ettiği kaslara myotom, arka kökün innerve ettiği deri bölgesine ise dermatom denir (Resim 1). Yedi adet servikal vertebra, sekiz adet servikal spinal sinir kökü vardır. Bu sinirler omuriliği terk ettikten sonra ilgili nöral forameninden çıkarlar ve her servikal spinal sinir bir

altındaki vertebraın adını alır. Örneğin C4 servikal sinir kökü C3-C4, C7 sinir kökü ise C6-C7 arasındaki nöral forameninden çıkar. C7-T1 seviyesinin altındaki spinal sinirler ise bir üstte yer alan vertebraın adını ile anılır.



Resim 1: Üst ekstremitede dermatomal dağılım

EPİDEMİYOLOJİ

Toplumda sık görülen morbiditesi yüksek nörolojik bir tablo olan servikal radikülopati, disk herniasyonu, spondiloz, instabilite, travma ya da nadiren omurilik tümörlerinin servikal spinal sinirler, sinir kökleri veya her ikisine birden baskı yapması sonucu oluşur. Her iki cinstede görülebilir. Fakat erkeklerde daha sıktır. Yıllık insidansı erkeklerde 107/100000, kadınlarda ise 64/100000'dir. Genellikle 50-54 yaşları arasında sıktır.

Klinik

Klinik ağrı, parestezi ve güçsüzlük veya bunların kombinasyonu ile karakterizedir. Derin tendon reflekslerinde değişiklikler görülür. Semptomlar genellikle tek taraflı olma eğilimindedir. Ağrı, en sık görülen semptomdur, bunu paresteziler izler. Ayrıca bazı hastalar, omuzun arka bölgesi ve skapula etrafına yayılan ve nispeten spesifik olmayan ağrıdan da yakınabilir. Hastalar boyun ekstansiyonu ve etkilenen tarafa doğru lateral

flexiyon ile semptomların kötüleştiğini ifade eder. Çoğu olguda etkilenen sinir kökü yalnızca öykü ve fizik muayene ile saptanabilir (Tablo 1). Fizik muayenede en sık rastlanan bulgular ağrılı boyun hareketleri ve kas spazmının varlığıdır. Ağrının tutulan spinal bölgeden başlayıp ilgili duyuşal dermatoma doğru yayılması, Spurling testi gibi intraspinal basıncı arttıran ya da ilgili sinir kökünü geren bir takım manevralar sırasında ağrının artması radiküler ağrıyı diğer ağrılardan ayırt etmeyi sağlar. Uyuşma, karıncalanma, hissizlik gibi duyuşal yakınmalar ağrıya eşlik edebilir ve duyuşal yakınmalar dermatomal dağılım gösterir. Derin tendon reflekslerinde azalma

objektif muayene bulgusu olup genellikle triseps etkilenir. Zira en sık etkilenen sinir kökü C7'dir ve bunu sıklık sırasına göre C6, C8 ve C5 takip eder. Muayenede saptanabilen diğer bir bulgu güçsüzlüktür, hastaların yaklaşık %15'inde bildirilmiştir. Sinirlerin fonksiyonları, dermatomal ve miyotomal dağılımını bilmek hastayı doğru değerlendirmek açısından önemlidir (Tablo 1).

Servikal radikülopatide malignite, miyelopati ve spinal abse gibi kırmızı bayraklı durumlara dikkat edilmeli, olası nedenler dışlanmalıdır (Tablo 2,3). Bu nedenle detaylı öykü alınmalı ve muayene yapılmalıdır.

Tablo 1 : Servikal spinal sinirler dermatomal dağılım ve fonksiyonları

Disk seviyesi	Kök	Ağrının Dağılımı	Motor	Duyu	Refleks
C3-4	C4	Alt boyun, trapezius	-	Pelerin şeklinde dağılım (alt boyun ve omuz)	-
C4 - C5	C5	Kolun lateral kısmı, boyun, omuz	Deltoid, dirsek fleksiyonu	Kolun lateral kısmı	Biceps
C5-6	C6	Kolun dorsolateral kısmı, boyun, başparmak	Biceps, bilek ekstansiyonu	Önkolun laterali, başparmak	Brakioradial
C6-7	C7	Önkolun dorsolateral kısmı, orta parmak, boyun	Triceps, bilek fleksiyonu	Önkolun dorsali, orta parmak	Triseps
C7-T1	C8	Önkolun medial kısmı, boyun, ulnar innervasyonlu parmaklar	Parmak fleksörleri	Önkolun medial kısmı, ulnar innervasyonlu parmaklar	-
T1-2	T1	Önkolun ulnar kısmı	Parmak intrinsekleri	Önkolun ulnar kısmı	-

Tablo 2: Radiküler ağrıda kırmızı bayraklar

	Semptomlar	Fizik Muayene
Malignite	Ateş, kanser öyküsü, gece ağrıları, kilo kaybı	Genellikle bilateral olmaktan ziyade tek taraflı değişken bulgular, yürüme bozukluğu
Miyelopati	Ekstremitelerde beceriksizlik, dizsteziler, sık düşme, acil idrar isteği	Ataksi, klonus, hiperrefleksi, patolojik refleks (Babinski ve eşdeğerleri), nörolojik defisitler
Spinal abse	Ateş, intravenöz ilaç kullanımı, immüüsupresifler	Nörolojik defisit

Tablo 3: Servikal radikülopatide ayırıcı tanı

Hastalık	Klinik bulgular	Tanısal testler
Abse	Ateş, nörolojik defisit, ağrı	Kan kültürü, tam kan sayımı, sedimentasyon, MRG
Anterior interosseöz sinir kompresyonu	El sıkımda güçsüzlük, 1 ve 2. parmakla yuvarlak “O” işareti yapamama, ağrı yok.	EMG
Posterior interosseöz sinir kompresyonu	Parmak ve bilekte güçsüzlük, ağrı	EMG, MRG
Karpal tünel sendromu	İlk 3 parmakta ve 4. parmağın tenar tarafında uyuşma, parestezi, tenar güçsüzlük	Tinel, phalen testleri, EMG
Kubital tünel sendromu	Fleksör digitorum profundusda güçsüzlük, küçük parmak ve yüzük parmağının yarısında uyuşma, parestezi	Tinel testi, EMG
Ekstraspinal malignite (tiroid, ösefagus, farinx veya pancoast vb.)	Değişken	Değişken
Parsonage-Turner sendromu (brakial pleksopati)	Akut başlangıçlı ağrı, uyuşma, güçsüzlük	EMG, MRG
Rotator cuff ve omuz bölgesi hastalıkları	Kola doğru yayılım gösteren omuz ağrısı	Ultrasonografi, MRG
Torasik outlet sendromu	Ağrı, şişme, vasküler yetmezlik	Adson, Roos, ve Wright testleri, anjiyografi

Tanı

Provokatif Manevralar

Spurling Testi: Hastanın boynu pasifçe lateral fleksiyon ve ekstansiyona getirildikten sonra, nazikçe aşağı doğru bastırılır, radiküler semptomların bu manevrayla ortaya çıkması testin pozitif olduğunu gösterir. Manevranın amacı nöral forameni sıkıştırmaktır.

Valsalva Manevrası; Radiküler ağrıyı provoke eder ancak sensitivite ve spesifitesi tam bilinmemektedir.

Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Radyografi: Amerikan Radyoloji Koleji, boyun ağrısı olan kişilerde spondilitik değişiklikleri görmek, instabiliteyi dışlamak için servikal direkt grafileri önerirler de bu görüntüleme yöntemi disk hernisasyonları, kök ve omurilik basılarını göstermede yetersizdir. 50-59 yaşları arasında asemptomatik kişilerde yapılan servikal direkt grafide incelmesinde olguların %65'inde dejenerasyon ile uyumlu bulguların olduğu görülmüştür. Bu grafilerde C5-6 en sık etkilenen seviye iken bunu C6-7'in takip ettiği belirlenmiştir. Direkt grafi, travma öyküsü varlığı, malignite açısından kırmızı bayrak oluşturan veya 4-6 hafta süresince klinik tabloda düzelle olmayan durumlarda önerilmektedir. Direkt grafi yanı sıra nöral foremenlerdeki kemik hipertrofini görmek açısından servikal oblik grafiler de çekilmelidir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Süregen nörolojik bulguların olması veya konservatif tedaviye rağmen 4-6 hafta süren güçsüzlük, miyelopati ve abse düşünülen durumlarda servikal MRG tetkiki endikedir. MRG'deki en önemli kısıtlılık yanlış pozitif sonuçların

sık gözlenmesidir, 64 yaş üstünde asemptomatik olguların yaklaşık %57'sinde disk herniasyonu, %26'sında omurilik basısını gösteren bulgular saptanmıştır.

Elektrofizyoloji : Her ne kadar MRG servikal radikülopatide ilk tercih edilecek inceleme yöntemi olsa da fonksiyonel patolojiyi ortaya koyma adına doğru endikasyonlarda EMG önemli bir laboratuvar yöntemidir. Diyabet gibi metabolik veya herpes zoster gibi inflamatuvar radikülopati varlığı, pleksopati, tuzak nöropati, polinöropatiler ve radikülopatinin klinik ile ayırt edilemediği durumlar yanı sıra radikülopati kliniği ile MRG bulgularının korele olmadığı durumlarda EMG endikedir. EMG'de en az 1 motor, 1 duyu siniri iletimi çalışılmalı ve iğne EMG yapılmalıdır.

Tedavi

Radiküler ağrıda tedavinin amacı ağrıyı önlemek, nörolojik defisiti düzeltmek ve olayın tekrar etmemesini sağlamaktır. Tedavi non-operatif ve operatif olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir. Nosiseptif ve nöropatik ağrı komponentlerini içeren radiküler ağrıda medikal tedavi yöntemleri, lumbosakral radiküler ağrı ile benzerlik gösterdiği için ilgili bölümün sonunda anlatılmıştır.

LUMBOSAKRAL RADİKÜLOPATİ

Bel ağrısı, fiziksel, sosyoekonomik ve psikolojik bileşenleri olan günlük pratikte hekimlerin en sık karşılaştığı kas-iskelet sistemi yakınmalarından biridir. Gelişmiş ülkelerde önemli bir disabilite nedenidir ve konu ile ilgili yıllık sağlık harcamaları milyarlarca dolar tutarındadır. ABD'de bu hastalığın ekonomik yükünün yılda 100 milyar doları aştığı tahmin

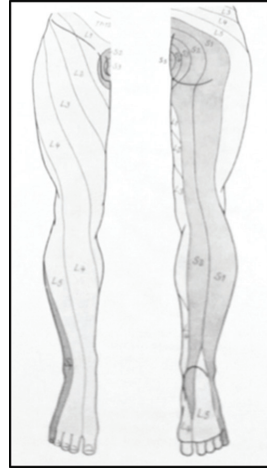
edilmektedir. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar değişken olsa da bel ağrısının insidansının %5 - %30, yaşam boyu prevalansının ise %60 ile %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bel ağrısı çoğunlukla kendinden düzelebilir. Yaşlı hastaların %50'sinde 1-2 hafta, %90'ında ise 6-12 hafta içinde toparlar. Bel ağrısı pek çok nedene bağlı ortaya çıkar, bunlardan biri de lumbosakral radikülopatilerdir (LSR).

Lumbosakral radikülopatiler, lumbosakral sinir köklerinden en az birinin lomber disk hernisi, spinal vertebra dejenerasyonu veya spinal kanaldan çıktıkları foramenlerin daralmasına bağlı olarak baskıya uğramaları veya irritasyonlarından kaynaklanan ağrılı tabloyu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Disk hernisi, lomber spondiloz, ependimom, schwannom, plazmasitom, lenfoma gibi maligniteler, herpes zoster, Lyme, spinal epidural abse, HIV/AIDS gibi enfeksiyonlar, diyabetik amiyotrofi, ankilozan spondilit, araknoidit, sarkoidoz gibi inflamatuvar ve metabolik nedenler yanı sıra dural ektazi, tethered kord gibi gelişimsel anomaliler LSR'ye neden olabilir.

Anatomi

Lumbosakral vertebral kolon, 5 tane lomber, 5 füzyona uğramış sakral, 3-5 adet birleşmiş koksigeal vertebradan oluşur. Lomber ve sakral bölgeden 5'er çift, koksigeal bölgeden ise 1 adet spinal sinir çıkar. Spinal sinirler, aralığında çıktığı vertebranın bir üstünde olanın adıyla anılırlar. Örneğin L4-5 aralığında L4 spinal siniri çıkar. Foramen vertebraleden çıkan spinal sinir kısa bir mesafe kat ettikten sonra anterior ve posterior ramuslara ayrılır. Anterior ramuslar, periferik sinirleri

oluştur. Posterior ramuslar ise paraspinal kaslar yanı sıra o bölgenin duysal innervasyonu sağlarlar. Omurilik L1-2 vertebra düzeyinde sonlanır. Koni şeklindeki alt ucuna konus medullaris, konus medullarisin inferior bölümüne filum terminale denir. Lumbosakral spinal sinirler kauda ekuinayı oluşturur. L1 kökleri L1-2 aralığından çıktığı için kauda ekuinaya katılmaz. Kauda ekuina içinde spinal kökler belirli bir anatomik dağılım gösterir. S2-5 kökleri posteromedial, S1, L5, L4 ve L3 kökleri ise içten dışa doğru yer alır.



Resim 2: Alt ekstremitelerde dermatomal dağılımı

Epidemiyoloji

Lumbosakral radikülopati ile ilgili kesin epidemiyolojik veriler olmasa da prevalansının %3-5 olduğu tahmin edilmektedir. Her iki cins de etkilenir. Erkeklerde 40'lı yaşlar, kadınlarda ise 50-60 yaşlarında daha sıktır, yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Bel ağrısı ile başvuran hastalarda radiküler semptomların görülme sıklığı % 12 -% 40 arasında değişmektedir.

Klinik

Bel ağrısı, bacaklarda uyuşma, güçsüzlük, DTR kaybı ve yürüme güçlüğü ile prezente olur. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene LSR'nin tanısı ve yönetiminde ilk ve bütüncül bir adımdır. İlgili miyotom ve dermatomlardaki etkilenmenin varlığı lezyon lokalizasyonunun yapılmasını sağlar. Lumbosakral radikülopatinin klasik semptomlarından biri olan siyataljide klinik bel ağrısından daha şiddetli olan kalçadan başlayıp bacak ve ayağa doğru yayılan ağrı ile karakterizedir. Hastalar bu ağrıyı kesici, yanıcı, zonklayıcı olarak tanımlarlar. Disk hernisine bağlı ağrı öne doğru eğilmek, oturmak, öksürmek veya gerilmekle daha da artar. Ken yatmak ya da bazen yürümek rahatlatır. Buna karşılık, lomber spinal stenoz ile ilişkili ağrı, tipik olarak yürürken kötüleşir ve öne eğilince azalır.

L1 radikülopatisi

Bu seviyede disk hernisi nadirdir. L1 radikülopatisi oldukça ender görülür. Klinik, inguinal bölgede ağrı, parestezi ile karakterizedir. Nadir olarak kalça fleksiyonu etkilenebilir. Derin tendon refleksleri normaldir. Tanıda ilioinguinal ve genitofemoral nöropatiler dışlanmalıdır. Muayene bulguları bu durumu ayırt etmede yardımcı olabilir ancak lumbosakral omurga veya pelvis görünümüne genellikle gereklidir (Tablo 4).

L2 radikülopatisi

Disk hernisi, L2 radikülopatinin ender sebeplerinden biridir. Uyluğun anterolateralinde ağrı, parestezi ve duyu kaybı görülür. Kalça fleksiyonu zayıf olabilir. Derin tendon refleksleri normaldir. Lateral femoral kutanöz nöropati (meralji paresthetica), L2 radikülopatisini taklit

edebilir; kalça fleksörlerinin zayıf olması meralji yerine radikülopatiyeye işaret eder.

L3 radikülopatisi

Disk hernisine bağlı L3 radikülopatisi nadirdir. Kalça fleksiyonu, uyluk addüksiyonu ve diz ekstansiyonu zayıftır. Patella refleksi hipoaktifdir veya alınmaz. Kalçanın ön yan bölümü ve bacağın ön iç yüzünde duyu kaybı vardır. L3 radikülopatisi, femoral ve obturator nöropati, diyabetik amiyotrofi veya lomber pleksopati ile karıştırılabilir. Kalça addüksiyonu ve fleksiyonunda güçsüzlüğün olması L3 radikülopatiyi femoral ve obturator mononöropatilerden ayırt edilmesini sağlar.

L4 radikülopatisi

L4 radikülopatisine yol açan en sık neden disk hernisidir. Safen sinirin dağılım alanına uyan şekilde alt bacağın medialinde duyu kaybı görülür. L3 radikülopatisinde olduğu gibi, diz ekstansiyonu ve kalça addüksiyonu zayıf olabilir. Nadiren ayak dorsifleksiyonunda güçsüzlük görülebilir ancak bu güçsüzlük L5 radikülopatisine göre daha hafiftir. Ayırıcı tanıda öncelikle lumbosakral pleksopati düşünülmelidir. Ayrıca saf duyu bulgularla giden safen sinir nöropatisi de dışlanmalıdır. Safen nöropatisinde subsartorial kanaldan sinirin çıkış noktası üzerinde hassasiyet, tinel bulgusu ve diz ve bacağın medial yüzünde duyu kaybı söz konusudur.

L5 radikülopatisi

L5 radikülopatinin en sık nedeni L4'de olduğu gibi disk hernisidir. Belden bacağı vuran ağrı, bacağın anterolateral yüz ve ayak sırtının mediali ve başparmağa yayılan duyu kaybı görülür. Motor muayenede düşük ayak görülebilir. Düşük ayak olmasa bile ayak bileği dorsiflek-

siyonu zayıflamış bulunabilir.²⁷ Ayrıca ayak parmaklarının fleksiyon ve ekstansiyonu, ayak inversiyon ve eversiyonu ve kalça abduksiyonu zayıf olabilir. Klinik bulgular common peroneal nöropatiye benzer. Peroneal nöropatide ayak eversiyonunun korunması ayırt edicidir. Lumbosakral pleksopati ve siyatik sinir nöropatisi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer olası nedenlerdir. Siyatik sinir nöropatisinde kalça ağrısı, siyatik sinir trasesi boyunca yayılan ağrı görülür. Bası bilateral ise 2'ye 10 kala yürüyüşü (Charlie Chaplin yürüyüşü) görülür. Fizik muayenede kalça internal rotasyonu ve adduksiyonu ağrılıdır.

S1 radikülopatisi

Hastalarda tipik olarak bel ve kalça üstünden kalçanın altına, bacağın arka yüzüne, ayağın anterolateralinden 5. ayak parmağına uzanan ağrı veya parestezi vardır. S1 radikülopatisinde genellikle ayak plantar fleksiyonu, diz fleksiyonu ve kalça ekstansiyonu zayıflığı görülebilir. Ayak plantar fleksiyon zayıflığına bağlı olarak hastalar ayak parmakları üzerinde duramaz ve parmak uzunda yürüyemez. Ayak tabanı ve lateralinde duysal semptomlar ortaya çıkar. Aşil refleksi hipoaktifdir veya alınmaz. Lumbosakral pleksopati ve siyatik sinir nöropatisi S1 radikülopatisini taklit edebilir.

Tablo 4: Monoradikülopatilerde nörolojik muayene bulguları²⁴

Kök	Ağrı	Duyu kaybı (parestezi)	Güçsüzlük	Kas gerilme refleksi anormallikleri
L1	İnguinal bölge	İnguinal bölge	Yok	Yok
L2	Kasık, uyluk ön bölgesi	Uyluğun anterolateralinde	iliopsoas	Yok
L3	Uyluk ön bölgesinden dize doğru, bacağın ön yüzü	Uyluğun mediali ve diz	Kuadriseps, iliopsoas, kalça addüktörleri	Patella
L4	Ayağın mediali	Alt bacağın mediali	Tibialis anterior, quadriceps, kalça addüktörleri	Patella
L5	Uyluğun laterali, alt bacak, ayak sırtı	Alt bacağın laterali, ayak sırtı, ayak başparmağı	Ayak parmağı ekstensörleri ve fleksörleri, ayak bileği dorsifleksiyon, evertör ve invertörleri, kalça abduktörleri	İç hamstringler
S1	Uyluğun arkası, baldır, topuk	Taban, ayağın laterali, ayak bileği, iki ayak parmağının laterali	Gastroknemius, hamstringler, gluteus maximus, ayak fleksörleri	Aşil
S2-4	Kalça mediali	Medial kalça, perineal, perianal bölge	S1-2 tutulmadıkça yok	Anal refleks ve anal tonus kaybı, bulbokavernöz refleks kaybı vardır (S3-4).

TANI

Olguları değerlendirirken üst ekstremiteyi de içeren ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır. Düz bacak kaldırma testi, siyatik siniri oluşturan köklerin özelliklerle L5-S1 kök basılarında pozitifdir. Ters germe testi veya Ely testinde ise femoral sinir gerdirilir ve L2-4 dermatomlarına uyan alanda ağrı olması testin pozitif olduğunu gösterir. Ayrıca slump oturma testi, (omuzları ve başı önde doğru eğilmiş pozisyonda oturan bir hastada servikal ve torakal omurgaya fleksiyon, dize ekstansiyon, ayak bileğine dorsifleksiyon yaptırıldığında diz altına yayılan ağrı ortaya test pozitifdir) radiküler ağrının ortaya konmasında yardımcı muayene yöntemlerinden biridir.

Torakal ağrı, ateş/açıklanamayan kilo kaybı, gece terlemeleri, barsak ve mesane disfonksiyonu, malignite (herhangi bir operasyon öyküsü, kemo/radyoterapi, metastaz varlığı), barsak veya mesane disfonksiyonu, eşlikçi medikal durumlar, ataksik yürüme, nörolojik bulguların varlığı ve takip periyodunda nörolojik tabloda kötüleşme, ataksik yürüme, eyer tarzı duyu kusuru ve başlangıç yaşının 20 yaştan küçük veya 55 yaştan büyük olması LSR için kırmızı bayraklı durumları oluşturur. Bu durumlarda MRG endikasyonu vardır ve altın standart tanı yöntemidir. Bu belirtiler yoksa çoğu olguda 4-6 haftadan önce görüntüleme yapılmayabilir. Daha önce lomber operasyonu olan olgularda kontrastlı MRG çekilmesi gereklidir. MRG çekilemiyorsa BT veya direkt grafi alternatif olabilir, ancak yumuşak dokuları gösteremedikleri için yeterli olamazlar, bu durumlarda EMG incelemesinden de yararlanılabilir.

TEDAVİ

Bu derlemede radiküler ağrının nöropatik komponentinin tedavisinden bahsedilecektir. Radikülopatilerde nöropatik ağrı daha çok kronik dönemde ortaya çıkar. Akut dönemde görülmesi kötü prognozun göstergelerinden biridir. Nöropatik ağrı için tedavi başlanırken hastanın premorbid kişilik özelliği, yaşı, eşlikçi hastalıklar, ilacın atıldığı organların fonksiyonları, kullandığı ilaçlar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Asetaminofen: Bu ilaçla ilgili yapılan çalışmaların derlendiği bir araştırmada günde yaklaşık 4/gün dozda verilen ilacın plasebodan üstün olmadığı görülmüştür. Asetaminofenin NSAİİ ile karşılaştırıldığı çalışmalarda NSAİİ'ler görece daha etkili olsa da istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Non-steroid antiinflamatuvar (NSAİİ): Akut dönemde ilk tercih ilaçlardır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ağrı üzerine az ve tutarsız etkileri bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hastaların fonksiyonel durumu hakkında yeterli bilgilerin yer almadığı görülmüştür.³² Sonuç olarak kronik radiküler ağrı ve nöropatik ağrıda yeri yoktur.

Opioidler, Tramadol: Akut ve şiddetli ağrılarda tercih edilen ilaçlardır. Yan etkilerinin fazla olması, bağımlılık yapması ve kötüye kullanım nedeni ile kullanımları sınırlıdır.

Kortikosteroidler: Bilimsel kanıt olmasa da bazen kortikosteroidler şiddetli ağrı yanı sıra basiya bağlı gelişen inflamasyonun azaltılmasında kullanılabilir. Epidural steroid enjeksiyonları, dünyada radiküler ağrıda mekanik omurga ağrısından daha sık kullanılan ve daha etkili bir yöntemdir. Ko ve ark.

lomber bölgeden yayılan ağrıları olan olgularda yaptıkları çalışmada, ağrı üzerine oral kortikosteroidlerin gabapentin ve pregabalinden daha etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Antidepressanlar: Cochrane veri tabanında daha çok amitriptilin ve duloxetin'le ilgili yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Amitriptilin kullanım dozu 10-50 mg/gün, duloxetin ise 60 mg/gün dozda önerilmektedir. Dirençli olgularda 120 mg/gün kullanılabilir. Duloxetin'in 12 hafta sonra ağrısı %50 oranında azalttığını bildirilmiştir. Kronik bel ağrılarında amitriptilin ile duloxetin arasında anlamlı farklılık ortaya konmamıştır. Her iki ilaçta hasta özelinde değerlendirilmelidir.

Gabapentinoidler: Pregabalin ve gabapentin nöropatik ağrının diğer formlarında olduğu gibi radikülopatilerde etkili ilaçlardır.⁴¹ Gabapentin 1800-3600 mg/gün, Pregabalin 150-600 mg/gün dozda kullanılır. Kasımcan ve Kaptan, lomber spinal stenoz veya disk hernisine bağlı 78 radiküler ağrılı hastanın 33'üne oral gabapentin vermişler ve 3. ayın sonunda VAS skorunda anlamlı düşme, sırt ağrısı ve/veya bacak ağrısında azalma, yürüme mesafesini artma ve Odom kriterlerinde yaklaşık %83 oranında düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Gabapentin'in maksimum 2400 mg/gün dozda kullanıldığı çalışmada, ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği ancak %8'inde daha önceki çalışmalarda saptanan oranlara benzer şekilde dizziness, samnolans, konfüzyon, ataksi, bulantı, kusma ve baş ağrısı yakınmalarının görüldüğünün bildirmişlerdir.⁴² İspanya'da ağrılı radikülopatili olgularda gabapentin ve pregabalin'in maliyet yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada pregaba-

linin daha az maliyetli olduğu ve gabapentin kullananlara göre daha az izin kullandıkları belirlenmiştir.

Limaprost: Bir prostaglandin E1 analogu olup vazodilatator etkiye sahiptir. Sinir köplerinde kan akım hızını artırır. Japonya'da özellikle spinal stenozda kullanılan bir ilaçtır. Lomber spinal stenozlu olgular 3 gruba ayrılarak non-steroid antienflamatuvar, limaprost veya kombin tedavi verilmiştir. Çalışmanın sonunda limaprostun radiküler ağrısı azalttığı ancak kombine tedavinin daha etkili olduğu saptanmıştır. Onda ve Kimura, servikal spondilolitik radikülopatisi olan olgularda pregabalin veya limaprostun etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Sekiz hastalık tedavi sonunda hastaların kollarındaki uyuşmanın limaprost alan grupta pregabalin alan gruba oranla belirgin azaldığını bildirmişlerdir. Literatürde ilaçlı ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Kapsaisin: Kapsaisin %8'lik patch, radiküler nöropatik ağrıda kullanılan diğer tedavi seçeneğidir. Baron ve ark. ağrılı radikülopatili hastalarda spinal sinirlerin ventral veya dorsal dalları tarafından innerve edilen bölgeye uyguladıkları kapsaisinin nöropatik ağrısı azalttığını rapor etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ellenberg MR, Honet MD, Walter JC, Treanor WJ. Cervical Radiculopathy. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:342-52.
2. Stookey B. Compression of the spinal cord due to ventral extradural cervical chondromas: diagnosis and surgical treatment. Arch Nemo1 Psychiatry 1928;20:276-91.
3. Mixer WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. N Engl J Med 1934;211:210-5.

4. Mixer WJ, Ayer JB. Herniation or rupture of the intervertebral disc into the spinal canal. *N Engl J Med* 1935;9:386-93.
5. Semmes RE, Murphey MF. The syndrome of unilateral rupture of the sixth cervical intervertebral disk with compression of the seventh cervical nerve root. A report of four cases with symptoms simulating coronary disease. *JAMA* 1943;121:1209-14.
6. Spurling RG, Scoville WB. Lateral rupture of the cervical intervertebral discs. A common cause of shoulder and arm pain. *Surg Gynecol Obstet* 1944;78:350-8.
7. Michelsen JJ, Mixer WJ. Pain and disability of shoulder and arm due to herniation of the nucleus pulposus of cervical intervertebral disks. *N Engl J Med* 1944;8:279-87.
8. Ercan BM. Servikal radikülopatide ağrı ve nörolojik belirtilerin EMG bulgularıyla korelasyonu. Uzmanlık tezi 2014, Ankara.
9. Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen. Eds. H. Ferner & J. Staubesand. Türkçe: Arıncı K. 2. baskı. 1973; 1. cilt. pp:17.
10. Moore KL, Dalley AF. Çeviri editörü: Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi. Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 432-467.
11. Bland JH. Disorders of the cervical spine. Philadelphia: Saunders, 1987:9-63.
12. Childress MA, Becker BA. Nonoperative Management of Cervical Radiculopathy *Am Fam Physician*. 2016;93(9):746-754.
13. Levin KH. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy. *Neurol Clin* 2002; 20: 397-421.
14. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(pt 2):325-335.
15. Levine MJ, Albert TJ, Smith MD. Cervical radiculopathy: diagnosis and nonoperative management. *J Am Acad Orthop Surg*. 1996;4(6):305-16.
16. Ghasemi M, Golabchi K, Mousavi SA, et al. The value of provocative tests in diagnosis of cervical radiculopathy. *J Res Med Sci*. 2013;18 (suppl 1): 35-8.
17. Vallée JN, Feydy A, Carlier RY, Mutschler C, Mompoin D, Vallée CA. Chronic cervical radiculopathy: lateral-approach periradicular corticosteroid injection. *Radiology*. 2001;218(3):886-92.
18. Yoon SH. Cervical radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011; 2: 439-446.
19. Friedenber ZB, Miller WT. Degenerative disk disease of the cervical spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1963;45:1171-8.
20. Bartlett RJ, Hill CR, Gardiner E. A comparison of T2 and gadolinium enhanced MRI with CT myelography in cervical radiculopathy. *Br J Radiol*. 1998;71(841):11-9.
21. Juniper M, Le T, Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2581-92.
22. Crow W, Willis D. Estimating cost of care for patients with acute low back pain: a retrospective review of patient records. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:229-33.
23. Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430837>, 2019.
24. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin*. 2007;25(2):387-405.
25. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769-81.
26. Bozkurt G. *Türk Nöroşirurji Dergisi*. 2005;15(3):206-19.
27. Uludağ B. Lumbosakral radikülopatiler. Erişim: <https://www.burhanettinuludag.com.tr/EMG/LSradikulopati/2019>.
28. Çeliker R. Alt Ekstremitelerde Tuzak Nöropatiler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009;55(1):30-4.
29. Hill JC, Konstantinou K, Egbewale BE, et al. Clinical outcomes among low back pain consultants with referred leg pain in primary care. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:2168-75.
30. Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Day RO, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384: 1586-96.

31. Milgrom C, Finestone A, Lev B, Wiener M, Floman Y. Overexertional lumbar and thoracic back pain among recruits: a prospective study of risk factors and treatment regimens. *J Spinal Disord* 1993;6:187-93.
32. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1): CD000396
33. Dreiser RL, Le Parc JM, Vélicitat P, Llleu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:17-23.
34. Weber H, Holme I, Amlie E. The natural course of acute sciatica with nerve root symptoms in a double-blind placebo-controlled trial evaluating the effect of piroxicam. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(11):1433-8.
35. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(7):556-63.
36. Manchikanti L, Falco FJ, Singh V, et al. Utilization of interventional techniques in managing chronic pain in the Medicare population: analysis of growth patterns from 2000 to 2011. *Pain Physician* 2012;15:E969-82.
37. Cohen SP, Jamison D, Bicket M, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:175-200.
38. Cohen SP, Jamison D, Bicket M, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:175-200.
39. Ko S, Kim S, Kim J, Oh T. The Effectiveness of Oral Corticosteroids for Management of Lumbar Radiating Pain: Randomized, Controlled Trial Study. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(3):262-7.
40. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):480-92.
41. Yıldırım K, Deniz O, Gureser G, Karatay S, Ugur M, Erdal A, Senel K. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: the efficacy and impact on life quality. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2009;22(1):17-20
42. Kasımcıan O1, Kaptan H. Efficacy of gabapentin for radiculopathy caused by lumbar spinal stenosis and lumbar disk hernia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(12):1070-3.
43. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A. Cost comparison of adding pregabalin or gabapentin for the first time to the therapy of patients with painful axial radiculopathy treated in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):372-81.
44. Onda A, Kikuchi S, Yabuki S, Otani K, Nikaido T, Watanabe K, Konno S. Limaprost, alfadex and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for sciatica due to lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2013;22(4):794-801.
45. Onda A, Kimura M. Comparisons between the efficacy of limaprost, alfadex and pregabalin in cervical spondylotic radiculopathy: design of a randomized controlled trial. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(2):73-81.
46. Baron R, Treede RD, Birklein F, Cegla T, Freynhagen R, Heskamp ML, et al. Treatment of painful radiculopathies with capsaicin 8% cutaneous patch. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1401-11.



KANSER VE AĞRI

Zeynep ÜNLÜTÜRK, Çağdaş ERDOĞAN

Çağımızın hastalığı kabul edilen kanserde, nosiseptif, nöropatik, mikst birçok mekanizma ile ağrı ortaya çıkabilmektedir. Ağrı erken evrede hastaların %40'ında, ileri evrede %64-75'inde görülebilmektedir. Bu ağrılı durumların bazıları nöropatik ağrıdır, bazılarında nöropatik ağrıya eşlik etmektedir. Genel olarak kanser hastalarının %20-40'ında nöropatik ağrı görülmektedir.

Günümüzde gerek kansere yatkınlık yaratan nedenlerin artması, gerek erken tanı olanakları ve tedavi seçeneklerinin gelişmesi sağkalımı uzatmakta, dolayısıyla kansere bağlı ağrı sıklığı artmaktadır. Yine tedavi için geliştirilen seçenekler arttıkça, bu uygulamalara bağlı gelişen yan etkilerin artması, ağrı sıklığını etkilemektedir.

Kanser hastasında, nöropatik ağrı riskini arttıracak durumlar; kadın cinsiyet, genç yaş, obezite, ileri evre, perinöral invazyon, kemoterapi-radyoterapi kullanımı, ağrı duyarlılığı, depresyon-anksiyete-uyku bozukluğu, düşük sosyoekonomik durum, multifokal ağrı, ve cerrahi-girişimsel işlem uygulaması varlığıdır.

Kanserde gelişebilen ağrı sendromları; kanser ile ilişkili ağrı, tedavi-tanısal prosedürlere ile ilişkili ağrı ve kanser dışı nedenlere bağlı gelişen ağrı olarak sınıflanabilir.

- **Kanser ile ilişkili nöropatik ağrı:**
İnvazyona/infiltrasyona/metastaza bağlı veya paraneoplastik olabilir.
- Kranial nevraljiler, kavernoöz sinüs/kafa tabanı/leptomeningeal tutulum, Horner Sendromu
- Mononöropatiler/Pleksopatiler/Radikülopatiler,
- Paraneoplastiknöropati
- Santral ağrı sendromları: spinal kord etkilenimi/intrakranial tutulum sonrası

b- Tedaviye ya da tanısal prosedürlere bağlı nöropatik ağrı:

- Cerrahi sonrası: Sinir hasarı, nöroma, postmastektomi/posttorakotomi/diseksiyonsonrası ağrı, fantom ağrı
- Radyoterapiye bağlı: Pleksopati, myelopati...
- Kemoterapiye bağlı: Polinöropati (genelde doz ve uygulama bağımlı olarak görülür ancak akut ortaya çıkabilir, geçici olabilir, KT ile tekrarlayabilir, kronikleşebilir.)Genellikle simetrik,distal, duyuşal, uzunluk bağımlı, aksonal bir nöropati görülmek ile birlikte farklı ajanlar farklı nöropatik süreçlere neden olabilirler (Tablo-1).

Tablo 1: Bazı ilaçlara bağlı nöropati özellikleri

Sınıflama	İlaç	Hasarlanan Sinir Tipi	Başlangıç Zamanı	Süre ve Düzeltme	Kullanıldığı Alan
Platin-bazlı içerikler	Sisplatin Karboplatin Oksaliplatin	Duyu	1-6 ay Akut-kronik	Aylar/yıllar içinde %80 hastada kısmi düzeltme	Hemen tüm malignansiler
Vinka alkaloidleri	Vinkristin Vinblastin	Kronik duyu & motor	2-3 hafta	1-3 ay ile 2 yıl arası	Hematolojik malignansi
Taksanlar	Paksitaksel Doksetaksel	Duyu & motor	Günler içinde	6-24 ay %19 tam düzeltme %25 hiç düzeltme olmaz	Akciğer, Meme, Mide, Over
Proteazom inhibitörleri	Bortezomib	Duyu > motor	Herhangi bir zamanda	2 yıl içinde %71 kısmi düzeltme	Hematolojik malignansi

Kemoterapiye bağımlı nöropati gelişimi için bazı risk faktörleri;

- İlaçların tipi, dozu, uygulama şekli
- İleri yaş
- Önceden var olan nöropatiye neden olabilecek hastalık varlığıdır (DM, alkolizm...)

c- Kanser dışı durumlara bağlı nöropatik ağrı:

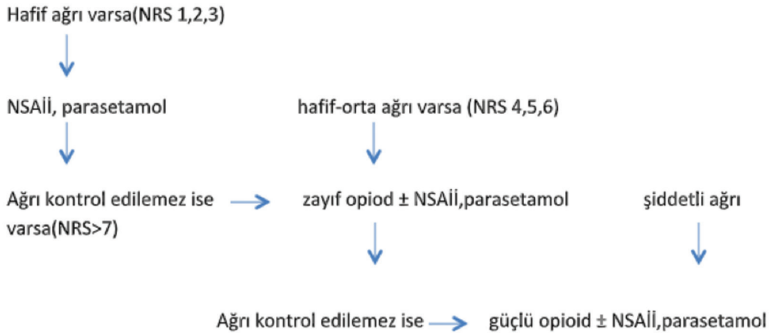
- Komorbid durumlar: Diyabet, vitamin B12 eksikliği...
- Tabloya eklenebilecek durumlar: Postherpetik nevralji, HIV...

Kanser de görülen nöropatik ağrı tedavisi için kesin bir fikir birliğinden söz etmek zordur;

Bunun nedenlerinden birisi; aynı hastada birden fazla ağrı tipinin birlikte görülebilmesidir. Bir diğer konu, kanserde görülen nöropatik ağrının tedavisi

ile ilgili yeterli çalışma olmamasıdır. Nöropatik ağrı tedavisi için geliştirilen rehberler genellikle daha sık görülen ve daha sık çalışma bulunan nöropatik ağrı tipleri esas alınarak hazırlanmıştır. European Federation of Neurological Sciences (EFNS) kanser ilişkili nöropatik ağrı için gabapentin, Trisiklik Antidepresan (TSA) ve tramadol önerirken, Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) son rehberinde trigeminal nevralji dışı tüm nöropatik ağrı alt grupları için aynı algoritmayı önermiştir. Onkolojik bakış açısıyla geliştirilen tedavi rehberleri ise nöropatik ağrıya özgün olmayıp kanser ilişkili ağrı için geliştirilmişlerdir.

Genel olarak kanserde görülen ağrı tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü'nün basamaklı yaklaşımı kabul görmektedir.



Ancak bu tedavi yaklaşımı, işin içinde nöropatik ağrı komponenti varsa yeterli olmayabilir. Çünkü bu ajanların bazıları nöropatik ağrı tedavisinde bazıları yetersiz kalmakta, bazıları zamanla etkinliğini yitirebilmektedir. Klasik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanların çoğu adjuvan analjeziklerdir. Dolayısıyla en önemli basamak, ağrının tipinin, duyuşsal semptom varlığının iyi sorgulanması, tanışal skalalardan yararlanarak, ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekirse ek tetkikler ile nöropatik ağrı tanısı yada nöropatik ağrı komponentinin net ortaya konmasıdır.

Nöropatik ağrı söz konusu değil ise yukarıdaki basamaklı tedavi geçerlidir. Nöropatik ağrı varlığında ise bu tedavilere adjuvan analjezikler eklenmelidir.

Opioidler nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılan ajanlar olduğu için kanser hastasında ağrı durumunda opioidler denenip, yeterli fayda görülmezse adjuvan eklenmeli görüşünü savunanlar olduğu gibi, nöropatik ağrı olasılığında erken dönem adjuvan tedavinin başlanması gerektiğini savunanlarda vardır.

Kanser ilişkili nöropatik ağrıda, ESMO opioid yetersiz ise, adjuvan ek-

lenmesini önermiştir ki bunları da gabapentinoidler, TAD'lar ve SNRI olarak belirtmiştir.

Duloksetinin taksan-platin ilişkili nöropatide etkinliği gösterilmiştir¹⁰. Özellikle kemoterapi kaynaklı nöropatiye bağlı ağrıda etkinliği en net gösterilmiş ajandır¹¹

Venlafaksinın oksaliplatin kaynaklı nörotoksisitede etkili olabileceği ve kanserde görülen nöropatik ağrıda; PGB, GBP ve TSA'lar ile ilgili az sayıda çalışma ve çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, diğer nöropatik ağrı tiplerinde etkin olmaları nedeniyle tedavide yer alabileceklerini bildiren yayınlar mevcuttur.^{12,13}

Topikal ajanlar ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte sistemik yan etki azlığı nedeni ile lokal ağrıda kullanımı düşünülebilir. Dirençli olgularda faydalı olabileceğine yönelik çalışmalar olsa da kannabinoid kullanımı için şu an net veri yoktur.

Özetle:

- Kanser hastasında ağrı durumunda nöropatik ağrı iyi sorgulanmalıdır.
- Nöropatik ağrı düşünüldüğünde

erken adjuvan analjezikler tedaviye eklenmelidir.

- İlk seçenekler SNRI, gabapentinoidler ve TAD'lar olmalıdır.
- Kemoterapinin indüklediği PNP diğer ağrılı periferiknöropatiler gibi tedavi edilmelidir ancak yeterli veri oluşana kadar duloksetin iyi bir seçenek olabilir, pregabalin düşünülebilir.
- Komorbid durumları sorgulanmalıdır; örneğin depresyon varlığında duloksetin, karaciğer/ uyku problemi varsa pregabalin daha iyi bir alternatif olabilir
- Ek tamamlayıcı tedaviler (FTR gibi) ve gerekirse girişimsel yöntemler erken dönemde göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Loomba V, Kaveeshvar H, Upadhyay A, Sibai N. Neuropathic pain in cancerpatients: A briefreview. *Indian J Cancer*. 2015 Jul-Sep;52(3):425-8. doi: 10.4103/0019-509X.176758.
- 2- Smith EM, Bridges CM, Kanzawa G, Knoerl R, Kelly JP 4th, Berezovsky A, Woo C. Cancertreatment-related neuropathic painsyndromes-epidemiology and treatment: an update. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Nov;18(11):459. doi: 10.1007/s11916-014-0459-7.
- 3- Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Jun;32(3):371-386. doi: 10.1016/j.jhoc.2018.01.002
- 4- Hershman DL et al ; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1941-67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0914
- 5- Attal N et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
- 6- Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- 7- Jara C et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan;20(1):97-107. doi: 10.1007/s12094-017-1791-2
- 8- Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152
- 9- Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017 Dec;6(Suppl 1):35-42. doi: 10.1007/s40122-017-0087-0
- 10- Smith EM et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813.
- 11- Majithia N, Loprinzi CL, Smith TJ. New Practical Approaches to Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: Prevention, Assessment, and Treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Nov 15;30(11):1020-9.
- 12- Pachman DR, Watson JC, Loprinzi CL. Therapeutic strategies for cancer treatment related peripheral neuropathies. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Dec;15(4):567-80. doi: 10.1007/s11864-014-0303-7
- 13- van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC; national guideline working group "Diagnosis treatment of cancer pain". Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract*. 2017 Mar;17(3):409-419. doi: 10.1111/papr.12459.
- 14- Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct;90(10):1428-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.009.



ENFEKSİYONLAR ve NÖROPATİK AĞRI

Melih TÜTÜNCÜ

Enfeksiyona bağlı periferik sinir sisteminin (PSS) hastalığı, ya enfeksiyöz ajanın doğrudan etkilemesi ya da sekonder immün aşırı aktivasyon nedeniyle nörolojik hasara neden olabilir.

A) Virüsler

Human immunodeficiency virus (HIV): HIV, öncelikle cinsel temas ve kontamine kanla bulaşan bir retrovirüstür. Genellikle merkezi sinir sisteminin ve PSS'yi etkiler. Periferik sinir sistemi bozuklukları, HIV bulaşmış toplumda antiretroviral tedaviye rağmen sık görülür ve hastalığın her aşamasında ortaya çıkabilir.

HIV ile ilişkili distal simetrik polinöropati (DSP) HIV bulaşmış bireylerin % 50'sini etkileyen yaygın periferik sinir sistemi tutulumudur. DSP'nin tipik semptomları, çorap-eldiven dağılımındaki parestezi veya uyuşukluk, ağrı, karıncalanma, yanma, kaşıntı, soğukluk, hiperestezi ve allodini içerir ancak hastaların çoğu asemptomatik olabilir. Tedavide suboptimal yanıtla birlikte çeşitli semptomatik tedaviler kullanılmaktadır.

Enfeksiyonun erken döneminde, immün sistemin baskılanma derecesine göre enflamatuvar demiyelinizan polinöropati, mononöropati multipleks, poliradikülopati ve de kranyal nöropatiler

gözlenebilir. Nadir olmasına rağmen, motor nöron hastalığı, HIV enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. HIV ile ilişkili miyopatiler arasında en yaygın etiyoloji HIV ile ilişkili polimiyozittir.

Herpes simpleks virüsü (HSV): Herpes virüsleri, yıllarca vücutta latent kaldıktan sonra semptomlar üretebilen çift iplikli DNA virüsleridir. Herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2, mukozal yüzeylerle temas yoluyla bulaşır. Herpes simpleks virüsü tip 1, öncelikle çocukluk çağında edinilir. Herpes simpleks virüsü tip 2 ise genital herpes oluşumuna neden olur.

Primer HSV enfeksiyonunun periferik sinir sistemi belirtileri nadirdir. HSV-2 sakral kök ganglionlarında uyku da yatma eğilimindedir ve Elsberg sendromu olarak bilinen sakral radikülitise neden olabilir. Tipik olarak akut idrar retansiyonu, kabızlık ve duyuşal lumbosakral semptomları içerir.

Varicella zoster virus (VZV): Varicella-zoster virüsü, suçiçeği ve herpes zoster'in nedenidir. VZV ile primer enfeksiyon tipik olarak çocuklukta ortaya çıkar ve bir viral ekzantem ile karakterize edilir. VZV'nin reaktivasyonu özellikle yaşlı veya immün sistemi baskılanan

hastalarda meydana gelen ve dermatomal döküntü ile karakterize olan zonaya sebep olur. Zona sonrası PSS'de en sık bildirilen komplikasyonu postherpetik nevraljidir. Sürekli ya da aralıklarla gelen yanma, elektrik şokuna benzer şekilde şiddetli, ani ve keskin bir ağrı ya da dayanılamayacak kadar yoğun bir kaşıntı hissi şeklinde tanımlanan bu duruma, karıncalanma ve uyuşukluk hissi, dizestezi, parestezi, hiperaljezi, hiperestezi ve allodini de eşlik edebilir. Ağrı tedaviye dirençli olabilir, ancak semptom hafiflemesi için seçenekler, diğer nöropatik ağrı sendromlarında olduğu gibi pregabalin, trisiklik antidepressanlar, gabapentin, topikal lidokain, antikonvülsanlar veya kapsaisindir.

Ramsay-Hunt sendromu, zoster otitis ile ilişkilidir; yüz kaslarının zayıflığı, trigeminal sinir ile ilişkili duysal değişiklikler veya okülomotor tutulumuna bağlı oftalmopleji gibi tablolara neden olabilir.

Cytomegalovirus (CMV): VZV ve HSV'den farklı olarak sitomegalovirüs (CMV) lenfotrofik bir herpes virüsüdür. İmmunokompetan hastalarda, CMV Guillain-Barré sendromu (GBS) ile ilişkilendirilmiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış özellikle HIV hastalarında CMV, miyelomeningoradikülit, multifokal asimetrik sensorimotor açıklarla karakterize mononeuritis multiplex ve ağrılı distal nöropatiye neden olabilir. Miyelomeningoradikülit, GBS'yi taklit eden ilerleyici alt ekstremitte uyuşukluğu ve güçsüzlüğü ile sfinkter disfonksiyonu ile karakterizedir. Tedavi gansiklovir ve/veya foskarnet ile yapılır.

Epstein-Barr virus (EBV): Epstein-Barr virüsü lenfotrofik herpes virüsüdür. Periferik sinir sistemi enfeksiyonu nadirdir, ancak GBS, akut miyeloradikülit ve ensefalomyeloradikülit ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, EBV'nin nörolojik bulgularının virüsün kendisinden mi yoksa parainfeksiyöz enflamatuar mekanizmalardan mı olduğu belirsizdir. EBV için kesin bir tedavi yoktur.

Hepatitis C virus: Hepatit C virüsü (HCV), karaciğer ve lenfositleri hedef alan bir RNA virüsüdür. Dünya nüfusunun %2'inde HCV pozitif olduğu tahmin edilmektedir ve % 50'ye varan hastada kriyoglobulinemi geliştirdiği tahmin edilmektedir. Kriyoglobulinemi, belirli bir sıcaklığın altında dolaşımdaki immün globulinin küçük ölçekli damarlarda çökmesidir. Kriyoglobulinemili hastalarda periferik nöropati genellikle orta derecede aksonal duysal bir poli-nöropatidir.

Rabies virus: Kuduz, tipik olarak enfekte bir hayvanın ısırığı ile bulaşan bir RNA virüsünden kaynaklanır. Virüs, kas içinde çoğaldığı genellikle 20 ila 90 gün süren bir kuluçka süresine sahiptir. Daha sonra, nöromusküler kavşaktaki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanır ve periferik sinirler boyunca retrograd olarak dorsal kök ganglionlarına ilerler, buradan da santral sinir sistemine hızlı bir şekilde yayılır.

Hastaların yaklaşık% 67'sinde fokal güçsüzlük ve ağrı ile beraber psikoz, hidrofobi ve aerofobi, spazm ve otonomik instabilite olur. Hastaların diğer% 33'ünde, hızla ilerleyen ensefalopati ile birlikte akut flasitid paralizisi ile ortaya

çıkarak. Virüs ile temas sonrasında immüno-globulin ve aşılama tavsiye edilir, ancak nörolojik semptomlar geliştiğinde kanıtlanmış bir tedavi yoktur.

B) Spiroketler

Borrelia burgdorferi: Lyme hastalığına neden olan *Borrelia burgdorferi*, kenelerin ilettiği bir spirokettir. Keneler yoğun olduğu ilkbahar ve yaz sonunda ortaya çıkma eğilimindedir. Lyme hastalığında klasik olarak, kenenin ısırmasından yaklaşık 7 ila 14 gün sonra, eritematöz döküntü meydana gelir. Ateş, eklem, boyun ve baş ağrıları olabilir. Periferik sinir sisteminde Lyme hastalığının radikülopatilere, pleksopatilere, kranial nöropatlilere, mononöropatlilere ve yaygın polinöropatlilere neden olduğu bildirilmiştir. Kranial nöropatiler ve ağrılı radikülopatiler en yaygın olanlardır. Tüm kranial sinir ve sıklıkla bilateral fasiyal sinir tutulumu gözlenmektedir. Tedavisinde amoksisiklin, doksisisiklin, seftriakson, sefotaksim önerilmektedir.

C) Bakteriler

Mycobacterium tuberculosis: Tüberküloz (TB), tipik olarak akciğerleri enfekte eden ve sinir sistemine yayılabilen bir basil olan *Mycobacterium tuberculosis*'ten kaynaklanır. Tüberküloz olan olguların %1 ile %10'u arasında sinir sistemi tutulumu mevcuttur. Tüberküloz, baziller leptomenenjit, pakimenenjit, tüberkülomlar ve miyelit ile ilişkilendirilmiştir. Kranial sinir felçleri, tüberküloz menenjitin sık görülen bir komplikasyonu olup, en sık altıncı sinir tutulumu gözlenir. Pott hastalığında omuriliğin tutulumuna bağlı miyelit ve radiküler semptomlar meydana gelir.

Mycobacterium leprae: Lepra (cüzam) *mycobacterium leprae*'den kaynaklanır. Hastalığın tipik bulaşma şeklinin burun damlacık enfeksiyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Hastanın hastalığa karşı oluşturduğu hücre aracı immün yanıtı göre lepra spektrumu oluşmaktadır. Tüberküloid lepra (*paucibaciller*)'da periferik sinir tutulumu ve deri tutulumu gözlenir. Periferik sinirde ödem, kalınlaşma, ve ağrı mevcuttur. Distal duyu ve veya motor sinirleri tutar. Lepromatoz lepra, hastalarda geç ortaya çıkan bilateral simetrik distal nöropatiler geliştirir. Ekstremitelerin önce ekstansör yüzlerinde daha sonra fleksör yüzlerinde duyu kaybı gelişir. Buna ek olarak hastaların bir kısmında hastalık süresince nöropatik ağrı gözlemlenmektedir.

Campylobacter jejuni: *Campylobacter jejuni*, GBS ile bir ilişkiye sahip olduğu uzun süredir bilinen gram-negatif bir bakteridir. Guillain-Barré hastalarının %20 ile %40 arasında *C. jejuni*'nin varlığı sonucu olduğu bilinmektedir. Ancak, *Campylobacter*'dan sonra GBS geliştirme riski oldukça düşüktür, sadece 1:1000 olarak tahmin edilmektedir.

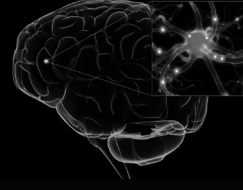
Corynebacterium diphtheri: Gram pozitif *Corynebacterium diphtheriae*'nin neden olduğu difteri, aşılama programları olan ülkelerde büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Enfeksiyon solunum yolu damlacıkları ile yayılır, bakteriler tipik olarak farenks ve tonsilleri enfekte eder. Bakteriler, kan-beyin bariyerini geçemeseler de, PSS üzerinde zararlı etkilere sahip olan ekzotoksin üretirler. Farinkste duyu kaybı gelişir, ve sonrasında diyafram zaafı eklenir, hastalar aspirasyona ve solunum sı-

kıntısına girerler. Distal sensorimotor polinöropati, geç aksonal dejenerasyon ile paranodal ve segmental miyelin dejenerasyonuna sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Tedavi difteri antitoksin ile yapılır ve erken tedavi önemlidir.

Brucella spp: Bruselloz, gram-negatif kokobasiller olan *Brucella* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyondur. Tipik olarak, bu enfeksiyon pastörize edilmemiş süt tüketimi veya enfekte hayvan ürünleri ile temas yoluyla yayılır. Belirtileri ateş, miyalji ve eklem ağrılarıdır, ancak aynı zamanda trombositopeni, anemi, hepatit ve endokardit de içerebilir. Nörolojik bulgular nadirdir. PSS'de hastalar kranyal nöropatiler, radikülopatiler ve periferik nöropatiler geliştirebilirler.

KAYNAKLAR

1. Kaku M, Simpson DM. Neuromuscular complications of HIV infection. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:201-212.
2. Steiner I. Herpes virus infection of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:543-58.
3. Mathew S, Fahcem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K, Qadri I. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol*. 2016 Apr 28;8(12):545-56.
4. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):498-513.
5. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol*. 2017 Jun;264(6):1292-1297.
6. Sekagga-Wiltshire C, von Braun A, Scherrer AU, et al. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr 1;72(4):1172-1177.
7. Sanghi V. Neurologic manifestations of diphtheria and pertussis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1355-9.
8. Katona I, Weis J. Diseases of the peripheral nerves. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:453-474.
9. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Aug;15(8):801-827.
10. Brizzi KT, Lyons JL. Peripheral nervous system manifestations of infectious diseases. *Neurohospitalist*. 2014 Oct;4(4):230-40.



TOKSİK NÖROPATİLER

Necdet KARLI

Periferik nöropati nedenleri arasında toksik nöropatiler arka sıralarda yer alırlar. Ülkemizde toksik nöropati tanısını koymak, eğer neden verilen tedavi ve ilaçlar değilse, çok zordur. Gerek çevresel toksinlerin yeteri kadar bilinmemesi, gerekse de bu toksinlerin tarama yöntemleri ile saptanmasının kısıtlı olması bu tanıyı zorlaştırmaktadır. Ancak, toksik nöropatlere yol açan ajanların büyük çoğunluğunun değişik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar olması, tanıyı nispeten daha kolay koymamızı sağlar. Toksik nöropati düşünülen bir hastada olası bir ajanı nöropati ile ilişkilendirebilmek için modifiye Bradford Hill kriterlerinden yararlanılabilir (Tablo 1).

Tablo – 1 Modifiye Bradford Hill Kriterleri

- | | |
|----|---|
| 1- | Doz cevap ilişkisi |
| 2- | Eğer biliniyorsa toksinin olası biyolojik aktivitesi ile ilişkili belirtilerin olması |
| 3- | Belirtilerin maruziyet ile olan zamansal ilişkisi |
| 4- | Hayvan modellerinde patolojinin gösterilebilmesi |
| 5- | Epidemiyolojik çalışmaların veya olgu bildirimlerinin varlığı |
| 6- | Diğer nedenlerin dışlanması |

Toksik nöropatilerin çoğu maruziyet sonlandırıldıktan sonra geri dönüşümlüdür. Ancak maruziyet sonlandırılmasa bile bir süre daha klinik kötüleşmeye devam eder ve semptomların düzelmesi ayları hatta yılları bulabilir. Diğer yandan arka kök ganglionunda bir hasarlanma söz konusu ise, sensoriyel nöropati, klinik tabloda düzelme gözlenmez.

FARMASÖTİK AJANLAR

Farmasötik ajanlar içerisinde en sık periferik nöropati yapanlar kemoterapötiklerdir. Farklı etki mekanizmalarına sahip bu ajanlar sıklıkla uzunluğa bağlı aksonal nöropatiye neden olurlar.

Mitoz inhibisyonu yapan vinblastin, vinkristin, paklitaksel ve dosetaksel gibi ajanlar mikrotubuler sistem üzerinden aksonal transportu bozarlar ve aksonal nöropatiye neden olurlar.

Proteazom inhibitörleri hücre içinde atık protein yıkımı yapan proteazom kompleksini inhibe ederek etki eder. Bu grup içerisinde bortezomib en sık kullanılan ajandır. İlacı kullananların %30 kadarında küçükten büyüğe doğru sinir liflerinde aksonal hasarlanmaya yol açarak ağrılı duysal nöropatiye neden olur.

DNA'ya bağlanan ajanlar ise tümör hücrelerinde apoptoza neden olur.

Tablo – 2 Kemoterapötik toksisiteye bağlı periferik nöropatide yaklaşım

- Ağrı yönetimi; opioidler, amitriptilin, SNRI'lar, anti-konvulzanlar (Gabapentin, pregabalin), NSAİİ
- Anti-oksidanlar; Alfa-lipoik asit, Vitamin E, Glutasyon
- İyon kanal blokerleri; Pregabalin, Karbamazepin, Kalsiyum/magnezyum infuzyonu
- Nöroprotektif ajanlar; Ginkgo biloba, Glutamin

Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin arka kök ganglion hasarına neden olur ve şiddetli ağrı, parestezi ve ataksi ortaya çıkar.

Kemoterapötiklerin neden olduğu nöropatilerin bilinen bir tedavisi yoktur. Ancak ilaç kesimi veya doz azaltımı ile semptomlarda iyileşme sağlanabilir. Ağrı yönetimi, nutrisyonel destek ve anti-depresanlar kullanılsa da çoğunlukla etkisizdir. 300 – 400 mg/gün vitamin E'nin sisplatin kemoterapisinde, kalsiyum/magnezyum (her ikisinden de 1'er gr iv) infuzyonunun oksaliplatin tedavisinde, glutaminin paklitaksel ve oksaliplatin kemoterapisinde ve alfa-lipoik asidin kemoterapötiklere bağlı periferik nöropatide etkinliği bildirilse de bu çalışmalar az sayıda olgu gruplarında yapılmış olup sonuçlar tartışmalıdır.

Periferik nöropati nedeni olabilen diğer bir farmasötik ajan grubu da antimikrobiallerdir. Özellikle uzun süre kullanılan bazı antimikrobiyal ajanların nöropati riski yüksektir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid (INH) ve etambutol, rekürren idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde kullanılan nit-

rofurantoin, HIV tedavisinde çok uzun süreler verilen nükleozid analogları, florokinolonlar, metronidazol, kloramfenikol ve dapson gibi antimikrobialler kullanım süresi uzadıkça değişik mekanizmalar ile nöropatiye yol açabilirler. Isoniazid, B6 vitamin eksikliğine neden olduğu için her 100 mg/gün INH için 10 mg/gün B6 replasmanı nöropatiyi tamamen önleyebileceği gibi var olan semptomları da iyileştirebilir. Ancak etambutol için koruyucu veya tedavi edici bir yöntem yoktur. Lepra tedavisinde kullanılan dapson ise üst ekstremitede ve motor liflerde hakim, uzunluğa bağlı olmayan nöropatiye neden olması ile bir çok diğer ajandan ayrılır. Bazı durumlarda mononöropati multipleks ile ortaya çıkabilir. Florokinolonların nöropatiye yol açıp açmadığı ile ilgili bilgiler tartışmalıdır. Ancak yine de olası bir toksik nöropati nedeni olarak akıldan bulundurulmalıdır. Tüm anti-mikrobiyal ajanlarda nöropatik ağrı görülebilir. Diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar tedavide kullanılabilir. Ancak bu konuda da diğer toksik nöropatilerde olduğu gibi çalışma yoktur. INH dışındakilerin toksisitesinden korunmak pek mümkün değildir. Tek tedavi yöntemi ise ilacın kesilmesidir. İlaç kesildikten sonra bile birkaç ay klinik kötüleşmeye devam edebilir. Tablo genellikle aylar içerisinde iyiyi gider.

Gut tedavisinde kullanılan kolşisin, otoimmün hastalıklarda kullanılan klo-rokin ve hidroksiklorokin ve takrolimus toksik nöropati yapabilen ajanlardır. Takrolimus burada ilginç bir durumu vardır. Primer olarak demiyelinizan bir nöropatiye neden olabilir ve bazı olguların IVIG veya plazmaferez ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir.

AĞIR METALLER

Ağır metal toksisitesi mesleki maruziyet, yaşanan ortamın kontaminasyonu, çevresel maruziyet veya zehirlenme sonucunda görülebilir. Kurşun, arsenik, cıva ve talyum toksisite sonucunda nöropatiye yol açabilir. İçlerinde en sık toksisite nedeni kurşundur. Kurşuna bağlı multifokal aksonal motor nöropati asimetrik el bilek ve parmak düşmesine neden olur ve kurşun toksikasyonu için tipiktir. Tedavi toksinden uzaklaşma ve penisliamin ile şelasyon tedavisidir.

Arsenik toksisitesi ise en sık kontamine su kaynakları yolu ile olur. Akut maruziyette şelatör ajanlar 2,3 – dimerkapto-1-propansulfonat veya mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit kullanılır. Kronik maruziyette ise toksinden uzaklaşma ve şelatör ajanlar, etki ihtimali düşük de olsa, kullanılabilir.

DİĞER TOKSİK MADDELER

Organofosfatlar ülkemizde özellikle tarımda kullanılan insektisitlerde bulunur. Korunmaksızın yoğun olarak ilaçlama yapan kişilerde uzunluğa bağlı, aksonla sensorimotor nöropati görülür.

Hekzakarbon toksisitesi özellikle yoğun olarak solvent ve yapıştırıcı kullanan sektörlerde (ayakkabı imalatı, boya imalatı gibi), havalandırma koşulları kötü ortamlarda çalışan kişilerde görülür.

Etanol toksisitesi ise kronik alkolizme bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak bu süreçte tiamin eksikliği de rol oynar. Tedavide alkolün kesilmesi ve tiamin desteği verilmelidir.

Sonuç olarak toksik nöropatiler periferik nöroopati nedenleri arasında sık görülmesine de, tanının doğru konması, ilaç veya toksinlere maruziyetin ortadan kaldırılması, sınırlı sayıda olguda ise tedavi şansının olması nedeni ile önem arz eder. Etiyolojiye yönelik tedavi zordur. Ancak, bir çok toksik nöropatide görülen nöropatik ağrının tedavisinde, bu alanda yeterli düzeyde çalışma olmamasına rağmen, diyabetik nöropatik ağrıda kullanılan ajanlar benzer dozda kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hill AB. The environment and disease association or causation ? Proc R Soc Med 1965;58(5):295-300.
2. Kane RC, Bross PF, Farrell AT et al. US FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. Oncologist 2003;8(6):508-513
3. Brouwers EE, Hultema AD, Boogerd W et al. Persistent neuropathy after treatment cisplatin and oxaliplatin. Acta oncol 2009;48(6):832-841.
4. Lzycki D, Niezgodaa AA, Kazmierczak M et al. Chemotherapy induced peripheral neuropathy – diagnosis, evolution and treatment. Ginekologia Polska 2016;87(7):516-521
5. Morrison B, Chaudry V. Medication, toxic, and vitamin-related neuropathies. Continuum lifelong neurol 2012;18(1):139-160.
6. Mc Carthy M. How clinically relevant is Dapsone-related peripheral neuropathy? An overview of available data with emphasis on clinical recognition. J Clin Aesthet Dermatol 2010;3(3):19-21
7. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. Muscle Nerve 1994;17(5):528-532.



SANTRAL NÖROPATİK AĞRI

Cavit BOZ

Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği, nöropatik ağrıyı, somatosensöriyel sinir sisteminin bir lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan ağrı olarak tanımlamaktadır. Klinisyenler en sık periferik sinir sistemi nöropatik ağrısı ile karşılaşır. Ağrılı periferik nöropati, radikülopati, periferik sinir sistemi bozukluğu kaynaklı bölgesel ağrı sendromu, post-herpetik nevralji ve tuzak nöropatileri gibi örnekleri mevcuttur. Daha nadir olarak da nöropatik ağrı beyin veya omuriliği etkileyen hastalıktan dolayı gelişebilir. Bu durum da “**santral** nöropatik ağrı” olarak adlandırılır. Santral nöropatik ağrı; vasküler (iskemik veya hemorajik), enfeksiyöz (apse, ensefalit, miyelit), demiyelinizan, travmatik (beyin veya omurilik) veya neoplastik rahatsızlıklar dahil olmak üzere pek çok durumla ilişkili olabilir. Ayrıca omurilikte veya beyin sapındaki patolojilerden de kaynaklanabilir. Bununla birlikte, santral nöropatik ağrı en sık inme sonrası görülür ve santral inme sonrası ağrı olarak bilinir. Diğer sık nedenler, multipl skleroz (MS) ve omurilik hasarlarıdır.

Nörolojik defisiti olan, özellikler de konuşma ve kognisyon sorunu olan hastalarda santral nöropatik ağrıyı kas-iskelet sistemi veya periferik nöropatik

ağrıdan ayırmada zorluklar vardır. Ek olarak, santral nöropatik ağrı genellikle orijinal santral hasardan aylar veya yıllar sonra görülür. Diğer taraftan santral ağrının tedavisi çok zordur ve periferik nöropatik ağrı için rutin olarak kullanılan farmakolojik ajanlara cevap veremeyebilir. Bu nedenle, birinci basamak hekimlerinin ve ayrıca uzmanların, santral nöropatik ağrının ayırt edici özelliklerini ve kendine özgü tedavi seçeneklerini bilmesi önemlidir.

Ağrılı olarak **santral** nöropatik ağrı yapan durumlar tablo 1’de özetlenmektedir.

Epidemiyoloji

Nöropatik ağrı, toplumda yaklaşık %1 sıklığında görülmektedir. Ancak santral nöropatik ağrı ile ilişkili net bir oran yoktur. İnme sonrası hastaların yaklaşık %12,2’sinde inme sonrası santral nöropatik ağrı gelişmektedir. Bir çalışmadan geç kalıcı santral inme sonrası ağrısı, hastaların %5,9’unda bulundu ve diğer ağrı tipleriyle ilişkilendirildi. Şiddetli omurilik yaralanması olan hastaların %50’sinden fazlasında ağrı vardır ama, bunların ancak üçte birinde gerçek santral ağrı vardır. Santral nöropatik ağrı, MS’li hastaların yaklaşık %30’unda görülür.

Tablo 1. Santral nöropatik ağrı yapan durumlar

Supraspinal santral nöropatik ağrı - ağırlıklı olarak talamik olan serebral lezyonlar, ancak supratalamik ve infratalamik bölgeleri içerebilir

- İnme sonrası ağrı
 - Talamik enfarktüs
 - Beyin sapı enfarktüsü
 - Subaraknoid hemoraji
- Serebral venöz tromboz
- Talamus veya beyin sapını sıkıştıran beyin tümörleri veya apseleri
- Travmatik beyin hasarı
- Multipl skleroz
- Parkinson hastalığı
- Hareket bozuklukları için talamotomi sonrası

Spinal santral nöropatik ağrı:

- Omurilik yaralanması
- Anterolateral kordotomi ve komissural miyelotomi komplikasyonları
- Spinal intramedüller tümörlerin rezeksiyonunu takiben
- İskemik lezyonlar: ön spinal arter sendromu ve Wallenberg sendromu
- Siringomiyeli
- Radyasyon miyelopatisi
- HIV miyelopatisi

Etiyoloji ve patogenezi

Santral nöropatik ağrının meydana geldiği nörolojik hastalıkların bazıları tablo 1'de listelenmiştir. Bunlar inme, tümörler, yaralanmalar ve multipl skleroz gibi bir dizi durumu içerir. Santral ağrı, santral sinir sistemindeki birincil süreçten kaynaklanır; lezyonun yapısı, konumundan daha az önemlidir. Muhtemelen bu lokasyonda duyuşal çekirdeklerin bulunmaması nedeniyle orta beyin hastalığı olan hiçbir santral ağrı vakası tanımlanmamıştır. Her ne kadar santral ağrılı hastaların hemen hepsinde spinotalamik disfonksiyon meydana gelse de spinotalamik disfonksiyonu olan birçok inme sonrası hasta, santral ağrı geliştirmez.

Nöropatik ağrının patogenezi konusunda bir fikir birliği yoktur. Santral ağrı, hasar görmüş liflerin anormal aşırı duyarlılığına, yeni reseptörlerin oluşmasına, santral impuls desenindeki değişikliklere ve ikincil sinaptik yolların aktivasyonuna bağlı olabilir.

Santral ağrının bir açıklaması da duyuşal talamus ve duyuşal kortikal alanlar arasında gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat nörotransmisyonunun bir bozukluğu olduğudur. Hem talamik hem de kortikal seviyelerde GABAerjik inhibisyonun nispi hipofonksiyonu, aynı alanlarda uyarıcı bir hipertonusa yol açar. Bunun, uyarıcı iletimi antagonize etmenin veya güçlendiren GABAerjik inhibisyonun, santral

ağrıyı kontrol edebilmesi için terapötik etkileri vardır.

Multipl sklerozda çoğunlukla spino-talamokortikal yolları etkileyen lezyonları olan hastalarda santral ağrı gelişme riski bulunmaktadır. Fizyolojik çalışmalar, bazı talamik çekirdeklerde liflerin insular ve cingulate kortekslere yansıttığı spesifik nosiseptif nöronları ortaya çıkarmıştır. Bu yapılar santral ağrılı hastalarda aşırı uyarılmaya maruz kalabilir. Bu hipotez, stereotaktik talamotomi sırasında talamik kayıtlarla desteklenir.

Bazı durumlarda periferik nosiseptif sinir uçlarına zarar verilmesi santral ağrıya neden olabilir. Nosiseptif terminallerdeki moleküler değişiklikler ve dorsal kök ganglionları seviyesinde afferent lif liflerinin ektopik deşarjları altta yatan mekanizmalar olabilir. Periferik sinir lezyonları, dorsal kök nöronlarını duyarlılaştıran omurilikte mikroglia veya astrositlerde enflamatuar mediatörlerin üretimine yol açan çeşitli yolakların aktivasyonu ile sonuçlanır. Servikal spinal korddaki yaralanmayı takiben reaktif glia, kronik santral nöropatik ağrıyı tetikleyebilecek proinflamatuar maddeleri serbest bırakır. Disfonksiyonel glia veya gliopati omurilik yaralanmasından sonra görülen nöropatik ağrının önemli bir nedenidir. Bir geri besleme mekanizması sonucu, devam eden periferik stimülasyon olmasa bile nöropatik ağrının artması ve uzaması muhtemeldir. Yaralanmalar ve enfeksiyonlar sinir sisteminde nöronların ölümüne veya apoptozisine neden olabilir; bu da nöronal duyarlılığa ve nöropatik ağrıya neden olan inhibe edici sistemlerin kaybına neden olabilir. Voltaja duyarlı Na kanallarındaki değişiklikler sinir zarı uyarılabilirliğindeki değişikliklere katkıda bulunabilir.

Klinik bulgular

Farklı klinik tablolara ve altta yatan nörolojik anormalliklere sahip birkaç santral ağrı sendromu vardır. Genel olarak, hastanın yaşadığı santral ağrı, periferik nöropatik ağrıdan farklıdır. Ağrı başlangıcı genellikle, santral sinir sistemine zarar veren ilk bölümün ortaya çıkmasından bir süre sonra olur; nörolojik defisitlerden iyileşme evresinde ağrı başlangıcı meydana gelebilir.

Hastaların çoğu, hoş olmayan hissi tanımlamak için uygun kelimeleri bulmakta zorlanır; ağrının daha önce yaşadıkları diğer ağrılardan farklı olduğunu söylerler. "Buz yanığı" ağrısı olarak tanımlanabilir. Hoş olmayan anormal duyular, spontan veya uyarılmış santral disestezi olarak tanımlanabilir. Uyarılmış hoş olmayan his, hareket, sıcak, soğuk veya dokunuş tarafından tetiklenir ve allodini olarak tanımlanabilir.

Santral ağrı semptomlarının birçoğu talamik enfarktüsülü hastalarda veya inme sonrası sendromda tanımlanmıştır. Hemipleji ilk aylarda iyileşebilir, ancak aşırı reaksiyon ile spontan ağrı sendromu ortaya çıkabilir ve inme sonrası 1-6 ay arasında başlar (ortalama 3 aydır). Nadiren, duyuusal belirtiler inmenin başlamasından 1 yıl sonra ortaya çıkabilir. Talamustaki lezyonun karşısında hemiplejik tarafta ağrı meydana gelir, ancak vücudun bazı kısımları korunabilir. El en sık tutulur.

Spinotalamik disfonksiyon, serebral ve spinal lezyonlara bağlı santral ağrı arasındaki tek ortak bağlantıdır. Spinal kord patolojilerinde termal ağrı eşiği anormallikleri serebral lezyonlardan daha belirgindir. Dorsal kolon fonksiyonunun eksikliği (dokunma ve titreşim), supraspinal orijinli santral ağrıda sık

görülmür, ancak spinal lezyonlar nedeniyle santral ağrıda bu tür bozukluklar nadirdir. Spinal kord yaralanması olmayan hastalarda santral disestezi sendromu görülür, ancak inme sonrası ağrıdan daha az belirgindir. Siringomiyelide ağrı genellikle ayrılmış duyuşsal kayıp alanında yaşanır. Bununla birlikte, fonksiyonel MRG kullanan siringomiyelili hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, prefrontal korteksin, patolojik uyarılmış ağrılar tarafından sürekli olarak aktive edilen tek alan olduğunu göstermiştir. Nöropatik ağrısı olan veya olmayan hastalar arasındaki duyuşsal defisit boyutları arasın-

da anlamlı bir fark bulunmamakta olup, spinotalamik yolların lezyonlarının santral nöropatik ağrı geliştirmek için yeterli olmadığı göstermektedir.

Omurilik yaralanması olan hastalarda, kas-iskelet sistemi, visseral ve nöropatik gibi karışık tipte ağrılar ortaya çıkabilir. Santral nöropatik ağrı çoğunlukla lezyon seviyesinin altında kalırken, radiküler dağılım gösteren periferik nöropatik ağrının yaralanma düzeyinde ortaya çıkması daha olasıdır.

Periferik ve santral nöropatik ağrı formlarında ayırıcı tanı özellikleri tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2. Periferik ve santral nöropatik ağrı formlarında ayırıcı tanı özellikleri

	Periferik nöropatik ağrı	Santral nöropatik ağrı
Klinik lokalizasyon: ağrı ve duyuş bozukluklarının dağılımı	Periferik veya kranial sinir bölgesi katılır	Beyin lezyonlarında vücudun bir tarafı etkilenir. Dağılım omurilik lezyonu seviyesine göreler.
Başlangıç zamanı	Lezyonun başlangıcı ile çakışır, ancak zamanla gelişebilir	İlk hasardan sonraki gecikmeli başlangıç (gün, hafta veya ay)
Lezyonun yerinin laboratuvar çalışmaları ile lokalizasyonu	Periferik sinir lezyonları elektrofizyolojik çalışmalar, nörografi ve sinir biyopsisi ile gösterilebilir.	Santral sinir sistemi lezyonları görüntüleme teknikleri ile gösterilebilir.
Narkotik de dahil olmak üzere analjeziklere cevap	Nosiseptif ağrılı hastalardan daha az olmasına rağmen, bazı etkiler görülmüştür.	Periferik nöropatik ağrıda olduğundan daha az
Düşük doz antidepresanlara cevap	Özellikle etkili değil	Genellikle santral ağrıları iyileştirir
Periferik sinir bloğu ve nörektomiye cevap	Ağrı genellikle geçici olarak ortadan kaldırılabilir	Bu prosedürlerden etkilenmez

Prognoz ve komplikasyonlar

Santral ağrının gelişmesi santral sinir sistemi hasarının bir sonucudur. Santral nöropatik ağrı riski taşıyan inme hastalarını belirlemek zordur. Hangi durumların santral ağrı ortaya çıkmasında etken olduğu tam olarak ortaya konamamıştır.

Beklendiği gibi santral nöropatik ağrının prognozu primer patolojiye göre değişir. Hemipleji gibi ciddi nörolojik defisiti olan hastalarda nöropatik ağrı prognozu daha kötüdür. Santral ağrının yoğunluğu zaman içerisinde kendiliğinden azalabilir; hatta bazen başka inme-lerden sonra tamamen kaybolabilir.

Santral ağrının omurilik lezyonlu hastalarda değişme olasılığı daha düşüktür. Spinal kord lezyonlarındaki iyileşmenin beyine göre daha zor olmasına paralel olarak omurilik yaralanmaları veya spinal vasküler patolojilerden sonra çok daha az iyileşmesi olur.

TEDAVİ

Santral ağrının tedavisi hala büyük bir zorluktur. Santral ağrı için birinci basa-

mak ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri bulunur. Santral nöropatik ağrının tedavisi için kılavuzlar Tablo 3'te listelenmiştir.

Farmakoterapi. Santral ağrı için birinci basamak ilaç kategorileri, trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleridir. Opioidler ve antikonvülsanlar da kullanılır(2, 5, 9, 11, 12). Tablo 4'te ağrı tipine göre ilaçların etki durumları verilmektedir.

Sonuç olarak santral nöropatik ağrı sendromları, primer olaydan sonra geçerek (haftalar, yıllar) ortaya çıkabilir. Ağrı nörolojik defisit bölgesi ile sınırlı olduğu ve spinotalamik sistem duyuşsal kaybı ile ilişkili ise santral ağrıdan şüphelenilmelidir. Santral ağrı sendromlarının tedavisi zordur, ancak ileri nöromodülasyon tekniklerinden faydalanabilir ve dirençli santral ağrılı hastalar multidisipliner bir ağrı yönetimi ekibine yönlendirilmekten fayda görebilirler.

Tablo 4. Santral nöropatik ağrı tiplerine göre tedaviler

İlaç	İnme sonrası ağrı	Spinal kord hasarı	MS santral ağrısı
Gabapentin	?	Farklı veriler	?
Pregabalin	Farklı veriler	++	?
Lamotrijin	+	+	?
Amitriptiline	+	Farklı veriler	?
Duloksetin	?	?	+
Kanabinoidler	?	?	++

KAYNAKLAR

1. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep.* 2018;3(2):c634.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3:17002.
3. Felix ER. Chronic neuropathic pain in SCI: evaluation and treatment. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America.* 2014;25(3):545-71, viii.
4. Mazhari A. Multiple Sclerosis-Related Pain Syndromes: An Imaging Update. *Current pain and headache reports.* 2016;20(12):63.
5. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clinic proceedings.* 2016;91(3):372-85.
6. Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, Haanpaa M, Makela JP, Kalso E, et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology.* 2014;83(13):1147-54.
7. Nurmikko TJ, Gupta S, Maclver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Current pain and headache reports.* 2010;14(3):189-95.
8. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Current pain and headache reports.* 2017;21(6):28.
9. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Current opinion in anaesthesiology.* 2008;21(5):586-9.
10. Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabis M. Neuropathic pain. *Handbook of clinical neurology.* 2013;110:175-87.
11. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23(10):1489-99.
12. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1153-69.



KRANİYAL NEURALJİLER

Cavit BOZ

Bir sinir dağılım alanında, kısa süreli, şiddetli, saplanıcı, elektrik şoku benzeri paroksizmal ağrılar nevrojiler olarak adlandırılır. Ağrının paroksizmlerini genellikle ağrısız refrakter dönemler izler. Klinik seyir monofazik, ataklar ve iyileşmeler ile giden veya kronik olabilir. Nevraljisi olan hastalarda primer (klasik) veya sekonder (septomatik) neden olabilir. Uygun bir tanı ve tedavi planı geliştirmek için klinik ipuçlarına dayanarak primer ve sekonder nevrojileri ayırt etmek çok önemlidir. Genel olarak, kraniyal nevrojiler ile başvuran hastalarda neoplazm, granülomatöz hastalık, demiyelinizan hastalık veya vasküler malformasyon/ kompresyon gibi yapısal anormallikleri değerlendirmek için nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Çoğu kraniyal nevrojiler trigeminal sinir alanını etkiler. International Classification of Headache Disorders (ICHD) sınıflamasına göre kraniyal nevrojiler şu şekilde özetlenebilir:

- Optik sinir: Optik nörit ile ilişkili baş ağrısı
- Okülomotor, troklear ve abduşens sinirleri: İskemik okülomotor sinir felci ile ilişkili baş ağrısı
- Trigeminal sinir: Trigeminal nevrojiler, Trigeminal otonomik sefaljiler,

akut herpes zoster'e atfedilen ağrılı trigeminal nöropati, postherpetik nevrojiye bağlı ağrılı trigeminal nöropati, ağrılı trigeminal nöropati, travma sonrası, yer kaplayan lezyona bağlı ağrılı trigeminal nöropati, idiopatik yüz ağrısı, yanan ağız sendromu

- Fasiyal sinir: Nervus intermedius nevrojiler
- Glossopharyngeal sinir: Glossopharyngeal nevrojiler
- Oksipital sinir: Oksipital nevrojiler
- Santral nöropatik ağrı: Multipl sklerozaya bağlı ağrılı trigeminal nöropati

1. Trigeminal Nevralji

Tarihçe

Trigeminal nevrojinin bilinen ilk tanımlamaları, MS 2. yüzyılda Galen'in çağdaşı olan ve migren tanımları ile de bilinen Kapadokya Aretaeus tarafından yazılmıştır. Spazmin ve yüz ifadesinin bozulmasının yaşandığı bir acıya gönderme yapmıştır. 11. yüzyılda bir Arap doktor olan Jujani, yazılarında spazm ve kaygıya neden olan tek taraflı yüz ağrısından bahseder. İlginçtir ki, ağrının nedeninin "arterin sinire yakınlığı" olduğunu öne sürmüştür. Trigeminal

neuraljinin ilk tam ifadesi, 1773'de John Fothergill'in Londra Tıp Derneği'ne bir makale sunmasıyla yayınlandı. Tek taraflı yüz ağrılı paroksizmleri, yemek yeme veya konuşma ile uyarılan, aniden başlayıp biten ve anksiyete ile ilişkili bu durum "klasik trigeminal neuralji" olarak tanımladı. Nicolaus André benzer bir durumu tanımlamak için "tic douloureux" terimini kullanmıştı. Trifacial Neuralgia, Fothergil hastalığı gibi isimlendirmeleri de vardır. 18. ve 19. yüzyıllarda Pujol, Chapman ve Tiffany tarafından yapılan gözlemler, trigeminal neuraljiyi diğer genel yüz ağrılarından ayırt etmeye yardımcı oldu.

20. yüzyılın başlarında, Oppenheim multipl skleroz ve trigeminal neuralji arasındaki ilişkiyi bildirdi. 1962'de Blom tarafından hala trigeminal neuralji tedavisinde altın standart olan karbamazepin tedavisi uygulanmıştır.

Anatomi ve patofizyoloji

Trigeminal sinir beyin sapından çıktık-tan sonra , temporal kemik üzerindeki impressio trigeminalis'te yer alan Gasser ganglionunu oluşturur. Bu gangli-ONU oftalmik, maksiller ve mandibuler olarak üç dal halinde terk eder. İlk iki dal kavernoöz sinüs içinde internal karotit artere yakın seyredir. Oftalmik dal superiororbital fissürden orbita'ya, maksiller dal foramen rotundum'dan fossa pterygopalatinum'a geçer. Mandibuler dal ise tedavi sırasında girişimsel tekniklerin uygulanabildiği foramen ovale'den geçerek fossa infratemporalis'e girer ve tümü yüz bölgesine dağılırlar. Somatik duyu (ağrı, ısı) liflerinin santral uzantıları beyin sapında pons'un

alt seviyesinden medulla spinalis'in C2 seviyesine kadar inen, aynı taraftaki (ipsilateral) nucleus spinalis nervi trigemini'ye, proprioseptif duyuları taşıyan lifler ise ponto-mezensefalik yerleşimli nucleus mesencephalici nervi trigemini'ye gelir. Baş-boyun bölgesinden gelen dokunma ile ilgili lifler de pons'ta yer alan nucleus principalis nervi trigemini'ye ulaşır.

Klinikte ağrının ortaya çıktığı yüz tarafında duyuusal uyarılarla tetiklenen "tetik noktaları" vardır. Bunlar daha çok ağız köşesi, burun kanatları, göz kapağı bölgesinde olabilir. Buralara dokunmakla ağrı paroksizmleri ortaya çıkar. Yüz yıkama, konuşma, çiğneme, diş fırçalama ile ağrı paroksizmleri başlar. Bu nedenle hastalar tıraş olmaz, yemek yemezler, araba kullanırken camı açmazlar. Ağrı paroksizmleri esnasında hastalarda özel bir tik hareketi oluşur, ağrı esnasında dış ortamla ilgileri azalır.

Sıklıkla tek taraflı olan ağrı tipik olarak maksiller (V2) veya mandibuler (V3) sinirin duyuusal dağılımını izler. Bazen, her iki taraf da etkilenir.

Nörolojik muayene genellikle alternatif tanıları ortadan kaldıracaktır. Diğer kranial sinirlerin veya diğer nörolojik sistemlerin işlev bozukluğu belirtileri, klasik trigeminal neuraljinin tanısını dışlar ve ağrının yapısal bir lezyona sekonder olabileceğini düşündürür. Klasik trigeminal neuralji, incelemeyen sonra yapısal bir patolojisi olmayan tüm vakaları ve beşinci kranial sinirin potansiyel mikrovasküler kompresyonunu olanları içerir. Semptomatik trigeminal neuraljide, ağrı sendromu tümöre, multipl skleroz veya diğer yapısal anormalliklere sekonderdir.

Epidemiyoloji

17. yüzyıldan itibaren bilinmesine rağmen trigeminal nevrалji tanısı konulurken %90 hastada 1 yıl içerisinde, %13 hastada da 10 yıllık süre içerisinde tanı konduğu bulunmuştur. Trigeminal nevrалjisi olan hastaların yaklaşık %33'ünde gereksiz dış çekimleri bildirilmiştir.

Prevelansı 70/100000 olarak belirtilmektedir. İnsidansı 3-5/100.000 olarak bulunmuştur. Her yaş grubunda görülebilmeye rağmen özellikle ileri yaşlarda sıklığında belirgin olarak artış bilinmektedir. 50-69 yaş arasında kadın/erkek oranı 1.74:1 olarak bildirilmiştir. Hipertansiyonun riski arttıran bir başka faktör olduğu ve artmış kan basıncı trigeminal sinir üzerinde artmış arteriyel kompresyondan sorumlu tutulmuştur. Ayrıca diğer kranial nevrалjilerle ve otonomik sefaljilerle beraber olabilir.

Neredeyse trigeminal nevrалji hastalarının tümünde, bir paroksizme neden olabilecek en az bir tetikleyici tanımlanabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 140 hastanın 136'sında paroksizmal ağrının çeşitli tetikleyici manevralarla provokasyonu bildirilmiştir. En sık kullanılan manevralar, yüze hafifçe dokunmak ve konuşmaktır. Tetikleme bölgeleri ağırlıklı olarak perioral ve nazal bölgede rapor edildi ve değişkenlik gösterdi. Trigeminal nevrалji hastalar, tekli ataklardan uzun süreli ataklara kadar değişen farklı ağrı türlerinden yakınabilirler ve bu ağrı özelliklerini zaman içinde değiştirebilir.

Klinik bulgular ve sınıflama

Geleneksel olarak, göz yaşaması ve rinore gibi otonom semptomlar trigeminal nevrалjide beklenmez. Ancak otonom semptomlar olabilir.

Trigeminal nevrалji hastalarında sürekli bir ağrı da olabilir. Sürekli ağrının varlığı etioloji ile ilişkili değildir ve idiyopatik, klasik veya sekonder trigeminal nevrалjide ortaya çıkabilir. Bu durum kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla bildirilmiştir. Trigeminal nevrалjili 158 hastanın bir kohortunda, hastaların bir kısmına ağrı başlamasından sonra ortalama 1,5 yıl içerisinde sürekli ağrı gelişti, ancak paroksizmal klasik nevrалji ağrı ile ilişkisinin olmadığını öne sürüldü. Paroksizmal ağrının aksine, sürekli ağrının altında yatan mekanizmalar, tam olarak anlaşılmamıştır. Sürekli ve paroksizmal ağrının mikrovasküler dekompresyondan sonra farklı şekilde iyileşebileceği, dolayısıyla iki ağrı bileşeninden sorumlu mekanizmaların farklı olabileceği hipotezini destekleyen kanıtlar vardır. Santral mekanizmalar ve kompresyona bağlı kök hasarı olası faktörler olarak önerilmiştir.

International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından yayınlanan yeni sınıflandırmaya göre trigeminal nevrалji 3 kategoride sınıflandırılmaktadır:

Klasik, trigeminal sinir kökünde anatomik değişiklikler üreten vasküler kompresyon nedeniyle,

sekonder, tanımlanabilir bir altta yatan nörolojik hastalık nedeniyle,

idiyopatik, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya diğer incelemelerden sonra bile trigeminal nevrалji'nin etiolojisi belirsizliğini korur.

Aşağıdaki tabloda International Association for the Study of Pain (IASP), International Classification of Headache Disorders (ICHD)' a göre trigeminal nevrалji tanı kriterleri gösterilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Trigeminal nevroalji tanı kriterleri ve sınıflama

IASP'a göre	
Tanımlama	Trigeminal nevroalji , trigeminal sinirin bir veya daha fazla bölümüyle sınırlı orofasiyal ağrıdır. MS'in neden olduğu trigeminal nevroalji hariç, ağrı yüzün bir tarafını etkiler. Başlangıcında anidir ve tipik olarak sadece birkaç saniye sürer (maksimum 2 dakika). Hastalar ağrılarını kendiliğinden ortaya çıkardıklarını bildirebilirler, ancak bu ağrı paroksizmaları her zaman zararsız mekanik uyaranlar veya hareketlerle tetiklenebilir. Hastalar genellikle paroksizmler arasında ağrı hissetmezler. Daha uzun süren ağrı tanımları ise, aynı dağılımda ve paroksizmal ağrının aynı dönemlerinde sürekli ağırlı trigeminal nevroalji olduğu kabul edilir.
Sınıflama	Klasik trigeminal nevroalji: Trigeminal sinir kökünün vasküler kompresyonundan kaynaklanan ve kök morfolojik değişikliklerine neden olan Sekonder trigeminal nevroalji: Majör nörolojik hastalık, örn. serebellopontin açığı tümörü veya MS İdiyopatik trigeminal nevroalji: Belirgin bir neden yok
ICHD'ye göre	
Kriterler	A. B ve C kriterlerini karşılayan en az üç tek taraflı yüz ağrısı krizi B. Trigeminal sinirin bir veya daha fazla bölümlerinde, trigeminal dağılımın ötesinde radyasyon olmadan meydana gelir. C. Ağrı, aşağıdaki dört özelliğin en az üçüne sahiptir: 1. saniyeden 2 dakikaya kadar süren paroksizmal ataklarda tekrarlayan ağrı 2. şiddetli yoğunluk 3. elektrik çarpması benzeri, saplanır, bıçaklama veya keskin kalitede 4. tutulan yüz tarafında dış uyaranlarla uyarılabilmesi (tetik alanları) D. Klinik olarak belirgin nörolojik eksiklik yok E. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi bir şekilde açıklanmadı

Tablo 1. Trigeminal nevrалji tanı kriterleri ve sınıflama (devamı)

Sınıflama	<p>13. Kranial sinirlerin ağırlı lezyonları ve diğer yüz ağırları</p> <p>13.1 Trigeminal sinirin lezyonuna veya hastalığına atfedilen ağırlı</p> <p>13.1.1 Trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.1 Klasik trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.1.1 Klasik trigeminal nevrалji, tamamen paroksizmal</p> <p>13.1.1.1.2 Eş zamanlı sürekli ağırlı klasik trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.2 Sekonder trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.2.1 Multipl skleroza atfedilen trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.2.2 Yer kaplayan lezyona atfedilen trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.2.3 Diğer nedenlere atfedilen trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.3 İdiyopatik trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.1.3.1 İdiyopatik trigeminal nevrалji, tamamen paroksizmal</p> <p>13.1.1.3.2 Eşzamanlı sürekli ağırlı idiyopatik trigeminal nevrалji</p> <p>13.1.2 Ağırlı trigeminal nöropati</p> <p>13.1.2.1 Herpes zoster'e atfedilen ağırlı trigeminal nöropati</p> <p>13.1.2.2 Trigeminal post-herpetik nevrалji</p> <p>13.1.2.3 Ağırlı travma sonrası trigeminal nöropati</p> <p>13.1.2.4 Diğer hastalıklara atfedilen ağırlı trigeminal nöropati</p> <p>13.1.2.5 İdiyopatik ağırlı trigeminal nöropati</p>
-----------	--

IASP International Association for the Study of Pain, ICHD International Classification of Headache Disorders

ICHD'nin son sınıflamasında, daha önce idiyopatik veya primer olarak tanımladığımız grubu, **klasik trigeminal nevrалji** olarak sınıflamışlardır. Bu grubu da paroksizmal atakların olduğu grup ve eşlik eden ısrarlı yüz ağrısıyla birlikte paroksizmal atakların gözlenmediği grup şeklinde ikiye ayırmışlardır. Klasik trigeminal nevrалjiye eşlik eden ısrarlı yüz ağrısı ve paroksizmal ataklar bu grubun %30'unda gözlenir. Bu durum farklı kaynaklarda atipik trigeminal nevrалji olarak tanımlanmıştır. Semptomatik trigeminal nevrалji tanımından vazgeçilerek altta sekonder nedenlerin bulunduğu durumları ağırlı trigeminal nöropati grubunda toplamıştır.

Trigeminal nevrалjinin tanısı hastanın tanımlamasına bağlı olup teşhis için özel bir tanısal testi yoktur. Nörolojik muayenede duysal defisit varlığı, korneal refleksi kaybı ve değişikliklerine, oftalmik dal tutulumuna diğer kranial sinir tutulumu olup olmadığına özellikler bakılmalıdır.

Klasik trigeminal nevrалjide radyolojik inceleme sekonder nedenlerin dışlanması yararlıdır. Ayrıca dorsal kök giriş bölgesinde eğer var ise damar basısı varlığını da görüntülenebilir. Özellikle de superior serebellar arter, inferior serebellar arter ve venöz yapılar incelenmelidir.

Etiyolojiden bağımsız olarak, paroksizmal ağrının mekanizması ana mekanizması aynıdır. Örneğin trigeminal sinirin pons girişinde fokal demiyelinasyona bağlı olarak primer trigeminal afferentlerin aksonları fazla uyarılabilir hale gelir ve ektopik uyarılar sonucu yüksek frekanslı deşarjlar ortaya çıkabilir.

Tedavi

Trigeminal nevrалji tedavisi bazı hastalarda kolay olurken bazı hastalarda çok zordur. Tedavide farmakolojik ve girişimsel yöntemler kullanılmaktadır.

Trigeminal nevrалji tedavisinde kullanılmış ilk ilaç fenitoin'dir. Ancak fenitoinle ilgili kontrollü çalışma yoktur ve potansiyel yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. Karbamazepin ve okskarbazepin trigeminal nevrалjide ilk tercih edilen medikal tedavilerdir. Aynı etki mekanizmasına, voltaj kapılı sodyum kanalının frekansa bağlı bir şekilde tıkanmasına, hipereksitlenmiş nöral membranların stabilizasyonuna ve tekrarlayan ateşlemenin engellenmesine neden olurlar. Paroksizmal ağrısı olan hastalarda karbamazepin ve okskarbazepin çoğu hastada etkilidir. Bununla birlikte, bu ilaçlara bağlı tedavinin kesilmesine veya hastaların %23'ünde dozaj azaltılmasını gerektiren tolerasyon sorunu ve yan etkiler gözlenir. Bu nedenle yeni, daha seçici sodyum kanalı blokerlerinin geliştirilmesi gerekliliği vardır.

Trigeminal nevrалji tedavisinde kullanılan medikal tedaviler tablo 2'de özetlenmektedir.

Trigeminal nevrалji tedavisinde en çok kontrollü ve kör çalışma yapılmış ilaç karbamazepin'dir. Tedavide oldukça etkilidir. European Federation of Neurological Societies (EFNS) tedavi rehberinde önerilen doz 200-1200 mg/gün'dür.

Tablo 2: Trigeminal tedavisinde medikal seçenekler

İlaç	Doz (mg/gün)	Yarılanma ömrü (h)
Karbamazepin	100-1200	11-27
Okskarbazepin	300-1200	14-26
Pregabalin	300-600	6.3
Gabapentin	300-3000	5-7
Lamotrigine	50-300	18-30
Baclofen	10-80	3-4
Klonazepam	0.5-8	24-48
Fenitoin	100-400	15-20
Valproik asit	125-2000	6-17
Diğer alternatifler: Topiramet, Tizanidine, Tocaidine, Pimozid vs..		

Beyinde yer alan nöronların aksiyon potansiyeli oluşturarak uzun mesafede elektriksel iletişim kurmalarını sağlayan moleküler gözenekler olan "voltaj-kapılı sodyum kanallarının" açılıp aksiyon potansiyelini başlatması sırasında devreye giren karbamazepin, bu durumu inaktive ederek kanalları kapatır. Bu şekilde sodyum kanallarını inaktif oldukları durumda sabit tutarak, daha az kanalın açık kalması ve işlev görmesini sağlamış olur. Böylece beyin hücreleri daha az uyarıyı iletip, cevap oluşturabilir. Karbamazepin, trigeminal nükleusun reaksiyon gösterme kabiliyetini membran stabilizasyonu yaparak ve sinaptik aktiviteyi azaltarak inhibe eder ve böylece hastalığın iyileşmesine katkısı sağlar. Tedavide etkili olma oranı %75'dir. Başlangıç dozu olarak ağrı geçinceye kadar 100 mg günde iki kez verilir. İlerleyen dönemlerde kademeli

olarak doz artırılarak ağrılar tamamen kayboluncaya kadar günde en fazla 1200 mg'a çıkarılabilir. Bu dozdan fazlasının gerektiği durumlarda artık girişimsel tedavi denenmelidir. Ağrısız geçen bir aydan sonra ilaç dozu azaltılarak, tamamen bırakılması denenebilir.

Trigeminal nevraljide çok çeşitli ilaçlar araştırılmıştır, ancak karbamazepin ve okskarbazepin altın standart tedavi olma özelliğini hala korumaktadır. Hastalar karbamazepin'i tolere edemediği zaman trigeminal nevralsi tedavisinde baklofen, lamotrigin, klonazepam, okskarbazepin, topiramet, fenitoin, gabapentin, pregabalın ve sodyum valproat kullanılabilir.

Gabapentin ve pregabalın özellikle multipl sklerozlu hastalardaki trigeminal nevralside etkinlik göstermiştir. Magnezyum ve lidokain kombinasyonunun intravenöz infüzyonu bazı hastalarda etkili olabilir. Yüzde beş lidokain ve % 8'i kapsaisin bazı hastalarda faydalı olabilir. 5-hidroksi triptamin 3 (5-HT3) reseptör antagonistleri, nörokinin-1 antagonistleri veya mast hücre stabilizatörleri trigeminal nevralsi tedavisinde rol oynayabilir. Duygusal durumun yönetimi için antidepresanlar ve amitriptilin ve duloksetin gibi anti-anksiyete ilaçlarını kullanan multidisipliner bir yaklaşım gerekebilir.

Son yıllarda botulinum toksin A enjeksiyonu trigeminal nevralsinin tedavisini amacıyla da kullanılmaktadır. Oral ilaçlar ile yeterli yanıt alınmaz ise denenebilir. Migren ağrılarındaki etkinliğinin benzeri bir mekanizma ile trigeminal nevralside de etkili olabilir. Ancak yeterli kanıt yoktur.

Sinir bloğu, akupunktur ve periferik sinir stimülasyonu kullanılabilir diğer alternatiflerdir. Arka hipotalamusun de-

rin beyin stimülasyonu, özellikle MS'te olduğu gibi refrakter trigeminal nevralsi için yardımcı bir prosedür olarak kabul edilebilir. Motor korteks stimülasyonu, belirli nöropatik veya hafifletici ağrıda kullanılabilir.

Girişimsel Tedavi Yaklaşımları

Trigeminal nevralsi çoğu hastada medikal olarak tedavi edilen bir hastalıktır. Buna rağmen ilaçların ağrı kontrolünde başarılı olamadığı, olası yan etkiler nedeni ile ilaçların tolere edemediği durumlarda, hastanın sistemik başka problemleri var ise girişimsel tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Trigeminal sinirde, MRG ile nörovasküler baskı tespit edilmiş hastalarda, bazı araştırmacılar medikal tedavi uygulanmasının sinir üzerine kalıcı zarar verme riskini göz önüne alarak, doğrudan girişimsel olarak müdahale edilmesi gerekebilir.

Trigeminal nevralsi tedavisinde uygulanan cerrahi prosedürler perkütan prosedürler, gama knife ameliyatı ve mikrovasküler dekompresyon olmak üzere 3 gruptur. Daha önceden uygulanmış ve son yıllarda uygulanan girişimsel işlemler şu şekilde sıralanabilir:

- Periferik Alkol Blokajı
- Periferik Nöroktomi
- Periferik Gliserol Enjeksiyonu
- Perkütanöz Gliserol Gangliosizi
- Mikrovasküler Dekompresyon
- Parsiyel Duyu Rizotomisi
- Perkütanöz Radyofrekans Termokoagülasyonu
- Perkütanöz Balon Mikrokompresyonu
- Gamma Knife Radyocerrahi
- Cyberknife Radyocerrahi

Gliserol Rizotomi, farmakoterapiye cevap vermeyen hastalarda, önemli tıbbi komorbiditeleri olanlarda, MS'te ve ba-

şarısız mikrovasküler dekompresyondan sonra uygulanabilir. Düşük maliyetlidir. Tekrar uygulamaları da güvenli ve etkili bir yöntemdir. Anlık başarı oranı 24 aylık takipte % 50 -% 60 nüks ile yaklaşık % 95'tir. Basit bir işlemdir ve komplikasyonların çoğu geri dönüşümlüdür. Hafif bir uyusukluk veya disestezi olabilir. İşmel sonrası yeni yüz uyusması ağrı kontrolü ile ilişkilidir. Anestezi dolorosa nadir olmasına rağmen görülebilir.

Periferik nörektomi, yaşlı hastalar için, nöroşirürji tesislerinin bulunmadığı kırsal ve uzak merkezlerde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Pterygopalatin fossa segmenti maksiller sinirin nörektomisi, kraniyotomi tolere edemeyen yaşlılarda veya diğer girişimlerin mümkün olmadığında kullanılabilir. Ağrı kesici, 15 ila 24 ay arasında devam edebilir. Duyum kaybı ve nüksler periferik nörektomi ile ilişkilidir.

Mikrovasküler dekompresyon, uzun yaşam beklentisi olan ve sağlıklı yaşlı hastalarda önerilmektedir. Yaşlı hastalarda daha az invaziv prosedür tercih edilebilse de, komplikasyonlar ileri yaşla birlikte giderek artma eğiliminde olduğundan, fizyolojik olarak sağlıklı yaşlı popülasyonda makul bir cerrahi seçenek olmaya devam etmektedir.

Endoskopik Vasküler Dekompresyon; Endoskopik teknikler giderek artan bir şekilde omurga, kafatası tabanı ve intrakraniyal patolojilerde kullanılmaktadır. Endoskopik teknik, trigeminal nevralsi tedavisinde de kullanılabilir.

Gamma Knife Radyocerrahi; Radyasyon, ağrıyı tetiklemeden sorumlu olan aşırı duyuşal iletimi engelleyebilir. Radyocerrahi, hedefteki FA değerlerinde yaklaşık % 50 düşüşe neden olur ve hedef sinir dışında önemli bir değişiklik

olmaz. Radyocerrahi, öncelikle miyelin kılıfını etkiler. Başarısız bir mikrovasküler dekomprsyondan sonra, önemli tıbbi komorbiditeler var ise ve MS'e bağlı nevralside genellikle gamma knife radyocerrahi önerilir. Siber bıçağı, sağlıklı dokuların korunmasında yüksek doz hassasiyeti sağlar. Siber bıçak sistemi kullanılarak, stereotaktik radyocerrahinin etkinliği ve güvenliği tatmin edici olup düşük komplikasyon oranına sahip etkili bir ağrı kesilmesi sağlar.

Radyofrekans Termokoagülasyonu; bilateral patolojide, yaşlılarda, başarısız mikrovasküler dekompresyon durumlarında, vertebrobasiler dolikofektazide ve MS'te kullanılabilir.

Sonuç olarak trigeminal nevralside önce ilaçlarla tıbbi tedavi denemelidir. Artan ilaç sayısının mevcudiyeti durumunda, cerrahi seçeneğin uzun yıllar boyunca önerilmemesi muhtemeldir. Mikroskobik veya endoskopik vasküler dekompresyon, sinir hasarı riski az olduğu için özellikle genç erişkinlerde veya sağlıklı yaşlılarda bulunduğu önerilmektedir.

2. Paratrigeminal okülosempatik sendrom (Raeder sendromu)

Paratrigeminal okülosempatik sendrom, Horner sendromunda, trigeminal sinirin oftalmik dalı bölgesindeki ağrıdan oluşur. Ağrı göz hareketi ile kötüleşir ve maksiller dala da uzanabilir. Bu klinik tablo, karotid arter veya orta kranyal fossadaki bir lezyonun göstergesidir ve nöroloğu karotid arter diseksiyonu olasılığına karşı uyarmalıdır.

3. Glossofaringeal nevralsi

Trigeminal nevralsi ağrısına benzer ancak daha az şiddetlidir. Vagus sinirin

kulak kepçesi ve faringeal dallarını ve glossofarengal sinirin dallarını etkiler. Glossofarengal nevrалjinin görülme sıklığı 100.000 kişide 0.2 ila 0.8'dir. Trigeminal nevrалji ile bir arada olabilir. Hastalar yutak derinlerinde, dilin arka tarafında veya kulakta tek taraflı yutma ile tetiklenen ağrı tanımlayabilirler. Ayrıca bradikardi ve hipotansiyon gibi otonomik bulgulara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Farmakolojik tedavi trigeminal nevrалjininki ile benzerdir. Bazı durumlarda mikrovasküler dekompresyona gerekebilir.

4. Nervus intermedius nevrалjisi

Geniküler nevrалji olarak da bilinen nervus intermedius nevrалji, dış kulak yolu ve kulak altındaki cildin küçük bir bölgesini kapsar. Fasiyal sinirin duyuşal dalından kaynaklanan ağrıdır. Hastalar, işitsel kanalın derinliklerinde yutma, konuşma gibi uyarılar ile paroksizmal tek taraflı keskin veya saplanıcı ağrılar tanımlarlar. Ağrı ayrıca kulak kemiğine, yüz kaslarına ve parieto-okspital bölgesinin yanı sıra damak ve dilin üzerine de yayılabilir, ancak buraya yayılan ağrılar glossofarengal nevrалjinin aksine yutma ile tetiklenmez. Nervus intermedius nevrалji herpes zoster'in bir komplikasyonu olarak gelişebilir.

Tedavi, trigeminal nevrалji için olana benzer olup ilk seçenek karbamazepindir. Gabapentin, lamotrigine ve trisiklikler diğer alternatiflerdir. Medikal tedavinin başarısız olduğu hastalar için cerrahi tedaviler uygulanabilir.

5. İnatçı idiyopatik yüz ağrısı

Daha önce atipik yüz ağrısı olarak adlandırılan inatçı idiyopatik yüz ağrısı,

linik nörolojik defisit olmadan sürekli veya günlük tekrarlayan yüz veya oral ağrıları tanımlar. Ağrı tek taraflı veya iki taraflı, bölgesel, dağınık, yüzeysel, derin veya kötü bir şekilde lokalize olabilir. Bu ağrı küçük veya önemsiz yüz travmalarını veya dış prosedürlerini izleyebilir ve sıklıkla psikolojik morbidite ve psikososyal sakatlık ile ilişkilidir.

Klinik tedavi çok zor olabilir. Mikst bağ dokusu bozukluğu, skleroderma, sarkoidoz veya Sjögren sendromu gibi altta yatan bağ dokusu hastalıkları gözden geçirilmelidir. Fokal nörolojik defisit bulunduğu kranial görüntüleme gereklidir.

6. Yanan ağız sendromu

İnatçı idiyopatik yüz ağrısına bağlı olarak ağız yanması ya da dil yanması sendromu görülür. Bu durum en sık postmenapozal orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda, 100.000 binde 5 ila 10 arasında görülür.

Bazı hastalarda antikolinergik ilaç veya Sjoğren sendromu ile indüklenebilir ancak yanar ağız sendromu sıklıkla idiyopatiktir. Ayırıcı tanı ayrıca B12 vitamini eksikliği, oral kandidiyazis ve liken planus içerir.

7. Oftalmopleji ile baş ağrısı (Tolosa Hunt sendromu)

Oküler motor (kranial sinir III, IV veya VI) parezinin eşlik ettiği tek taraflı orbital ağrı yapısal bir lezyon için güçlü bir şüphe uyandırmalıdır. Granümatöz bir enflamasyona bağlı superior orbital fissür veya kavernoöz sinüs tutulumu Tolosa-Hunt sendromunun karakteristik özelliğidir. MR ile lezyon gösterilebilir. Granümatöz inflamasyon tipik olarak steroidlere iyi cevap verir. Diğer potansiyel etiyolojiler arasında orbital

tümörler, kavernoöz bölgede karotis arter anevrizması, karotis-kavernöz fistül, karotis diseksiyonu, vaskülit, menenjit ve diabetes mellitus sayılabilir.

8. Optik nöropati

Göz hareketleri ile ağırlı hale gelen bulanık görme optik nöropatiyi destekler. Optik nöropati izole kalabileceği gibi multipl skleroz ve nöromiyelitis optika spektrumunun bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Tanı için funduskopik inceleme, görsel uyarılmış potansiyeller, beyin ve spinal MRG ve BOS analizini yararlıdır. Optik koherens tomografi retina aksonal kaybını ölçmek için yararlıdır. Yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilir.

9. Oksipital nevralsi

Oksipital nevralsi, büyük ve küçük oksipital sinirlerin bulunduğu arka oksipital bölgede hissedilen paroksizmal bir baş ağrısıdır. C2 dorsal ramusundan kaynaklanan büyük oksipital sinirden veya servikal pleksusta C2 ve C3'ten kaynaklanan küçük oksipital veya üçüncü oksipital sinirden kaynaklanabilir. Ağrı sıklıkla unilaterale, zaman zaman şiddeti artarak elektrik çarpmasına benzer özellik gösteren, sürekli yanıcı batıcı karakterdedir. Oksipital sinir alanı üzerine bası ile ağrı tetiklenir ve ağrıya duyarlılık eşlik edebilir. Bu durumda tanı lokal anestezi enjeksiyonuna yanıt vermesi ile doğrulanır. Oksipital nevralsi sıklıkla idiyopatik nedene bağlı olarak birlikte nadiren enfeksiyonlar, osteoartrit veya vaskülit gibi enflamatuar hastalıklar, kök veya sinir basıları, travma, diyabet veya gut gibi sistemik hastalıklar ve C2-C3 sinir kökünü etkileyen tümörler gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da

ortaya çıkabilir. Özellikle atipik klinik sergileyen oksipital nevralsi olgularında sekonder nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kortikosteroid ve anestezi enjeksiyonu ile birlikte büyük veya küçük oksipital sinirlerin bloğu hastaların çoğunda etkilidir. Sıcak veya soğuk kompresler, masajlar ve duruşun iyileştirilmesine yönelik fizik tedavi gibi koruyucu müdahaleler de yardımcı olabilir.

Anti-enflamatuarlar, kas gevşetici, trisiklikler ve gabapentin faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Wilhour D, Nahas SJ. The Neuralgias. Current neurology and neuroscience reports. 2018;18(10):69.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):396-420.
4. Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. Cephalalgia. 2018;38(6):1049-56.
5. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. Cephalalgia. 2017;37(7):648-57.
6. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal Neuralgia. Am Fam Physician. 2016;94(2):133-5.
7. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. Pain. 2009;143(3):186-91.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
9. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Innocenti P, Romaniello A, et al. Diagnosis of

- trigeminal neuralgia: a new appraisal based on clinical and neurophysiological findings. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;58:171-86.
10. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016;87(2):220-8.
 11. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain*. 2014;15:34.
 12. Di Stefano G, Limbucci N, Cruccu G, Renicri L, Truini A, Mangiafico S. Trigeminal Neuralgia Completely Relieved After Stent-Assisted Coiling of a Superior Cerebellar Artery Aneurysm. *World Neurosurg*. 2017;101:812 e5- e9.
 13. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54(7):1173-83.
 14. Obermann M, Yoon MS, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007;69(9):835-41.
 15. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. New insight into trigeminal neuralgia. *J Headache Pain*. 2005;6(4):237-9.
 16. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014.
 17. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery clinics of North America*. 2017;28(3):429-38.
 18. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013-28.
 19. Yadav YR, Nishtha Y, Sonjaj P, Vijay P, Shailendra R, Yatin K. Trigeminal Neuralgia. *Asian journal of neurosurgery*. 2017;12(4):585-97.
 20. Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite TS. A Systematic Review of the Management of Trigeminal Neuralgia in Patients with Multiple Sclerosis. *World Neurosurg*. 2018;111:291-306.
 21. Castillo-Alvarez F, Hernando de la Barcena I, Marzo-Sola ME. Botulinum toxin in trigeminal neuralgia. *Medicina clinica*. 2017;148(1):28-32.
 22. Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. Expert review of neurotherapeutics. 2017;17(10):1003-11.
 23. Chaudhry P, Friedman DI. Intravenous lidocaine treatment in classical trigeminal neuralgia with concomitant persistent facial pain. *Headache*. 2014;54(8):1376-9.
 24. Fariselli L, Ghielmetti F, Bosetti D, Franzini A, Marchetti M. The role of radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2017;38(Suppl 1):63-5.
 25. Guo H, Song G, Wang X, Bao Y. Surgical treatment of trigeminal neuralgia with no neurovascular compression: A retrospective study and literature review. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2018;58:42-8.
 26. Wolf A, Kondziolka D. Gamma Knife Surgery in Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery clinics of North America*. 2016;27(3):297-304.
 27. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;904:117-29.
 28. Sharma R, Phalak M, Katiyar V, Borkar S, Kale SS, Mahapatra AK. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery as primary treatment modality for trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis of prospective comparative trials. *Neurology India*. 2018;66(3):688-94.
 29. Nurmikko TJ. Toward an etiology-based management of trigeminal neuralgia. *Pain management*. 2017;7(3):149-54.
 30. Berti A, Ibars G, Wu X, Sabo A, Granville M, Suarez G, et al. Evaluation of CyberKnife Radiosurgery for Recurrent Trigeminal Neuralgia. *Cureus*. 2018;10(5):e2598.
 31. Cheshire WP, Jr. Cranial Neuralgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):1072-85.
 32. Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabis M. Neuropathic pain. *Handbook of clinical neurology*. 2013;110:175-87.



FANTOM AĞRISI

Necdet KARLI

Nöropatik bir ağrı olan fantom ağrısı (FA) olmayan bir uzvun (kol, bacak, el, ayak, parmak vb.) veya organın (meme, göz vb.) yerinde hissedilen ağrıdır. Günümüzde literatür fantom duyuları ve FA'yı birbirinden belirgin olarak ayırmaktadır. Fantom duyusu ağrı dışında ki tüm duyuları (sıcak-soğuk, dokunma, basınç, vibrasyon ve basınç gibi) içerirken, FA bu duyular haricindeki ağrıyı içerir. Bugüne dek fantom duyuları etiyoopatogenetik bir şekilde sınıflanamasa da Weinstein fantom duyuları üçe ayırdı; kinetik duyular, kinestetik bileşenler ve eksteroseptif algılar. Kinetik duyular istemli veya spontan hareket algısı, kinestetik bileşenler olmayan uzvun şekil, pozisyon ve boyut algısı ilgilidir. Eksteroseptif duyular ise dokunma, kaşınma, ısı ve vibrasyon gibi duyular olup Weinstein ağrısı da eksteroseptif duyular içine almıştır.

FA sıklığı ile ilgili olarak literatürde çok farklı rakamlar mevcut olup bu farklılık çalışma metodolojisi, eksik uzuv için altta yatan neden, çalışmaya alınan olgular, ırk ve cinsiyet farklılıkları, amputasyon bölgesi ve amputasyon sonrası geçen zaman rol oynar. Geçmişte yapılan çalışmalar çok daha az oranlar bildirirken yakın zamanda yapılan çalışmalarda

%40-80 arası bir sıklık bildirilmektedir. Gerçek prevalans rakamlarına ulaşmak zordur. Giderek artması beklenen diyabet sıklığı ve diğer nedenlere bağlı olarak toplumda amputasyon sıklığının artması beklenmektedir. Diyabetlilerde amputasyon sıklığı diyabeti olmayanlara göre yaklaşık 10 kat daha fazladır.

FA olguların yaklaşık %50'sinde amputasyon sonrası ilk 24 saatte ortaya çıkarken, yaklaşık %25'inde de amputasyonu izleyen ilk bir haftada başlar. Aylar ve yıllar sonra başlayan FA olguları da bildirilmiştir. Zaman içerisinde FA sıklığının azalıp azalmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda azalma bildirilirken, bazılarında da değişim olmadığı bildirilmiştir. Nikolajsen ve arkadaşları zaman içerisinde insidansta azalma olmadığını bildirmekle birlikte, ağrının sıklık ve şiddetinde azalma olduğunu tanımlamışlardır.

Karakter ve tanım olarak nöropatik bir ağrı olan FA hastalar tarafından ekzik olan uzuvda, özellikle de o uzuvun distalinde, parmaklar gibi, tanımlanır. Distal bölgeler innervasyon yoğunluğunun en yüksek olduğu ve aynı zamanda da en geniş kortikal temsiliyet alanına sahip bölgelerdir. Amputasyon oranı arttıkça FA riski de artar. Ağrılar sıklıkla yanıcı, dizestezik (rahatsız edici karın-

calanma ve iğnelenme), saplanıcı, kramp tarzında, elektrik çarpması, kaşınma ve zonklama şeklinde ağrılardır. Süresi ve şiddeti olgular arasında değişkenlik gösterir. Seyrek olarak sürekli, sabit ağrılar varken önemli bir bölümünde saniyeler-saatler sürer. Gün içerisinde defalarca tekrarlayabilir. Şiddeti de hem olgular arası, hem de aynı olguda zaman içerisinde farklılık gösterebilir. Ortalama ağrı VAS'a göre 5.3 olarak bildirilmiştir. Ağrı ampütasyon nedeninden bağımsız olarak ortaya çıkar.

Fantom ağrısının ortaya çıkış mekanizma ve nedenleri günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Neden bazı hastalarda FA geliştiği, bazılarında ise gelişmediği henüz ortaya konamamıştır. Yine de bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Amputasyon öncesi aynı bölgede ağrının varlığı, fantom duyuların olması ve güdük ağrısının eşlik etmesi, çeşitli psikolojik (anksiyete, depresyon) tabloların komorbid olarak bulunması FA riskini arttırabilir. Fantom ağrısı bir grup hastada kronikleşebilir. Ancak kronikleşmede rol oynayan risk faktörleri de bilinmemektedir.

Fantom ağrısına neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte bugün için multimodal bir sürecin rol oynadığı düşünülmektedir. Periferik ve santral mekanizmalar ile psikososyal süreçler kompleks bir etkileşim ile FA gelişiminde yer alır. Periferde nöroma gelişimi, A ve C liflerinin reorganizasyonu, sodyum kanallarının artışı, periferik sensitizasyonun gelişimi ve periferik sinir uçları ile birlikte arka kök ganglionunda da spontan ektojik deşarjların ortaya çıkması bugüne dek öne sürülen süreçler olmuşlardır. Öte yandan spinal, subkortikal ve kortikal düzeylerde or-

taya çıkan plastisite ve reorganizasyon süreçleri değişimlerin sadece periferde olmadığını göstermiştir. Spinal düzeyde kronik nöropatik ağrı süreçlerine benzer değişimler gözlenmektedir. Lamina III ve IV'te sonlanan kalın Ab lifleri lamina II'ye doğru filizlenerek bu liflerden gelen mekanoreseptif uyarıların ağrı olarak algılanmasına neden olur. Aynı zamanda spinal kord nöronlarının eksitabilite artışı ve arka boynuz nöronal reseptif alanın genişlemesi ile karakterize spinal sensitizasyon da FA'ya neden olan santral mekanizmalar içinde yer alır.

Supraspinal düzeyde ise talamus ve serebral korteks reorganizasyonu FA'da önemli rol oynar. Çalışmalar gerek talamus ve gerekse de serebral kortekste ampute uzuvun orantısız bir büyüklükte temsil edildiğini göstermiştir. Ampute uzvun kalan bölümlerinden korteks ve talamusa gelen sensoriyel afferentler ampute edilen kısmın temsil edildiği bölgelere invaze olurlar. Yetişkinlerde bu reorganizasyon en az 2-3 cm boyutlarında olmaktadır. Somatosensoryel alandaki reorganizasyonun boyutu arttıkça FA'nın da yoğunluğu artmaktadır.

Pasif uyum süreçlerine sahip ve kastrofik davranışları olan amputelerde FA riski daha yüksektir. Amputasyon öncesi yeterli destek alamayanlarda da FA daha fazladır. Ayrıca stres ve depresyon FA'yı tetiklemekte ve arttırmaktadır.

Fantom ağrısı tedavisi en zor olan kronik ağrı tablolarından biridir. Olguların %10'dan azı kalıcı olarak ağrılardan kurtulabilir. Bugüne dek tedavide uzmanların bulunduğu bir ortak yol ne yazık ki bulunamamıştır. Günümüzde en sık kullanılan farmakolojik ajanlar NSAII'ler, opioidler, anti-epileptikler, anti-depresanlar, NMDA antagonistle-

ri ve kalsitonindir. Non-farmakolojik/non-invazif olarak transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS) ve ayna tedavisi kullanılmaktadır. İnvazif/cerrahi tedaviler olarak nöroma rezeksiyonu, arka kök giriş bölgesi lezyonu, kordotomi, talamotomi ve sempatektomi uygulanabilecek yöntemlerdir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar nöropatik ağrıda etkili olmasa da mikst ağrıda (nöropatik + nosiseptif ağrı) ve güdük ağrısında etkili olabilir. En yaygın olarak kullanılan ajanlar olsa da etkinlikleri hafif düzeydedir. Sıklıkla ağrı kontrolünde yetersiz kalırlar. Opioidler ile karşılaştırıldığında etkinlikleri belirgin olarak düşüktür.

Fantom ağrısı tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri de opioidlerdir. Morfin, metadon, piperidin, hidromorfin, tramadol, fentanil gibi opioidler ajanlar hem periferik hem de santral opioid reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterirler. Ancak olası yan etkileri ve yol açabileceği sorunlar açısından değerlendirildiğinde kullanımı sorunlu olabilir. Yine de FA üzerinde en etkin ajanlardan biri olması ve de kortikal reorganizasyonu engelleyebilmesi nedeni ile en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Az sayıda olgular ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada opioidlerin FA ağrısında etkinliği gösterilmiştir. Opioidler ile tedavi edilen olgularda uzun dönemde FA sıklığının azaldığı da bildirilmiştir. Bugün için akut FA tedavisinde halen en etkili seçenek opioidlerdir.

Anti-epileptikler nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Fantom ağrısı tedavisinde de yaygın bir şekilde kullanılmakla beraber bazı çalışmalarda olumlu bazılarında da olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Buna rağmen

linik pratikte gabapentin kullanımı yaygındır. Nöropatik ağrı tedavisinde birinci seçenek olan pregabalin ve yine pratikte yoğun kullanılan karbamazepin ile FA tedavisinde yalnızca olgu bildirimleri olduğundan kesin fikir sahibi olamıyoruz.

Anti-depresanlarda da durum anti-epileptikler gibidir. Kaliteli çalışma sayısı yetersiz, sonuçlar çelişkilidir. Trisiklik anti-depresanlar, amitriptilin, FA'da genellikle tercih edilen ajandır. Ancak FA'ya sıklıkla eşlik eden psikopatolojiler (anksiyete, depresyon) mutlaka ağrıdan bağımsız olarak tedavi edilmelidir.

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör agonistlerinde ketamin intravenöz infuzyon olarak verildiğinde etkindir. Hem peri-operatif hem de geç post-operatif kullanımlarda bu etkinlik gösterilmiştir. Bir diğer NMDA antagonisti memantin ise etkisiz olarak bildirilmiştir.

Kalsitoninin etkisini serotonerjik yollardan gösterdiği düşünülmekte olup diğer ajanlar gibi bu konuda da sonuçlar tartışmalıdır.

Farmakolojik tedavilerin yanı sıra non-invazif/non-farmakolojik tedavilerde FA'da kullanılmıştır. Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS) bu yöntemlerden biridir ve sonuçlar tartışmalıdır. Son zamanlarda dikkat çeken bir diğer tedavi yöntemi ayna tedavisidir. Bu tedavide sağlam uzvun karşısına, ampute olan uzvun yerine bir ayna yerleştirilir ve sağlam uzvun hareket ettirilerek kişinin aynada ki görüntüyü izlemesi istenir. Bu yolla motor imajinasyon ve sanal görsel geri bildirim beyindeki ayna nöronları ateşleyerek FA'yı azalttığı düşünülmektedir. Ancak yakın zamanda yayınlanan 2 sistematik gözden geçirmede yetersiz bilimsel çalışma ve

kantılar dolayısı ile FA tedavisinde ilk sıralarda önerilemeyeceği bildirilmiştir.

Yukarıda belirtilen cerrahi girişimler ise yüksek komplikasyon ve relaps

oranları nedeni ile yaşam beklentisi kısa ve çok ciddi ağrısı olan diğer tedavilere dirençli hastalarda düşünülmelidir.

Tablo 1: Fantom ağrısı tedavisinde kullanılan farmakolojik, non-farmakolojik/non-invazif ve invazif yöntemler (Aşağıdaki farmakolojik ajanların dozları sınırlı sayıda olgu bildirimleri sonuçlarından elde edilmiştir)

FARMAKOLOJİK AJANLAR	DOZ
Gabapentin	900 - 3600 mg/gün
Amitriptilin	25 - 150 mg/gün
Morfin (oral)	70 - 300 mg/gün
Morfin (IV)	0.05 mg/kg bolus + 0.2 mg/kg infuzyon
Metadon	10 - 40 mg/gün
Tramadol	50 - 500 mg/gün
Karbamazepin*	200 - 800 mg/gün
Topiramet*	100 - 800 mg/gün
Ketamin (IV)	0.5 mg/kg/saat
Memantin	30 mg/gün
Kalsitonin (IV)	200 IU
<i>NON-FARMAKOLOJİK/NON-İNVAZİF TEDAVİLER</i>	
TENS	
Ayna Tedavisi	
Biyofeedback*	
Relaksasyon teknikleri*	
Hipnoz*	
Akupunktur*	
<i>İNVAZİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ</i>	
Nöroma rezeksiyonu	
Anterolateral kordotomi	
Arka kök giriş bölgesi girişimi	
Talamotomi	
Sempatektomi	

KAYNAKLAR

1. Weinstein SM. Phantom limb pain and related disorders. *Neuropathic Pain Syndr.* 1998;16:919-935.
2. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, et al. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain.* 1983;17:243-256.
3. Shukla GD, Sahu SC, Tripathi RP, et al. Phantom limb: a phenomenological study. *Br J Psychiatry.* 1982;141:54-58.
4. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain.* 1984;18:83-95.
5. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain.* 2000;87:33-41.
6. Desmond DM, MacLachlan M. Prevalence and characteristics of phantom limb pain and residual limb pain in the long term after upper limb amputation. *Int J Rehabil Res.* 2010;33:279-282.
7. Wrobel JS, Mayfield JA, Reiber GE. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population. *Diabetes Care.* 2001;24:860-864.
8. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom Limb Pain. Theories and therapies. *The Neurologist.* 2010;16:277-86.
9. Nikolajsen L, Illsjaer S, Kroner K, et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain.* 1997;72:393-405.
10. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, et al. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain.* 1985;21:267-278.
11. Luo T, Anderson AT. Phantom Limb Pain: A review. *Int Anesth Clin.* 2016;54:2: 121-139.
12. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshaal RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355:75-78.
13. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:95-106.
14. Florence SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci.* 1995;15:8083-8095.
15. Flor H, Elbert T, Muhlneckel W, et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res.* 1998;119:205-212.
16. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M, et al. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science.* 1992;258:1159-1160.
17. Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Rev Neurosci.* 2006;7:873-881.
18. Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, et al. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *Clin J Pain.* 2006;22:353-358.
19. Hanley MA, Ehde DM, Campbell KM, et al. Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: descriptive findings. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:270-277.
20. Huse E, Larbig W, Flor H, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain.* 2001;90:47-55.
21. Huse E, Larbig W, Flor H, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain.* 2001;90:47-55.
22. Wu CL, Tella P, Staats PS, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2002;96:841-848.
23. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2008;109:289-296.
24. Bergmans L, Snijdelaar DG, Katz J, et al. Methadone for phantom limb pain. *Clin J Pain.* 2002;18:203-205.
25. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and respon-

- ses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*. 2005;103:619–628.
26. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, et al. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008–15.
 27. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in post-amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481–6.
 28. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:645–54.
 29. Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Peri-operative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:330–338.
 30. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67:69–77.
 31. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106:1265–1273.
 32. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian H, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103:277–283.
 33. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2004;98:408–413.
 34. Giuffrida O, Simpson L, Halligan PW. Contralateral stimulation, using TENS, of phantom limb pain: two confirmatory cases. *Pain Med*. 2010;11:133–141.
 35. Mulvey MR, Radford HE, Fawcner HJ, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for phantom pain and stump pain in adult amputees. *Pain Pract*. 2013;13:289–296.
 36. Barbin J, Seetha V, Casillas JM, et al. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Ann Phys Rehab Med*. 2016;59:270–275.
 37. Colmenero LH, Marmol JMP, Marti-Garcia C, et al. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prost ortho Int*. 2017;42(3):288–298.



POSTOPERATİF AĞRI

Özden KAMIŞLI

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve dokunun iyileşmesi ile giderek azalan bir ağrıdır. Postoperatif dönemdeki ilk yedi günde görülen ağrı akut, yedi günden uzun sürerse uzamış, üç aydan daha uzun sürdüğünde ise kronik postoperatif ağrı ya da dirençli postoperatif ağrı olarak isimlendirilir. Cerrahi geçiren hastaların %80'inden fazlasında akut post-operatif ağrı gelişmektedir ve bunların yaklaşık %75'i ağrı şiddetini; orta, yüksek veya çok yüksek olarak belirtmektedir. Ayrıca hastaların ancak yarısı postoperatif dönemde ağrıdan kurtulabildiğini belirtmektedir. Postoperatif dönemde yeterince kontrol edilemeyen ağrılar, yaşam kalitesini, fonksiyonel iyileşmeyi, cerrahi sonrası komplikasyonları ve dirençli postoperatif ağrı gelişme riskini olumsuz etkilemektedir. Torakotomi, üst batin cerrahisi ve kanser cerrahileri gibi majör cerrahi girişimlerden sonra postoperatif ağrı daha fazla ve daha dirençli olarak karşımıza çıkmaktadır.

Postoperatif ağrı oluşumunda periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının etkin olması, cerrahi sonrası hiperaljezi, hiperestezi ve hipoestezi gibi semptomların bulunması nedeniyle postoperatif ağrıyı nöropatik kompo-

nentleri de içeren kombine bir ağrı olarak tanımlamak mümkündür.

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın ağrısını en aza indirme veya ortadan kaldırma, iyileşmeyi hızlandırma ve yan etkilerden mümkün olduğu kadar kaçınmadır. Postoperatif ağrı tedavisi için seçilecek yöntemde; hastanın genel durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler göz önüne alınır. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ağrı yönetim tekniklerinin giderek artış göstermesine rağmen postoperatif ağrı kontrolü hala tatmin edici düzeyde değildir.

TEDAVİ

Postoperatif ağrı tedavisinde; non-farmakolojik ve farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır.

1. Non-farmakolojik yöntemler:

- Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),
- Elektrod İmplantasyonu,
- Akupunktur,
- Psikolojik premedikasyon,

- Kognitif (Bilişsel)-Davranışsal Teknikler
- Biofeedback
- Kriyoanaljezi
- Masaj gibi yöntemlerdir. Farmakolojik olmayan yöntemlerin farmakolojik yöntemlerle birlikte uygulanması ağrının şiddetini azalttığı gibi analjeziklerin kullanım oranını da azaltmaktadır.

2. Farmakolojik yöntemler:

- A. Parasetamol ve Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ),
- B. Opioidler
- C. Lokal anestezi
- D. Antiepileptikler ve diğerleri

A. Parasetamol ve Non-steroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ);

Kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilere sahip bu ilaçlar opioidlerle beraber en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak opioidlerden en önemli farkı bağımlılığa ve toleransa yol açmamalarıdır. Bu gruptaki ilaçlar hafif ile orta şiddetli ağrılarda tek başlarına, şiddetli olgularda adjuvanlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek kullanılabilirler.

Parasetamol: Analjezik etkinliği NSAİİ'den daha azdır. NSAİİ'de görülebilen gastrointestinal yan etkiler, antitrombotik etki ve renal yan etkilerin görülmemesi kullanımını artıran en önemli faktörlerdir. Küçük cerrahi girişimler sonrasında tek başına yeterli olabileceği gibi daha büyük cerrahilerde opioidlerle birlikte kullanımı gerekmektedir.

Non-steroid Antiinflamatuar

İlaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar Siklooksijenaz 1 (COX1) ağırlıklı inhibisyon yapanlar (aspirin), dengeli inhibisyon yapanlar (ibuprofen, deksketofrofen vb.), COX2 ağırlıklı inhibisyon yapanlar (etodolak, meloksikam vb.) ve COX2 selektif inhibisyon yapanlar (selekoksisib, valdekoksisib vb.) olarak alt gruplara ayrılır. NSAİİ'ler postoperatif ağrı tedavisinde parasetamolden daha güçlü bir analjezi oluşturur. Pek çok çalışmada opioid ihtiyacını, bulantı-kusma ve sedasyon gibi opioide bağlı yan etkileri azalttığı gösterilmiştir. NSAİİ'lerin seçimi COX selektivitesine göre yapılmalıdır. Kardiyak riski yüksek hastalarda dengeli COX selektivitesi olan ajanlar (deksketoprofen, ibuprofen gibi) tercih edilebilir. GIS riski yüksek olanlarda ise COX2 selektif ajanlar (selekoksisib gibi) daha güvenlidir.

B. Opioidler;

Opioidler, akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli analjeziklerdir. Oral, intravenöz, subkutan, intramusküler, spinal, epidural, transdermal ve transmukozal gibi farklı kullanım şekilleri vardır. Opioidler etkilerini, endojen opioid sisteminin reseptörlerini aktive ederek gösterirler.

Morfin; tüm opioid analjezikler arasında referans opioiddir ve ağrı tedavisinde altın standarttır. Sedatif ve anksiyolitik özellikleri ile birlikte potent bir analjeziktir. Sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma ve kabızlıktır. Ayrıca öfori, disfori, halüsinasyon, solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir.

Oksikodon; morfinden 2 kat daha fazla potent semisentetik bir opioiddir. Yan etki profili, morfin ile benzerdir, bu-

lantı, kusma ve psikotrop etkileri daha azdır. Oksikodonun postoperatif ağrıda hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Meperidin; uzun etkili bir opioid analjeziktir. Analjezi potansiyeli morfinin onda biri kadardır. Lokal anestezi ve spazmolitik etkisi vardır ve vagolitik etkiyle taşikardiye sebep olan tek opioiddir. Öfori gelişimi ve bağımlılık potansiyeli oldukça yüksektir.

Ayrıca fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, kodein, tramadol, naloksan gibi opioid ilaçlar da postoperatif ağrı da sıkça kullanılmaktadır.

C. Lokal Anestezikler;

Uyarılabilen membranlarda Na⁺ iyonuna olan geçirgenliği önleyerek hızlı depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşmasını geçici olarak bloke eden, ester veya amid tipi yapıya sahip farmakolojik ajanlardır. Lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, prokain, tetrakain ve klorprokain bu grup içerisinde bulunmaktadır. Bu grup ilaçlarda postoperatif analjezide kullanılması için aranan özellikler; uzun süreli analjezi sağlama, motor blok yapmaması, doz-toksosite ilişkisinin yüksek olması, potansi, proteine bağlanması, yağda eriyebilirliğinin yüksek olması ve yarılanma süresinin etki süresinden kısa olmasıdır.

D. Antiepileptikler ve diğerleri;

Yardımcı analjezik ajanlar, değişik etki mekanizmalarıyla, ağrının transdüksiyon, transmisyon, persepsiyon ve modülasyonunda etki gösterirler. Antiepileptikler nöron hipereksitabilitesini azaltarak, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi engeller. Son yıllarda gabapentin ve pregabalin de postoperatif ağrı teda-

visinde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmaların pek çoğunda gabapentin veya pregabalinin opioid gereksinimini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir.

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, NMDA reseptörüne bağlanarak spinal kord dorsal boy-nuzunda lamina 1,2, ve 3'de bulunan, primer afferent nöronları aktive eden eksitatör aminoasit glutamatın aktivasyonunu inhibe eder. Alfa-2 adrenerjik agonistler, supraspinal inen ağrı yollarına etki eder, reseptörlerin aktivasyonu ile asetilkolin salınımını stimüle eder, substans-P salınımını inhibe ederek çıkan ağrı yollarını etkiler. Antidepresanlar, inen ağrı yollarında serotonin ve norepineprinin presinaptik nöronal geri alınımını inhibe ederek ağrı yollarını etkiler. Böylece inen ağrı yollarında daha fazla aktivasyon olur ve ağrının inhibisyonu artar.

Son olarak Amerikan Ağrı Derneği'nin postoperatif ağrı yönetimi ile ilgili 2016 yılında güncellediği kılavuzda bilimsel kanıt kalitesine göre, her öneri güçlü, orta ve zayıf olarak sınıflandırılmıştır. 32 öneride bulunulmuştur. Bu öneriler (3);

Yüksek dereceli kanıtlara dayalı güçlü öneriler

- Postoperatif ağrı kontrolünde farklı analjezik ve tekniklerin birlikte kullanıldığı multimodal tedavi önerilmektedir.
- Kontrendikasyon yoksa postoperatif ağrıya yaklaşımda, multimodal analjezinin parçası olarak asetaminofen ve/veya NSAİİ'ler kullanılması önerilmektedir.
- Erişkin ve çocuklarda etkinliği kanıtlanan prosedürler için, cerrahi

bölgeye özel periferik rejyonel anestetik teknikler değerlendirilmeli.

- Majör torasik ve abdominal prosedürler için nöroaksiyel analjezi önerilmektedir (Özellikle kardiyak ve pulmoner komplikasyon riski yüksek olan hastalarda ve uzamış ileusu olan hastalarda).

Orta dereceli kanıtlara dayalı güçlü öneriler

- Oral yoldan ilaç alabilen hastalarda intravenöz (iv) opioid yerine oral opioid uygulanması önerilmektedir.
- Analjeziklerin uygulanmasında intramuskuler (im) yoldan kaçınılmalıdır.
- Parenteral yola ihtiyaç duyulduğunda hasta kontrollü analjezinin (patient-controlled analgesia, PCA) tercih edilmelidir.
- Daha önce opioid kullanılmamış hastalarda opioidin PCA ile rutin bazal infüzyonda kullanılmamalıdır.
- Kontraendikasyonu olmayan hastalarda preoperatif olarak oral celecoxib verilmelidir (postoperatif opioid kullanımını azaltması açısından).
- Multimodal analjezinin bir parçası olarak gabapentin veya pregabalin verilmelidir.
- Sünnet öncesi topikal lokal analjeziklerin sinir bloğu ile birlikte birlikte kullanılmalıdır.
- Torasik cerrahi sonrası ağrı kontrolünde lokal anestezi ile intraplevral analjeziden kaçınılmalıdır.
- Analjezi ihtiyacı olduğunda sürekli, lokal anestezi temelli periferik rejyonel analjezi tekniklerinin kullanılması, tek enjeksiyonun etkilerini gelişmesini beklemekten daha uygun olduğu belirtilmiştir.

- Magnezyum, benzodiazepinler, neostigmin, tramadol ve ketaminin nöroaksiyel uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Düşük dereceli kanıtlara rağmen, panel tarafından klinisyenlere önerilenler:

- Preoperatif dönemde hasta ve hasta yakınlarına cerrahi sonrası süreçte ortaya çıkabilecek ağrı ve diğer durumlar hakkında yeterli bilgi verilmesi ve her hasta bireysel olarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- Çocuk hastalarda, gelişim yaşına uygun olacak şekilde çocuğun kendisine ve ailesine bilgi verilmesi önerilmektedir. Aileye yeterli bilgi verilmesi; ailenin anksiyetesini ve kullanılacak ilaçlarla ilgili korkularını azaltmakta ve cerrahi sonrası ağrı da uygun tedavi protokollerini uygulamayı kolaylaştırmaktadır.
- Preoperatif dönemde; hastaların tıbbi ve psikiyatrik hastalıkları, kullandığı ilaçları, kronik ağrı hikayesi olup olmadığı, madde kullanım öyküsü ve daha önce cerrahi geçirdiyse o dönemdeki tedavileri ve tedaviye yanıtının öğrenilmesi ve bunlara göre postoperatif ağrı tedavi planı yapılmalıdır.
- Ağrı kesicilerin yeterliliği ve yan etkilerinin varlığı temelinde ağrı yönetimi planlanmalıdır.
- Postoperatif ağrı tedavisine yanıtın değerlendirilmesi tedavi planlarının uygun olarak ayarlanması geçerli bir ağrı değerlendirme aracı kullanılmalıdır.
- Sistemik opioid alan hastalarda sedasyon, respiratuar durum ve diğer yan etkiler açısından hastanın uy-

gun olarak monitörize edilerek takip edilmelidir.

- Perioperatif analjezi için nöraksiyel müdahale geçiren hastalarda uygun monitorizasyonun sağlanmalıdır.

Ayrıca;

- Kognitif davranış terapisi için multimodal yaklaşımların bir parçası olarak değerlendirildiğinde orta kalitede kanıtlar olmasına rağmen panel tarafından zayıf öneride bulunulmuştur.
- Postoperatif ağrı tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılan akupunktur, masaj ve soğuk terapi gibi yöntemlerin etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunamadığından kullanılması veya kullanılmaması yönünde öneride bulunulmamıştır.
- Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu kullanımı için zayıf bir öneride bulunulmuştur.
- Multimodal strateji ağrı kontrolünde daha etkili olurken aynı zamanda opioid gibi ilaçların daha düşük dozda kullanımı daha az yan etki gelişmesini sağlamakta önemlidir.
- Erişkinlerde multimodal analjenin bir komponenti olarak iv ketamin kullanımı zayıf bir şekilde önerilmiştir (orta kalitede kanıtlar olmasına rağmen).
- Kontraendikasyon yoksa açık veya laparoskopik abdominal cerrahi yapılacak hastalara iv lidokain infüzyonu zayıf bir şekilde önerilmiştir.
- Cerrahi yerine lokal anestetik infiltrasyonu yapılması orta kalitede kanıtlara rağmen zayıf bir şekilde önerilmiştir.

- Klonidin ek tedavide, analjezi etkisini uzatmak için tek enjeksiyonluk periferik blokaj şeklinde yapılabilir ancak bu öneri zayıf bir öneridir.
- Sonuç olarak; postoperatif ağrı yönetiminde birçok faktör gözünde bulundurulmalıdır. Tedavi nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik komponentleri içerecek şekilde yapılmalıdır. Ağrı tedavisine preoperatif dönemde başlanması ağrı kontrolünde başarı şansını artırmaktadır. Multimodal analjezi daha fazla tercih edilerek başarı oranı yükseltilmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. O.M. Çakır T. The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on head, neck, shoulder, low back and knee pain of female patients. *Int J Clin Exp Med*, cilt 8, no. 2, pp. 2668-73, 2015.
2. Ceyhan D, Güleç MS. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *Ağrı*, 2010;22(2):47-52.
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
4. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*, 2014; 30:149-160.
5. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*, 2006; 367:1618-1625.
6. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*

- 2003;26(12):696-705.
7. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop*. 2008 Apr;79(2):174-83.
 8. Gilron I. Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective. *Can J Anaesth* 2006;53(6):562-71.
 9. Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ, Hjortso NC, Enggaard TP et al. The effect of gabapentin on postoperative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(7):809-15.
 10. K. H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children, *Pediatric Drugs*, cilt 5, no. 2, pp. 103-23, 2003.
 11. Güleç MS. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Parasetamol ve Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon*. 2017;10(2):101-5.
 12. Takmaz SA. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Opioidler. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon*. 2017;10(2):106-20.
 13. Coughlin SMI, Karanicolos PJ, Emmerton-Coughlin HM, Kanbur B et al. Better late than never? Impact of local analgesia timing on postoperative pain in laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2010 Dec;24(12):3167-76.
 14. Alptekin A. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Analjezik Dışındaki İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon*. 2017;10(2):120-30.
 15. Alam A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM: Long-term analgesic use after low-risk surgery: A retrospective cohort study. *Arch InternMed* 172:425-430, 2012.
 16. Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis GS: Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther* 23:228-241, 2001.
 17. Grundmann U, Wornle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W: The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 103:217-222, 2006.
 18. McNicol ED, Tzortzouloulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R: Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 106:764-775, 2011.
 19. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 107:1026-1040, 2008.
 20. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH: Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD005059, 2006.



PELVİK AĞRI

Refik KUNT, İhsan Şükrü ŞENGÜN

Kronik pelvik ağrı (KPA), Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından kadın ya da erkeklerin pelvik yapılarında hissedilen kronik ya da kalıcı ağrı olarak tanımlanır. Alt üriner traktusu etkilenmesini düşündürecek şekilde cinsel organlar, rektum, pelvik taban ya da jinekolojik disfonksiyon semptomları ile birlikte dir. Ek olarak kognitif, davranışsal, cinsel fonksiyon ve emosyonel etkilenme bulguları da sıklıkla bulunur. Ağrıyı açıklayabilecek herhangi bir enfeksiyon ya da lokal patoloji olmaması gerekir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Bunun nedeninin her iki cins arasındaki genetik, hormonal, sosyokültürel, çevresel ve antropolojik farklılıklar olduğu öne sürülmektedir. Amerikan Obstetristler ve Jinekolojistler Birliği KPA'yı pelvis, karın ön duvarı ya da göbekten aşağıda lumbosakral bel bölgesine ya da kalçalara lokalize olan 6 ay ya da daha uzun süren sıklık olmayan ağrı olarak tanımlar. ABD'de kadınların %15-20'sinde görülmekle birlikte diğer ülkelerdeki prevalans %5,6 ile 30,9 arasında değişir.

Erkeklerdeki prevalans ise farklı çalışmalarda %2-17 arasında bildirilmiştir.

Etiyoloji:

- **Her iki cinste**
 - Miyofasiyal ağrı
 - Nevralji (iliohipogastrik, ilioinguinal, genitofemoral)
 - Gastrointestinal hastalıklar
 - Psikojenik
 - Diğer
- **Erkeklerde**
 - Kronik prostatit
 - Kronik pelvik ağrı sendromu
- **Kadınlarda**
 - Endometriozis
 - İnterstisiyel sistit
 - Adezyonlar
 - Pelvik konjesyon
 - Pelvik inflamatuvar hastalık
 - Vulvar hastalıklar
 - Koksikodini
 - Uterus hast.
 - Ovaryum hast.

KLİNİK

Öykü	Endometrioz	PIH Adezyon Malignite	IBS Konstipasyon GIS malignite	İnterstisyel Sistit, Ürtral sendrom, Ürolojik malformasyon	Disk hernisi, Tuzak nöropati, Myofasyal Sendrom	Psikososyal
Ağrı bölgesi	Pelvis	pelvis	Abdomen/ pelvis	Suprapubik/ böğür	Bel, pelvis	Abdomen + diğer
Ağrının niteliği	Künt	Künt	Kolik	Sancı	Keskin	Mikst
Menstrasyonla ilişki	+	+/-	-	-	-	+/-
OK'lere yanıt	+	-	-	-	-	+/-
Belirgin başlatıcı	Menstrasyon	-	Diyet, stres	İYE	Eğilip -bükülme	-

PIH: Pelvik İnflamayar Hastalık, IBS: İnflamatuvar Barsak Sendromu, OK: Oral Kontraseptif, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

Tanı:

KPA her iki cinstе batında yer alan organlardan kaynaklanan farklı nedenlere bağlı karşımıza çıkabilir. Bu yüzden öncelikle altta yatan nedenin belirlenmesi temeldir. Bu amaçla geliştirilen UPOINT (Urinary, Psychosocial, Organ Specific, Infection, Neurologic/Systemic, Tenderness of Skeletal Musc-

les) sistem klinisyene yardımcı olabilir. Altta yatan etiyolojik neden ne olursa olsun ağrı klinik yakınmanın temelini oluşturur ve KPA'lı hastaların %50'sinde nöropatik komponent mevcuttur. Buna ortaya koyabilmek için ağrı skalaları ve anketleri (painDETECT, LANSS ve DN4) kullanılabilir.

Tedavi:

KPA'nın terapötik yaklaşımı iki yönlüdür. İlki altta yatan nedene yönelik tedaviler, ikincisi ağrıya yönelik tedavidir.

Kronik Pelvik Ağrı Tedavi Seçenekleri		
Tedavi şekli	İlaç/yöntem	Yorum
Medikasyon		
Basit analjezikler	Asetaminofen, NSAİİ	Uzun süreli NSAİİ kullanımından kaçın
Nöropatik Ağrı İlaçları	Amitriptilin, Gabapentinoidler	Gabapentinoidler amitriptilinden daha etkili
Hormonal terapi	Oral kontraseptifler, GnRH analogları, progesteron, danazol	GnRH analogları daha etkili
Antispazmodikler	Disiklomin	Konstipasyona neden olabilir
Nöromodulatorler	Botulinum toksin A	Pelvik taban spazmında çok etkili
Diğer	Pentosan sodyum polisülfat	İnterstisyel sistitte ilk seçenek
Pelvik Fizik Terapi		
Germe	İzole pelvik taban kontraksiyonu	
Gevşetme	Germe, meditasyon ile tutulan kasların elle rahatlatılması	Aşırı aktif pelvis kaslarından kaynaklanan ağrıyı azaltır
Biyofıdbek	Germe/gevşetme ile birlikte yüzeysel EMG	
Vajinal dilatörler	Ağrısız vajinal giriş araçları	Pelvik taban koordinasyonu ve esnekliğini düzeltir
Psikososyal yöntemler		
Birlikte hedef belirleme	Hastanın mevcut semptomlarını neyin düzelttiğini tanımlama	Oldukça kişisel ve spesifik
Progressif kas gevşetme	Her bir kas grubunun sistematik gerilme ve gevşemesi	

KAYNAKLAR

1. Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Aurilio C, De Nardis L, Pace MC. Chronic Pelvic Pain: Assessment, Evaluation, and Objectivation. *Pain Res Treat*. 2017;2017:9472925.
2. Şengün HI, Şengün IŞ. Pregabalin in Chronic Pelvic Pain. *Journal of Neurological Sciences* [Turkish] 30;(2). 36; 265-269, 2013.
3. Doiron RC, Nickel JC. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Can Urol Assoc J*. 2018 Jun;12(6 Suppl 3):S161-S163.
4. Bonnema R, McNamara M, Harsh J, Hopkins E. Primary care management of chronic pelvic pain in women. *Cleve Clin J Med*. 2018 Mar;85(3):215-223.



FİBROMİYALJİ

Filiz KOÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozukluğu, kognitif işlevlerde bozulma, anksiyete veya depresyon gibi kompleks semptomlarla seyreden nedeni tam olarak bilinmeyen bir kronik hastalıktır.

Tarihçe

Hastalığın tarihçesi çok eski yıllara kadar uzanır. Galen (M.S.180) vücudun merkezinden başka yerlere giden akım (sıvı) olarak düşündüğü yaygın ağrıyı “*rheuma*” kelimesi ile tanımlamıştır. Aslında birçok masal ve hikayede FMS’in tasvir edildiği görülmektedir. Hans Christiansen Andersen, yatağın altındaki bezelyeden rahatsız olan prensesi, Edgar Allen Poe yaygın ağrısı olan ve pantolon giyerken bile ağrı hisseden kahramanı betimlemişlerdir. Fakat ilk tanım Frieriep (1843) tarafından yapılmış, romatizma tanısı alan hastaların kaslarında basmakla duyarlılık olduğu ifade edilmiştir. Gowers (1904) kas fibröz dokusundaki enflamasyonun ağrıya neden olduğunu ileri sürerken, Stockman fibröz dokuda ödematöz değişiklikler olduğunu belirtmiş ve fibrozit terimini kullanmıştır.

FMS ile ilgili ilk modern yaklaşım romatolog Hugh Symthe ve psikiyatrist Harvey Moldofsky’in çalışmalarına da-

yanmaktadır. Hench (1976), fibromiyaljinin “ağrı ve ağrıyı açıklayacak bir nedenin olmaması” durumu olarak belirtmiş, fibrozit yerine fibromiyalji terimini önermiştir. Daha sonraki yıllarda Amerikalı romatolog Muhammed B. Yunus subjektif doku şişliği ve paresteziler ile FMS ilişkisini ortaya koymuştur. İlk klinik kriterler Amerikan Romatolog Koleji (ACR) (1990) tarafından belirlenmiştir. Akabinde 2010, 2013 ve 2016 yıllarında yeni tanı klavuzları yayınlanmıştır.

Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu, her yaş, cins ve etnik grupta görülmekle birlikte genellikle 40-60 yaşlar arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha siktir. Kadın/erkek oranı 1990 kriterleri dikkate alındığında 9/1, 2011 kriterlerine göre ise 2/1’dir. 1990 kriterlerindeki kadın hakimiyetinin nedeni hassas noktaların kadınlarda daha sık olmasına bağlıdır.

Hastalığın prevalansı %1,7-5,4 olup 5. ve 6. dekatlarda siktir ve yaşla birlikte artar. Türkiye’de kadınların alındığı bir çalışmada prevalansı %3,6 bulunmuştur. Osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik hastalıktır. Sosyoekonomik ve eğitim düzeyi azaldıkça ve beden kitle indeksi artıkça (>30) görülme sıklığı artmaktadır.

Etiyopatogenez

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak merkezi ve periferik ağrı işlemedeki bozukluklar, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks disfonksiyonu, otonomik sinir sistemi anormallikleri, genetik ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

Santral ve periferik sensitizasyon: Fibromiyalji sendromunda santral sensitizasyonun varlığı pek çok araştırmaya konu olmuştur. Çalışmalarda beyinde ağrılı bölgelerde kan akımının arttığı, ağrının temporal sumasyonunda bozulma olduğu, 'wind-up' sonucu tekrarlayan termal ya da mekanik stimülasyonlar akabinde ağrı duyusunun uzadığı belirlenmiştir. Kas hasarı, travma, metabolik ve otonomik bozukluklara bağlı olarak bu olayın tetiklendiği bildirilmiştir. Klinikte hiperaljezi ve allodininin varlığı, ince lif nöropatisinin görülmesi ve hastaların ağrılı uyarılara daha duyarlı olması ve bu durumun somatosensöriyel uyarılmış potansiyel çalışmaları ile gösterilmesi, periferik sensitizasyon olaya katkı sunduğunu göstermiştir.

Genetik nedenler: Fibromiyalji sendromlu hastaların yakınlarında kronik kas-iskelet sistemi ağrıları kontrol gruplarına göre daha fazla bulunması bu ilişkiyi açıklayabilir. Konu ile ilgili yapılan çalışmada hastaların aile bireylerinde, romatoid artritli hasta yakınlarına göre 8,5 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda 5-HT_{2A} reseptör polimorfizmi ve 5-HTT de yüksek frekans S/S genotipi bulunmuştur. Antidepresanların tedavide etkili olması, serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik sistemlerdeki değişikliklerin dolayısı ile de bu yollarla ilişkili genlerin etiolojide rol oynadığı düşünülmüştür. Kate-

kol-O-Metil Tranferaz (COMT) enzimi 22q11 kromozom üzerinde lokalize olup mutasyonu depresyon, şizofreni, bipolar bozukluklar, migren, parkinson gibi nöropsikiyatrik hastalıklara neden olur. Gürsoy ve ark. FMS'de psikiyatrik yakınmaların fazla görülmesini dik-kate olarak hastalarda COMT enzim polimorfizmi çalışmışlardır. COMT geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-Met genotipi saptamışlardır. FMS'de bu genotipin sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğunu böylece katekolaminlerin yeteri kadar katalize edilemediğini, endorfinlerin 'mü' reseptörleri ile ilişkisinin bozulduğunu, Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığının arttığını bildirmişlerdir. Cordero ve ark. maternal geçişli (m.15804T>C) mtCYB geninin oksidatif ve otoinflamatuar yangı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Beyin yapılarındaki fonksiyonel bozukluklar: Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda beyinde glutamat düzeylerinin arttığı, glutamatın ligand kapılı Na⁺ kanallarına bağlanarak hücre içi Na⁺ akımını arttırdığı bu durumun özellikle alt ekstremiteelerde ağrı eşliğinde azalma, yorgunluk ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilgili olabileceği gösterilmiştir.²⁵ Hastalarda özellikle aspartat, sistin, glutamat, glisin, izölösün, lösin, metyonin, ornitin, fenilalanin, sarkozin, serin, taurin, tirozin ve valin gibi aminoasit düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Vitamin D: Düşük vitamin D düzeyinin kronik ağrı ile ilişkili olduğu, vitamin D replasmanı sonrası yakınmaların azaldığı öne sürülmekle birlikte bu konu hala netlik kazanmamıştır.

Uyku bozuklukları: Stres sisteminin aktive olmasına bağlı olarak hastalarda total uyku ve REM süresinin kıaldığı görülmüştür. Uykuya geçiş sırasında alfa dalgalarının ortaya çıktığı, bu durumun ağrı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Nörohormonal faktörler: FMS'de hipotalamo-pitüiter-adrenal yolak etkilenir. Bu nedenle hastaların kortikotropin releasing hormon (CRH) stimülasyon testine kortizol yanıtının düştüğü belirlenmiştir. Gece insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyi düştüğü saptanmıştır. TRH'ya yanıt olarak TSH salınımının azaldığı ortaya konmuştur. Obez hastalarda hassas nokta sayısının daha fazla olması yüksek serum C-reaktive protein, apolipoprotein B ve trigliserid ile ilişkilendirilmiştir.

Diğer nedenler: Çevresel faktörler (enfeksiyonlar -EBV, Lyme hastalığı, Q ateşi, viral hepatit), travma hastalık için tetikleyici olabilir ve diğer kronik hastalıklarla (osteoartrit, romatoid artrit, lupus vb) beraber görülebilir. Konnektif doku hastalığı olan olguların yaklaşık %10-30'u FMS kriterlerini karşılar. FMS'lu hastaların kas yapılarında bozulmaların meydana geldiği hassas bölgelerde kırmızı fibrillerde yırtılmalar, ADP, ATP ve fosfokreatin düzeylerinde azalma AMP ve kreatin düzeylerinde artma olduğu rapor edilmiştir.

Fibromiyalji Sendromu ve Nöropatik Ağrı

FMS'nin nöropatik ağrı olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği her zaman bir soru işareti olmuştur. Güncel nöropatik ağrı tanımında "somatosensoryel sistemde bir lezyon" ifadesinin yer alması bu konuyu daha da tartışılmalı hale getirmiştir. Hastalarda hiperaljezi ve allodininin görülmesi, yapılan çalışmalarda inen ve çıkan ağrı yollarının

disfonksiyonu ve ağrının işlenmesinden sorumlu nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler FMS'nin nöropatik ağrı spektrumu içinde yer alması gerektiğini göstermiştir. Fonksiyonel MRG çalışmalarında hastaların normal nosiseptif uyarıya kontrol grubundaki sağlıklı gönüllere gibi normal yanıtlar verdiği, buna karşın ağrılı nosiseptif uyarı sırasında beyin ağrı alanlarındaki aktivitenin kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. MR spektroskopisi ile glutamat ve glutamin aktivitesinde amigdala da içeren bölgelerde anormal sinyaller olduğu belirlenmiştir. Serebral MRG'de toplam gri madde dansitesi ve volümünün kontrol grubuna göre azaldığı ve bu durumun yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Ayrıca korneal stromal sinir ve subbazal sinir pleksuslarının sağlıklı kontrol grubundan daha ince olması da FMS'nin nöropatik ağrı kavramı içinde yer alması gerektiğini desteklemektedir.

Klinik Bulgular

FMS'de ana bulgu yaygın ve kronik ağrıdır. Hastalar ılımlıdan, çok şiddetliye kadar değişen ağrıyı kemirme, ezilme, yanma şeklinde tanımlar ve lokalize etmede güçlük çekerler. Ağrı, aksiyel bölgede belirgin olmakla birlikte ekstremiteelerde de görülür. Sabahları daha fazladır ve 15 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu eşlik edebilir. Atipik olarak uzun sürelidir (>3 ay). Yumuşak dokularda ve eklem bölgelerinde şişlik artiri düşündürse de kızarıklık ve ısı artışının olmaması ayırt edilmesini sağlar. Hastaların çoğunda uyku hijyeni bozulmuştur. Yorgunluk sabahın erken saatlerinde başlar ve gün boyu artarak devam eder. Ağrıya parestezi ve disestezi eşlik edebilir, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik yakınmalar, fibro-fog deni-

len konsantrasyon ve hafıza problemleri görülebilir. Hastaların banyo yapma, merdiven çıkma vb. gibi günlük yaşam aktiviteleri bozulmuştur.

FMS; santral sensitizasyon sendromları denilen gerilim tipi baş ağrısı, migren, huzursuz bacak sendromu, interstisyel sistit, temporomandibüler eklem hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, irritable barsak sendromu, kadın üretral sendromu ve primer dismenore gibi bir grup hastalıkla beraber görülebilir. Ayrıca alerjik rinit, kuru göz-ağız, dermatolojik bulgular, otonomik ve kardiyak problemler hastalığa eşlik edebilir.

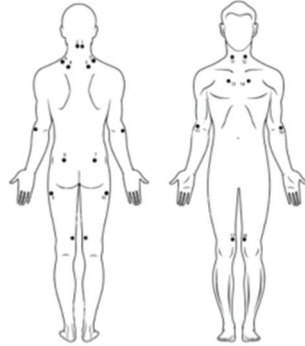
Tanı

Tanı klinik bulgulara dayanır ve benzer semptomlara sahip olası diğer hastalıkları dışlayarak konulur. Halen günlük pratikte tanıyı destekler laboratuvar ve/veya radyolojik inceleme yöntemleri yoktur. İlk tanı kriterleri ACR (1990) tarafından ortaya konulmuştur (Tablo 1).

Bu kriterlerin sensitivitesi %88,4 ve spesifitesi %81,1'dir. Hastaların yaklaşık %25'inden fazlasının bu kriterleri karşılamadığı belirlenmiştir. Ayrıca kognitif etkilenme, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi semptomlar ihmal edilmiştir. Hassas nokta muayenesi standardize edilmemiştir.³⁹ Bu nedenle kriterler 2010 yılında gözden geçirilmiştir (Tablo 2).

Bennett ve ark. 2013 yılında alternatif kriterleri geliştirmişlerdir (Tablo 3). Bu kriterlerde 28 ağrılı bölge içeren "ağrı yerleşim skoru (AYS)" ve 10 madeli "semptom etkilenme sorgulaması (SES)" yer almaktadır. En az 3 aydır devam eden ağrı, AYS ≥ 17 ve SES ≥ 21 ise tanı konulabilmektedir. Fakat değerlendirmede semptomları açıklayacak başka hastalıklar ekarte edilmemiştir.

Son olarak ACR tarafından 2016 tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu kriterlere göre yaygın ağrı indeksi (YAI)'nde 19 bölge değerlendirilirken semptom şiddet skalası A ve B olarak ayrılmıştır.



Şekil 1: ACR kriterlerine göre 18 hassas noktanın lokalizasyonları

Tablo 1. 1990 ACR Fibromiyalji Kriterleri

En az 3 ay süren yaygın ağrı varlığı
18 noktanın en az 11'inde hassasiyet" (Şekil 1)
Semptomları açıklayacak başka bir neden olmaması

": Vücudun sağ veya sol, gövdenin alt veya üst tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı

"": (Bilateral) oksiput, alt servikal, trapez kası, supraspinatus kası, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter, diz (bu noktalara 4 kg.lık kuvvet uygulamak gerekir)

Ayrııcı Tanı

Sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, ankilozan spondilit, polimiyaljiya romatika, Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar, HIV/AIDS, Lyme hastalığı, hepatit C bazı kanser türleri, omurganın dejeneratif hastalıkları, myastenia gravis, multiple skleroz yanı sıra miyozit, hipotiroidi FMS'yi taklit edebilir. Miyofasial ağrı sendromu ve kronik yorgunluk sendromu FMS ile sık karışmakla beraber birlikte de görülebilir. Miyofasial ağrı sendromunda tetik noktaların ve ağrının lokalize olması, kronik yorgunluk sendromunda yorgunluğun majör semptom olması tanıya yardımcıdır.⁴²

Fibromiyalji Hali

Son yıllarda kronik ağrı sendromu olan hastalarda, santral sensitizasyona bağlı "fibromiyalji hali" olduğu kabul edilmektedir. Bu durum osteoartrit, kronik bel ağrısı, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıklarda görülmektedir. 2010 ACR FMS kriterleri yaygın ağrı indeksi (0-19 puan) ve semptom şiddet skoru (0-12) puan olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır. Toplam skor 31'dir. Bu skora "polisemptomatik distres skoru" denilmektedir. Bu iki bölümün toplamının 12'den düşük ise fibromiyalji hali, yüksek ise fibromiyalji olarak kabul edilir.

Tedavi

Hastalığı daha iyi anlamamıza karşın fizyopatolojik temelleri tam bilinmediği için kesin tedavisi yoktur. Tedavide esas amaç ağrının kontrolü, uykunun düzenlenmesi, yorgunluk ve depresyonun düzeltilmesidir. Konu ile ilgili güncellenen

kılavuzlar ışığında bilişsel davranışçı terapi, egzersizler, hidroterapi-balneoterapi ve akupunktur gibi farmakolojik olmayan tedaviler gündeme gelmiş olsa da farmakoloji tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Tedavi genelde kişiye özeldir, 6 haftadan 6 aya kadar sürebilir.

Hasta eğitimi; tedavinin ilk basamağıdır. Hasta ve hasta yakınlarına hastalığının gerçek olduğu, hayatı tehdit etmediği, şekil bozukluğu yapmadığı anlatılmalıdır. Hastanın özgüveni artırılarak, semptomlar kötüleştiğinde mücadele edebilmesi sağlanmalıdır. Semptomları azaltan ve artıran faktörler detaylı olarak anlatılmalıdır. Hasta eğitimi tek başına yeterli değildir, ancak diğer yöntemleri ile birlikte tedavide önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir.

Bilişsel davranışsal terapi: 20. yüzyılın ortalarında geliştirilmiş bir psikoterapi yöntemidir. Bilişsel terapi, duygu ve davranışta değişikliğe neden olan uyumsuz düşünceleri modifiye etmeyi amaçlar. Her şeyin daha kötüye gideceği gibi olumsuz düşüncelerin yerini daha uygun ve olumlu düşüncelerin almasını sağlar. Bu tedavinin ağrı, günlük yaşam aktivitesi ve duygu-durum fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir.

Egzersiz: Günümüzde yaygın olarak kullanılan bu yöntem kişiye özgü planlanmalıdır. Egzersizin temel amacı stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın korunması ve artırılması, uygun postürün sağlanmasıdır. Genel olarak aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri önerilir. Aerobik egzersizlerin yaşam kalitesini arttırdığı ve ağrıyı azalttığı görülmüştür. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersizler için bisiklet sürme, dans etme ya da tüm vücut egzersizleri

önerilmiştir. Bu sayede aerobik kapasite, ağrı ve iyilik halinde düzelmeler olduğu görülmüştür. Yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz yapamayan hastaların yürüme gibi hafif-orta yoğunluklu aerobik egzersizler yapması önerilmektedir. Düşük-orta yoğunlukta yapılan yürüyüşlerin özellikle hassas nokta sayısı, fiziksel kondisyon, öz yeterlilikte ve yaşam kalitesinde artma, genel iyilik halinde düzelmeye sağladığı saptanmıştır. Güçlendirme egzersizleri de kas gücünü artırarak semptomlarda iyileşme sağlayabilir. Germe egzersizleri ile yapılan çalışmalar da metodolojik yetersizlik olduğu bildirilmekle beraber özellikle aerobik egzersizlerle beraber yapıldığında iyilik halinde düzelmeye bildirilmiştir. Bununla birlikte aerobik egzersizlerin tedavide etkin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Fizik Tedavi Yöntemleri: Diğer tedavilerle birlikte uygulanabilen bu seçenekte tüm fizik tedavi modaliteleri kullanılabilir. Sonuçlar çelişkili olmakla birlikte transkutaneal elektriksel nörostimülasyon (TENS) daha çok lokalize ağrılarda kullanılır. Pulse elektromanyetik alanların ve tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimülasyon tedavilerinin FMS'li hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir. Laser tedavisini uygulanmasıyla ilgili sonuçlar çelişkilidir. Aktif hassas noktalar santral sensitizasyonu tetikleyebileceği için bu noktalara yapılan enjeksiyonlar (kuru iğneleme, lokal anestezi, steroid, botulinum toksin enjeksiyonları) faydalı olabilir.

Balneoterapi: Özellikle sülfat-bikarbonat tedavilerinin ve bunların içerdiği iyodun ve bromür tuzları majör semptomlarda etkilidir.

Farmakolojik Tedavi: FMS'li hastalarda ilaç seçimi, hastanın promorbid kişilik özellikleri eşlikçi tıbbi problemler, mevcut muayene bulguları, ilacın yan etki profili ve tedaviye verilen cevaba göre yapılır. Hastalıkta etkinliği gösterilen ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TCA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve bazı antiepileptiklerdir (Tablo 5). FDA tarafından FMS için onaylanmış 3 ilaç duloksetin, pregabalin ve milnosiprandır. Günlük pratikte duloksetin ve milnasipran, amitriptilin gibi antidepresanlar sık olarak kullanılır.

Amitriptilin, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olup FMS'de çok sık reçete edilen bir ilaç olmasına karşın bu endikasyonda FDA onayı bulunmamaktadır. Yorgunluk üzerine hafif, ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerine orta düzeyde etkilidir, kullanım dozu 10-50 mg/gün'dür. Alfa adrenerjik ve muskarinik reseptörleri bloke eder. Ağız kuruluğu, kabızlık, halsizlik, sersemlik, kilo artışı ve konsantrasyon güçlüğüne neden olur. Avrupa klavuzu 10 mg/gün amitriptilinin etkin olduğunu öne sürmüştür (Tablo 5).

Duloksetin (DLX), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve 2008 yılında FDA tarafından FMS'de kullanım için onay almıştır. Duloksetin, serotonin üzerinde noradrenaline göre 5 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir. FMS'li hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında 5-HT ve prekürsörünün (triptofan) konsantrasyonunun azaldığı bulunmuştur. Serotonin, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklara neden olur, ağrı eşiği ve evre III (N3) uykusunda rol oynadığı bilinmektedir. Alman klavuzu, fibromi-

Tablo 5: Fibromiyalji tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç adı	Kullanım nedeni	Yan etkileri	Kontrendikasyonları	Kullanım dozu
<i>Amitriptilin</i>	Ağrı, uyku bozukluğu	intihar, hiponatremi, QT uzaması, kan diskrazileri, ağız kuruluğu, somnolans, GİS yakınmaları ve kilo artışı	Ciddi karaciğer yetmezliği, mani, konjestif kalp yetmezliği, hipersensitivite, MAO inh ile kullanımı, miyokard infarktının akut dönemi	10-50 mg
<i>Duloksetin</i>	Ağrı, uyku bozukluğu	bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, cinsel disfonksiyon, hiponatremi,	Ağır böbrek yetmezliği, MAO inh, fluvoksamin, ciprofloksasin ile kullanımı	60mg
<i>Pregabalın</i>	Ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk	baş dönmesi, somnolans, kilo artışı, periferik ödem	Hipersensitivite	300-450 mg
<i>Tramadol</i>	Ağrı	kötüye kullanım, konvülsif durumlar	Hipersensitivite, ciddi karaciğer-böbrek yetmezliği	150 mg'a kadar
<i>Milnasipran</i>	Yorgunluk	Duloksetine benzer	Hipersensitivite, MAO inh ile beraber kullanımı, karaciğer -böbrek yetmezliği, hipertansiyon	100-200 mg
<i>SSRI</i>	Depresyon ve anksiyete bozukluğu	intihar, raş, alerjik reaksiyon, nöbet, mani, uzamış QT	Metoprolol ve MAO inh ile kullanımı, aktif maddeye hipersensitivite	20-40 mg fluoksetin 20-40 mg paroksetin

yaljiye depresif duygu durum ve yaygın anksiyete bozukluğu eşlik eden hastalarda DLX'i (60 mg/gün) önermektedir. Bu öneri Kanada ve Avrupa klavuzlarında yer almaktadır. DLX dozu ve tedavi süresi hastanın tedaviye verdiği cevap,

ilacın yan etki profili dikkate alınarak belirlenir. Bununla birlikte, DLX'in 20-30 mg/gün dozda etkili olduğu gösterilmemiştir ve 60 mg/gün ile 120 mg/gün arasında bir fark bulunmamıştır. Son evre renal hastalığı olan veya ağır böb-

rek yetmezliği olanlarda verilmemelidir. Bulantı, ağız kuruluğu, sersemlik, serotoninerjik semptomlar görülebilir.

Milnasipran, 2009 yılında FMS için FDA onayı almış bir selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Noradrenalin üzerine serotonininden 3 kat fazla etkiye sahiptir. Avrupa klavuzu tarafından önerilmektedir. Ancak DLX'in ağrı ve uyku problemlerini azaltmada MLN'den daha üstün olduğu bulunmuştur. Alman klavuzları milnasipran kullanılmasını önermemektedir. Bu görüş, hastalar tarafından tolere edilemediği ve yan etkisinin fazla olduğunu gösteren çalışmalara dayanmaktadır. İlaç 12,5 mg/gün dozda başlanır, doz giderek artırılır ve sabah akşam 2 bölünmüş dozda 100 mg/gün kullanılır. Bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, hiperhidrosis, manik ruh hali, ağız kuruluğu gibi yan etkilere sahiptir. FMS yönetiminde venlafaksin gibi diğer ajanların kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur.

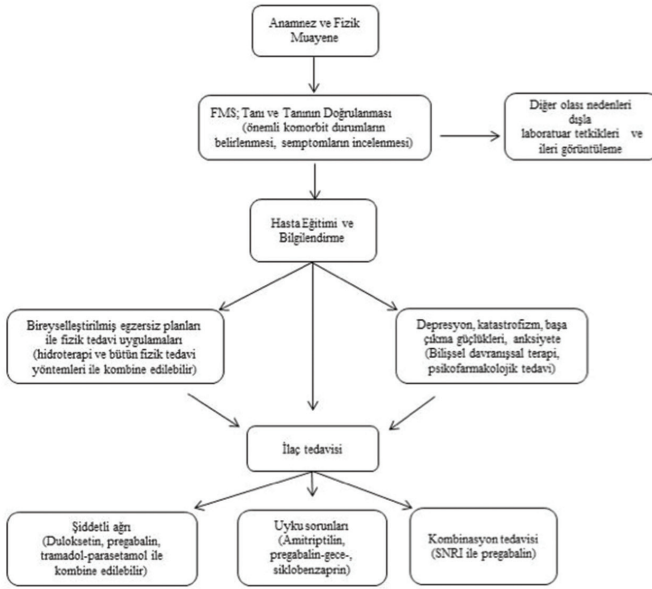
Gabapentinoidler, diğer bir tedavi seçeneğidir. Pregabalin; GABA_A ve B reseptörleri üzerine inaktif, voltaj kapılı Ca⁺⁺ kanal modülatörüdür. 2007 yılında FMS tedavisi için FDA onayı almıştır. Pregabalinin FMS'de kullanılan etkin dozu 150 – 600 mg/gündür. Genelde önerilen doz 450 mg/gündür. Ağrı skoru, yorgunluk, uyku kalitesi ve genel iyilik halinde anlamlı düzelme sağladığı belirlenmiştir. FMS'li 529 hasta üzerinde sekiz hafta devam eden çift kör, randomize çalışmada pregabalinin farklı (300, 450 mg/gün) dozlarında etkinliği araştırılmıştır. Pregabalinin 450 mg/gün dozda ağrıda %50'den fazla azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca uyku

kalitesi, yorgunluk ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi dahil olmak üzere diğer alanlarda da iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. Bir Cochrane derlemesinde, günlük 600 mg doz herhangi bir sonuç ölçütü için 450 mg/gün'den daha iyi sonuç vermediği bildirilmiştir. Sersemlik, uyku hali, görme bulanıklığı, kilo artışı, konsantrasyon bozukluğu gibi yan etkilere sahiptir.

Gabapentin, FMS tedavisi için üzerinde çalışmalar yapılmış diğer bir antiepileptiktir. İlaç 900 – 3600 mg/gün dozda kullanılır. Ağrıda azalma, yaşam kalitesinde artma ve uykunun miktar hem de kalitesinde artış sağladığı belirlenmiştir. Günlük dozu 900-3600mg/gündür. Arnold ve ark. yaptıkları çalışmada 1800mg/gün dozda plaseboya oranla ağrının azaldığını saptamışlardır.

Siklobenzaprin, merkezi etkili bir kas gevşetici olup FMS'de ağrı ve uyku kalitesinde anlamlı düzelmeye neden olduğu ileri sürülmüştür. Şu an ülkemizde preparatı bulunmamaktadır.⁶⁸ *Tramadol*, fibromiyalji tedavisinde sıklıkla kullanılan zayıf mü reseptör agonisti ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Fibromiyalji tanılı 313 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kullanılan tramadol/asetaminofen kombinasyonunun plasebodan daha fazla etkin olduğu ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı düzelme yaptığı bildirilmiştir.

NSAİİ ile yapılan çalışmalarda FMS'de yeterli etki göstermediği bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin etkisiz olduğu öne sürülmüştür. FMS'de hasta yönetimi Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: FMS'da hasta yönetimi

KAYNAKLAR

1. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *The Biomedicines* 2017;5(2). pii: E20. doi: 10.3390/biomedicines5020020.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
3. Lagier R. Nosology versus pathology, two approaches to rheumatic diseases illustrated by Alfred Baring Garrod and Jean-Martin Charcot. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:467-471.
4. Wilke WS. New developments in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):345-5.
5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.
6. Gowers WR. A lecture on lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J* 1904;1:117-121.
7. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977-1978; 28(1):928-31.
8. Hench PK. Nonarticular rheumatism. *Arthritis Rheum* 1976;19(suppl):1081-88.
9. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11(1):151-71.

10. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, Deodhar A, Kaell A, Bonafede P, Chino A, Jones KD. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-73.
11. Wolfé F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29.
12. Häuser W, Fitzcharles MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):53-62.
13. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüs E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75.
14. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
15. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151-6.
16. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):2-15.
17. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kitzel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.
18. Cheng CW, Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag*. 2018;18(5):377-88.
19. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):944-52.
20. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):22-30.
21. Bondy B, Spaeth M, Offenbacher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6(5):433-9.
22. Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2482-8.
23. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):104-7.
24. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Marin-Aguilar F, Rybkina T, Cotán D, Pérez-Pulido A, Alvarez-Suarez JM, Battino M, Sánchez-Alcazar JA, Carrión AM, Culic O, Navarro-Pando JM, Bullón P. Mutation in cytochrome b gene of mitochondrial DNA in a family with fibromyalgia is associated with NLRP3-inflammasome activation. *J Med Genet*. 2016;53(2):113-22.
25. Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2017;33(10):944-54.
26. Ruggiero V, Mura M, Cacace E, Era B, Peri M, Sanna G, Fais A. Free amino acids in fibromyalgia syndrome: relationship with clinical picture. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(2):93-7.
27. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients*. 2016;8(6): pii: E343. doi: 10.3390/nu8060343.
28. Palagini L, Carmassi C, Conversano C, Gesi C, Bazzichi L, Giacomelli C, Dell'Osso L. Transdiagnostic factors across fibromyalgia and mental disorders: sleep disturbances may play a key role. A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):140-4.
29. Crofford LJ, Pillmer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-92.
30. Rus A, Molina F, Gassó M, Camacho MV, Peina-

- do MÁ, del Moral ML. Nitric Oxide, Inflammation, Lipid Profile, and Cortisol in Normal- and Overweight Women With Fibromyalgia. *Biol Res Nurs*. 2016;18(2):138-46.
31. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):291-302.
 32. Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:38-40.
 33. Lee MC, Tracey I. Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):64-72.
 34. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*. 2007;27(15):4004-7.
 35. Ramirez M, Martinez-Martinez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapia J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):214-9.
 36. Helman DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult*. 2006;1:2110-19.
 37. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, Simon LS, Strand CV, Bramson C, Martin S, Wright TM, Littman B, Wernicke JF, Gendreau RM, Crofford LJ. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2270-7.
 38. Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Giggia A, Fusaro E, Geminiani GC, Torta R, Castelli L. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):143-50.
 39. Jones J, Rutledge DN, Dupree Jones K, Matallana L, Rooks DS. Self-assessed physical function levels of women with fibromyalgia. *Women's Health Issues*. 2008;18(5):406-12.
 40. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheum Assoc*. 2000;8(1):27-33
 41. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:6-21.
 42. İnanıcı F. Fibromiyalji sendromu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Kitabevi LTD, Şti., 2011;2365-77.
 43. Wolfe F, Michaud K, Busch RE, Katz RS, Rasker JJ, Shahouri SH, Shaver TS, Wang S, Walitt BT, Häuser W. Polysymptomatic distress in patients with rheumatoid arthritis: understanding disproportionate response and its spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1465-71.
 44. Sindel D, Saral İ, Esmacilzadeh S. Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2012;58:136-42
 45. Saral İ, Sindel D, Esmacilzadeh S, Sertel-Berk HO, Oral A. The effects of long- and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1379-89.
 46. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-8.
 47. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(1):5-10.
 48. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, Goldenberg DL, Iversen MD, Katz JN. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2192-200.
 49. Edwards RR, Bingham CO 3rd, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2006 15;55(2):325-32
 50. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(1):17-31.
 51. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Göcs SM, Boden C, Foulds HJ. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD012700.
 52. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician*. 2011;14(2):E217-45

53. Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmén M, Ek Dahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2473-81.
54. Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1041-8.
55. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natour J. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1060-9.
56. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte AL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(2):167-73.
57. van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, van Der Kemp D, Houben H, van der Linden S. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol.* 2002;29(3):582-7.
58. Salazar AP, Stein C, Marchese RR, Plentz RD, Pagnussat AS. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(2):15-25.
59. Staud R. Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):23-7.
60. Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):29-35
61. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206-19.
62. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):955-62.
63. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41.
64. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther.* 2001; 92(2-3):179-212.
65. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(1):CD007115.
66. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136(3):432-44.
67. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U, Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pregabalin 1008-105 Study Group. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4):1264-73.
68. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076.
69. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312(2):182-3.
70. Toffery JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprime: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):9-13.
71. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):519-27.
72. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):335-45.

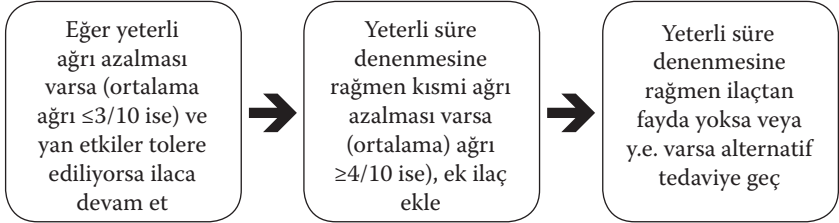


NÖROPATİK AĞRIDA TEDAVİ ALGORİTMALARI

Pınar Kahraman KOYTAK, Kayıhan ULUÇ

Nöropatik ağrıda basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmelidir. Buna göre ilk basamakta nöropatik ağrı tanınmalı, buna neden olan hastalık veya lezyon araştırılmalı, eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınarak ilaç başlanmalı ve ilaç/hastalık konusunda hasta bilgilendirilerek, beklentiler gerçekçi tutulma-

lıdır. İkinci basamakta mümkünse alta yatan hastalığın tedavisi ve hastalık durumuna göre tedavinin belirlenmesi yer almaktadır. Son basamakta ilaç başlandıktan sonra hastanın ağrısının ve yaşam kalitesinin yeniden değerlendirilmesi yapılmalı, aşağıdaki gibi bir algoritma izlenmelidir.



Nöropatik ağrılı bir hastanın tedavisine karar verirken, bu konuda hazırlanmış tedavi rehberlerine başvurulur. Bu rehberler çok sayıda klinik çalışmanın gözden geçirilmesi ve meta analizi sonucunda oluşturulur. Ancak, genel kabul 'hastalık yoktur hasta vardır' görüşüdür. Yani tedavinin kişiselleştirilmesidir. Tedavi rehberleri ışığında hastanın mevcut belirti ve bulguları, kontraendikasyonlar ve komorbiditeler, ilaca ulaşım kolaylığı, maliyet hesaba katılarak uygun ilaç seçilir. Başlanan ilacın etkinliği ve yan etkiler takip edilerek doz titrasyonu yapılır. Hasta başlanan

ilacı uygun doz ve sürede almalıdır. Bu süre en az 2-4 hafta arasındadır. Ayrıca, ilaç seçiminde mutlaka ilaç-ilaç etkileşimleri düşünülmelidir. Örneğin bir trisiklik antidepresanın (TCA) yanına selektif serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) veya zayıf etkili bir opioid olan tramadolün eklenmesi serotonin sendromu yaratma riski dolayısıyla uygun değildir.

Tedavi rehberlerinde I. basamak tedavide önerilen ilaçlar TCA, SNRI ve gabapentinoidlerdir (gabapentin ve pregabalin). İkinci basamakta genellikle topikal ajanlar (lidokain ve %8'lik kapsa-

isin bant), tramadol önerilirken, opioid analjezikler ve botulinum toksin A enjeksiyonu 3. basamakta yer almaktadır. Kabul gören son tedavi rehberi, Uluslararası Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu (NeuPSIG) tarafından 2015 yılında yayınlanmış olup, ilgili tablo aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1: Erişkinlerde nöropatik ağrı algoritması³

İlaç Sınıfı	
Trisiklik antidepresan	1. Basamak
Kalsiyum kanal α_2 - δ ligand (gabapentin and pregabalin)	1. Basamak
Gabapentin uzun salımlı formu	1. Basamak
SNRI (duloksetin ve venlafaksin)	1. Basamak
Topikal lidokain	Lokalize periferik NA 2. Basamak
Kapsaisin %8 patch	Periferik NA 2. Basamak
Tramadol	2. Basamak
Opioid analjezik	3. Basamak
Botulinum toksin A	3. Basamak

Birinci basamak ilaçlara başlarken dikkat edilmesi gereken öğeler şunlardır;

A. TCA: En önemli avantajları etkinliklerine dair deneyimin fazla olması ve ucuz olmalarıdır. Dezavantajları çalışmalarının az sayıda ve küçük ölçekli olması ve antikolinergik yan etkileridir. Özellikle 50 yaş üstü bi-

reylerde dikkatli kullanılmalıdır. Amitriptilinin başlangıç dozu 10-25 mg'dır. Doz artışı her 3-7 günde bir yapılmalıdır. Maksimum doz 100-150 mg/gündür. Etkisi ortalama 1 hafta içinde başlar. Etkinliğini değerlendirmek için en az 2 hafta hastanın tolere ettiği maksimum dozda kullanılması gerekir.

B. SNRI:

- a. Duloksetin: Ağrılı diyabetik polinöropati için etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir ajandır. Kemoterapi ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde büyük çaplı, faz III çalışma verisi ile etkinliği gösterilen tek farmakolojik ajandır. Venlafaksine kıyasla noradrenerjik etkisi daha fazladır. Karaciğer yetmezliğinde verilmesi önerilmez. Günde tek doz 30 mg olarak başlanması, 1 hafta içinde 60 mg'a çıkılması önerilir. Nöropatik ağrı tedavisinde gösterilmiş etkin dozu 60-120 mg'dır. Doz arttıkça yan etki görülme ihtimali artmaktadır. En önemli yan etkileri baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu ve hipertansiyondur. Tedavi gerektirecek kadar belirgin tansiyon artışı yapma riski çok düşüktür. Seksüel disfonksiyon yapabilir, hastaların %10-16'sında uyku problemlerine sebep olur. İlaç etkisini ortalama 1 hafta içinde gösterir. Etkinliği değerlendirmek için en az 4 hafta beklenmesi gerekir.
- b. Venlafaksin: Benzer kullanım alanına sahip olmakla birlikte, daha nadir kullanılmaktadır. Duloksetine göre serotonin üzerindeki etkisi daha belirgindir. Yan etkileri duloksetine benzemektedir. Başlangıç dozu 1x37.5 veya 1x75 mg'dır. Her hafta

olmak üzere dozun 75 mg artırılması önerilir. Nöropatik ağrıda etkinliği 150 mg ve üzerindeki dozlarda gösterilmiştir. Maksimum doz 225 mg'dır. İlaç etkisini ortalama 1 hafta içinde gösterir. Etkinliği değerlendirmek için en az 4 hafta beklenmesi gerekir.

C. Gabapentinoidler:

- a. Gabapentin: Uzun yıllardır nöropatik ağrı tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Başlangıç dozu 3x300 mg'dır. Yaşlı bireylerde 1x300 mg şeklinde başlanması daha uygundur. Dozu her 1-7 gün içinde artırılır. Ağrı tedavisinde etkin olduğu minimum doz 1800 mg civarındır. Maksimum doz 4800 mg'dır. Titrasyon 4-8 hafta boyunca devam edebilir, etkinliğini değerlendirmek için en az 2 hafta hastanın tolere ettiği maksimum dozda kullanılması gerekir. Non-lineer farmakokinetiği nedeniyle doz arttıkça biyoyararlanımı azalmaktadır. Anksiyolitik etkisi yoktur.
- b. Pregabalin: Gabapentinle aynı reseptörlere bağlanmakla birlikte daha potent bir ilaçtır. Farmakokinetiği lineerdir. Daha hızlı titre edilir, ağrı üzerine etkisi gabapentine göre daha hızlı başlar. Anksiyolitik etkisi vardır. Yan etki profili gabapentine

benzerdir. Günde 75 mg gece dozu şeklinde başlanır, 3-7 günde bir dozu artırılır. Nöropatik ağrı tedavisinde etkin olduğu minimum dozun 300 mg olduğu, 600 mg'a kadar çıkılabileceği bildirilmiştir.

İkinci basamakta kullanılan ajanların kullanım şekli Tablo 2'de özetlenmiştir.

Topikal lidokainin %5'lik bandı ağrılı bölgeye 1-3 bant şeklinde uygulanır. Etkisi yaklaşık 12 saat sürer. Güvenli profili olması, iyi tolere edilmesi nedeniyle özellikle yaşlı bireylerde tercih edilir. Bu ajan şu anda Türkiye'de bulunmamaktadır.

%8'lik kapsaisin bandın ilgili bölgeye uygulanması ile ortalama etkisi 3 ay sürmektedir. Uygulaması uzmanlık gerektirmektedir. Analjezik etkisi başlayana kadar yanıcı bir etkiye neden olduğu akılda tutulmalıdır. Bu ajan da şu aşamada Türkiye'de bulunmamaktadır.

Nöropatik ağrı tedavisinde 3. basamakta kullanılan ilaçlar ile ilgili bilgiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mayo Clin Proc. 2010;85(3 Suppl):S3-14. doi: 10.4065/mcp.2009.0649
2. Mayo Clin Proc 2006;81(Suppl 4):S12-25
3. Lancet Neurol 2015;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0

Tablo 2

İkinci basamak ilaçların kullanım şekli

İlaç	Etki mekanizması	Yan etki	Dikkat edilmesi gereken etki	Diğer yararlı etkiler	Başlangıç Dozu	Titrasyon
Topikal lidokain %5	Sodyum kanal blokörü	Lokal eritem, kaşıntı	Yok	Sistemik yan etki yok Yaşlı bireyler	Ağrılı bölgeye 1-3 bant/3 bant 12 saat	Yok
%8 kapsaisin bant	TRPV1 agonisti	Ağrı, eritem, kaşıntı Nadiren HT	Uzun dönem etkisi?	Sistemik yan etki yok	Ağrılı bölgeye 1-4 bant (30-60 dak.) 3 ayda bir tekrar	Yok
Tramadol	Mu reseptör agonist Zayıf SNRI	Bulantı-kusma, konstipasyon, sersemlik	Madde bağımlılığı, intihar riski, yaşlı hastalar	Hızlı analjezik, inflamatuvar ağrıda etkili	50-100 mg/g Maksimum 400 mg	3-7 günde 1 50-100 mg artır

Tablo 3

Üçüncü basamak ilaçların kullanım şekli

İlaç	Etki mekanizması	Yan etki	Dikkat edilmesi gereken etki	Diğer yararlı etkiler	Başlangıç Dozu	Titrasyon
Morfin oksikodon*	Mu reseptör agonisti K-reseptör agonisti*	Bulantı-kusma, konstipasyon, sersemlik	Madde bağımlılığı, İltihap, intihar riski, tolerans	Hızlı analjezik etki İnflamatuvar ağrı üzerine etkisi düşük	10-15 mg/4 saatte bir Maks. 300 mg	1-2 hafta sonra, uzun dönem etkili opioide geç
Botulinum toksin A	Asetilkinin salınım inh. Nöromusküler kavşak blokörü Nörojenik inflamasyon	Uygulama bölgesinde ağrı	Ağrılı bölgede enfeksiyon	Sistemik yan etkisi yok	Ağrılı alana 50-300 Ü s.c. 3 ayda bir tekrarlanabilir	Yok



GAPAPENTİNOİDLER ve BAĞIMLILIK

Refik KUNT, İhsan Şükrü ŞENGÜN

DSM 4'e göre bir maddenin amacı dışında kullanımı "kötüye kullanım (abuse)" olarak adlandırılır. Buna göre yasa dışı bir maddenin kullanımı ya da yasal bir maddenin amacı dışında kullanımı "abuse"dur. Bir kez yapılan kötüye kullanım kişiyi bağımlı yapmaz. Ancak bağımlılık madde kötüye kullanımı ile başlar. Madde bağımlılığında ise kişinin o madde üzerindeki kontrolü kaybolur ve daha sık kullanmaya başlar. Bunun sonucu olarak tolerans gelişir ve kişi maddenin aynı etkinliğini sağlamak için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyar. Bağımlı olduğu maddeyi almadığı zaman o maddeyi kullanmaya karşı aşerme (craving) denilen aşırı bir istek duyar. Bu istek daha sonra karşı konulamaz bir hal alır ve aşırı miktarda tüketim (bingeing) başlar. Bu aşamadan sonra kişi bir yoksunluk tablosuna girer ve döngü yeniden başlar.

Bağımlılığın gelişmesinde prefrontal korteks (PFK), nükleus akkumbens (NAC), stria terminalis, ventral tegmental alan (VTA), hippokampus ve amigdala'nın oluşturduğu mezolimbik sistem önemli bir rol oynar.

Prefrontal korteks yoluyla düzenlenen ödül sinyalleri NAC'te glutamat salgılanmasına neden olur ve NAC içindeki glutamat artışı ise madde kullanım

motivasyonunu ve aşermeyi (craving) tetikler. VTA'dan gelen dopamin ise glutamatın etkisini artırır ve sonuçta ikisi birlikte instabil aşermeye yol açar. Önceki deneyimlere bağlı başlatıcı ipuçlarının (örneğin: "yemekten sonra bir fincan kahve ya da bir sigara keyif verir" veya "sıkıntılı bir durumda alınan alkol anksiyeteyi azaltır" gibi...) neden olduğu aşerme BLA tarafından, stressin neden olduğu aşerme ise stria terminalis ve geniş (extended) amigdala yoluyla düzenlenir. Yenilik arama sinyalleri (daha çok ergenlerdeki alkol, sigara ya da diğer maddelere karşı duyulan merak gibi) ise hippokampustan çıkar ve VTA'ya geçer. Burada aktive olan dopaminerjik nöronlar daha sonra hippokampusa sinyal yollar. Yürütücü kontrolden sorumlu olan PFK de hem korku hem de madde arama davranışları aynı mekanizmalar ile ortaya çıkar. Madde bağımlılığı gelişmesinde NAC'e gelen glutamaterjik inputların neden olduğu plastisite önemli bir rol oynar. Ancak madde bağımlılığında ki en önemli süreç amigdaladaki beyin stres sistemleridir. Amigdala temporal lobun hippokampusuna lokalize bir yapı olup korku, endişe, anksiyete ve diğer emosyonlardan sorumludur. Kronik madde kullanımı ile VTA'dan başlayarak en son amigdalada plastik değişiklikler

ortaya çıkar ve klinik sonuç kompulsif şekilde madde arayışıdır.

Amigdala tüm şartlanılmış durumlarda işe karışan önemli bir yapıdır. Nasıl ki nöropatik ağrının inen kontrolü için başlangıç noktası ise anksiyete ve alkol kullanım bozuklukları için de integratif bir merkezdir. Bağımlılık gelişmesinde amigdaladaki beyin stres sistemleri önemli bir rol oynar. Özellikle tam bağımlılığın geliştiği kompulsivite döneminde ekstrapitotalamik stres döngüleri aktif şekilde çalışmaya başlar ve yoğun şekilde CRP ve nor-epinefrin (NE) salgılanır. Aşırı CRF salgılanması mezolimbik yapıların hemen hepsi üzerinde etkili olur. Amigdala da birbirine zıt çalışan iki sistem vardır; CRF ve Nöropeptid-Y (NPY) sistemi. CRF sisteminin hiperaktif olduğu durumlar pro-stressör, anksiyojenik sonuçlar doğurur ve bağımlılıkta aşırı aktivite ve madde alımının artması ile stresin neden olduğu relapsların tetiklenmesine yol açar. NPY sisteminin aktif olması ise CRF sisteminin tümüyle tersine sonuçlar doğurur. Benzer sonuçlar kronik ağrı için de geçerlidir. Özellikle amigdala içinde CRF'nin neden olduğu değişiklikler sinaptik fasiliteasyonda önemli bir rol oynar ve CRP'nin ağrı ve analjezi ile ilişkisi uzun süredir bilinmektedir.

Amigdalada iki farklı CRF reseptörü bulunur: CRF1 ve CRF2. Bu iki reseptörün uyarılması birbiri ile zıt sonuçlara yol açar. Aynen nöropatik ağrıda hiperaljeziye neden olduğu gibi CRF1 reseptör uyarımı nikotin bağımlılığında da madde alımını artırır. Benzer sonuçlar alkol, kokain ve esrar bağımlılığında da gösterilmiştir. CRF1 reseptörlerinin blokajı ise bu semptomları geri çevirir.

Tüm bu bulgular CRF'nin bağımlılıkta anahtar bir rolü olduğunu gösterir.

Benzer bulguların aynısı nöropatik ağrı için de söz konusudur. Özellikle santral amigdala (CeA)'da normalde hücrelerinin yüzeyinde CRF1 reseptörleri bulunur. CRF salgılanması bu reseptörleri uyarak hiperaljezi oluşmasına neden olur. Eğer bu uyarılma uzarsa CRF1 reseptörleri internalize olurlar ve normalde hücre içinde bulunan CRF2 reseptörleri membran yüzeyine çıkarlar. CRF2'lerin aktive olması analjezi ile sonuçlanır. CRF2'lerin uyarılmasından sonra olay hızla geriye döner. CRF2'ler hızla internalize edilir ve CRF1'ler hücre yüzeyine çıkarlar. Ancak nöropatik ağrıya neden olan bir doku hasarı söz konusu ise bu sırada salgılanan mediatörler yüzünden bu CRF1/CRF2 döngüsü yapılamaz ve hep CRF1'ler hücre yüzünde kaldığı için kalıcı hiperaljezi ortaya çıkar. Aynen bağımlılıkta olduğu gibi nöropatik ağrı durumlarında da CRF1 antagonistleri ve CRF2 agonistlerinin hiperaljezi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.

Hem depresan hem de stimülan maddelerin farklı noktalara olan etkilerle limbik sistemde aynı plastik değişikliklere yol açtığına anlaşılması daha sonra bağımlılıkta ortak bir yolak olup olmadığının araştırılmasına neden olmuştur. Bu araştırmaların sonucu olarak bağımlılıkta beyindeki nöronların VGCC'ların a2-d subunitlerinde artış olduğu gösterildi. Bu bulgu alkol, nikotin, kokain ve morfin bağımlılığını içeren farklı çalışmalarda teyit edildi. Bu sonuçlar ise a2-d subunit blokajının bağımlılık tedavisinde işe yarayıp yaramayacağını araştırılmasını gündeme

getirdi. Bugün için a2-d subunit blokeri olan gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) nöropatik ağrı tedavisinde en etkili olduğu bilinen maddelerdir. Gabapentinoidler ile bağımlılık tedavi çalışmaları metamfetamin, alkol, morfin gibi madde bağımlılığı yanı sıra kumar gibi madde dışı bağımlılıkları içerir. Bu çalışmalarda gabapentinoidlerin madde alımı, aşerme ve diğer yoksunluğun spesifik belirtilerini düzeltebildiği, relapsları ve morfine karşı tolerans gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir.

Bağımlılık ile nöropatik ağrı moleküler düzeyde büyük oranda aynı mekanizmalar ve yolları paylaşırlar. Bu nedenle son ortak yol olan VGCC a2-d subunit blokajı ile hem bağımlılık, hem de nöropatik ağrı tedavisinde olumlu sonuçlar alınabilmekte. Yapılan klinik çalışmalar gabapentinoidlerin bağımlılık yapmadığını, tam tersine bağımlılık tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu durum bağımlılar arasında gabapentinoidlerin kullanımının yaygın olduğu gerçeğini de değiştirmez. Literatürde de tanımlanan tüm olgular daha önceden bir madde bağımlılığı öyküsü olan hastalardır ve bugüne dek madde bağımlılığı öyküsü olmayan ve yasal en yüksek dozda bile gabapentinoidleri kullanan hastalarda gabapentinoid bağımlılığı geliştiği hakkında hiçbir bildiri bulunmamaktadır. Sadece daha önce kullanmakta oldukları gabapentini akut olarak kestikten sonra kesilme (withdrawal) sendromu yaşayan 6 olgu bildirilmiş olup bu hastalardaki semptomların SSRI kesilme sendromu ile aynı olduğu ve gabapentinin tekrar başlanıp bir iki hafta içinde azaltılarak kesilmesinden sonra benzer semptom-

ları yaşamadıkları belirtilmiştir. Bağımlılar arasında gabapentinoidlerin yaygın kullanımının madde yoksunluğu semptomlarını düzeltici etkisine bağlı olduğu, kişiyi bağımlı olduğu maddeyi bulana dek rahatlatmasına bağlı olduğu belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Gardner, E.L. Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv. Psychosom. Med.* 2011;30, 22-60.
3. Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016 Dec 3;338:81-92.
4. Elman I, Borsook D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron.* 2016 Jan 6;89(1):11-36.
5. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res.* 2009 Oct 13; 1293:61-75.
6. Rouwette T, Vanclerden P, Roubos EW, Kozicz T, Vissers K. The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *Eur J Pain.* 2012 Jul;16(6):782-92.
7. Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biol Psychiatry.* 2015 May 15;77(10):859-69.
8. Quadros IM, Maccdo GC, Domingues LP, Favoretto CA. An Update on CRF Mechanisms Underlying Alcohol Use Disorders and Dependence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Oct 21;7:134.
9. Zorrilla EP, Logrip ML, Koob GF. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Apr;35(2):234-44.
10. Cippitelli A, Damadzic R, Singley E, Thorsell A, Ciccocioppo R, Eskay RL, Heilig M. Pharmacological blockade of corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) reduces voluntary consumption of high alcohol concentrations in

- non-dependent Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012 Jan;100(3):522-9.
11. Katsura M, Shibasaki M, Hayashida S, Torigoe F, Tsujimura A, Ohkuma S. Increase in expression of alpha1 and alpha2/delta1 subunits of L-type high voltage-gated calcium channels after sustained ethanol exposure in cerebral cortical neurons. *J Pharmacol Sci.* 2006 Oct;102(2):221-30.
 12. Spencer S, Brown RM, Quintero GC, Kupchik YM, Thomas CA, Reissner KJ, Kalivas PW. $\alpha 2\delta$ -1 signaling in nucleus accumbens is necessary for cocaine-induced relapse. *J Neurosci.* 2014 Jun 18;34(25):8605-11.
 13. Furiere FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007 Nov;68(11):1691-700.
 14. Clemens KJ, Vendruscolo LF. Anxious to drink: gabapentin normalizes GABAergic transmission in the central amygdala and reduces symptoms of ethanol dependence. *J Neurosci.* 2008 Sep 10;28(37):9087-9.
 15. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Brià P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Adv Ther.* 2008 Jun;25(6):608-18.
 16. Bonnet U, Scherbaum N. Comment: Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2016 Aug;50(8):691.



NÖROPATİK AĞRIDA İRRASYONEL TEDAVİLER

Burcu Gökçe ÇOKAL, Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

Somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıya nöropatik ağrı denir. Nöropatik ağrı dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen bir durum olup, gelişmiş ülkelerde nöropatik ağrı prevalansının %2 ile %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlı popülasyonda ve diyabet ve kanser gibi nöropatik ağrı ile ilişkili hastalıklarda artan artışlar nedeniyle, prevalansın gelecekte daha da artması beklenmektedir. Nöropatik ağrı zamanında ve doğru tedavi edilmediğinde hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir durumdur. Nöropatik ağrılı hastaların birçoğu yeterli ve doğru tedavi edilememektedir. Nöropatik ağrı tedavisinin etkin bir biçimde yapılabilmesi için öncelikli olarak tanının doğru olarak konulması gerekir. Bunun için hastadan ayrıntılı bir öykü alınmalı, muayenesi yapılmalı, laboratuvar testleri, gereklilik halinde nörogörüntüleme, elektromiyografi çalışması yapılmalı, altta yatan hastalık belirlenmeli, eşlik eden diğer hastalıklar saptanmalı, gerekirse ağrının derecelendirilmesinin yapılması için uygun ölçeklerden faydalanılmalıdır. Tanı koyulduktan sonra tedavi seçimi öncesi eşlik eden komorbid durumlar da göz önünde bulundurularak ilaç seçimi ya-

pılmalıdır. Bu şekilde ilaca bağlı ortaya çıkacak yan etkilerin de önüne geçilmesi sağlanmış olur. Altta yatan hastalığın tedavisi, hasta desteği ve danışmanlık, medikal tedavi ve gerektiğinde invaziv tedaviler nöropatik ağrı tedavisi yönetiminde önemli basamaklardır.

Medikal tedavi basamaklı bir şekilde düzenlenmelidir. Öncelikli olarak birinci basamak tedavi ile başlanmalı ve hasta izleme alınmalıdır. Eğer hasta birinci basamak tedaviden fayda görmez ise kombinasyon tedavisi düşünülebilir ve bir başka birinci basamak ilaç tedaviye eklenebilir.

Ancak buna rağmen hastanın ağrısında bir azalma olmaz ve hastanın tedaviden faydalanmadığı düşünülür ise ikinci basamak ilaçlardan birine geçilebilir. Nöropatik ağrı tedavisinde birinci basamak tedavi gabapentinoid sınıfı antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin), trisiklik antidepresanlar, topikal lidokain, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (duloksetin, venlafaksin) ilaçlardır. İkinci basamak tedavi olarak tramadol ve kapsaisin, üçüncü basamak tedavi olarak da güçlü opioidler ve botulinum toksin A önerilmektedir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya medikal tedaviye bağlı yan etki ortaya çıkması durumunda

steroid enjeksiyonu, nöromodülasyon, spinal kord stimülasyonu, radyofrekans ve sempatik sinir sisemi blokajı gibi girişimsel teknikler uygulanabilir. Medikal tedavi ve girişimsel yöntemlerle tedavi edilemeyen vakalarda da cerrahi girişimler gerekebilir.

Nöropatik ağrı tedavi edilebilir bir toplum sağlığı sorunudur. Tedavide hedef hastanın ağrısını gidererek yaşam kalitesini yükseltmektir. Çünkü kronik ağrı hastada anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik etkilenmenin yanı sıra uyku bozukluğu, azalmış iş üretkenliğine de neden olarak istenmeyen maddi ve manevi sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tanı ve tedavi düzenlenmesi için nöroloji uzmanı, farmakoterapiye ek olarak fiziksel rehabilitasyonu sağlamak için fiziksel tıp ve rehabilitasyon ekibi, psikoterapi ve bilişsel ve davranışsal tedavi desteği için psikiyatrist dahil olmak üzere, invaziv prosedürler için cerrah-tan oluşan bir ekip gereklidir.

Nöropatik ağrı tedavisinde, patofizyolojik mekanizmalara etkili ilaçlar seçilmelidir. Aksi halde tedavide etkinlik sağlanamaz. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kas gevşetici ilaçlar, narkotik olmayan analjezikler, vitamin ilaçları ile nöropatik ağrıyı tedavi etmeye çalışmak uygun değildir. Belirtilen bu ilaç gruplarının nöropatik ağrıda herhangi bir faydası gösterilememiştir. Bu nedenle bu tedavi yaklaşımları irrasyonel ilaç kullanımı kapsamında değerlendirilmelidir. İrrasyonel ilaç kullanımının klinik olarak ve ilaç maliyeti nedeni ile ekonomik olarak da getirdiği yük büyüktür. Tan ve ark. tarafından, ülkemizdeki nöropatik ağrı

tedavisinin yıllık maliyetini belirlemek ve irrasyonel ilaç kullanımı ve bununla ilgili komplikasyonlardan kaynaklanan kaynak kaybı miktarını değerlendirmek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada elde edilen verilere göre Türkiye'de nöropatik ağrıda endikasyonu ve etkinliği olan antikonvülzan ve antidepresan ilaçlara ek olarak, NSAİİ'ler, kas gevşeticiler, vitaminler ve narkotik olmayan analjeziklerin de sıklıkla nöropatik ağrı hastalarına reçete edildiği görülmüştür. İrrasyonel ilaç grubu olarak değerlendirilen bu ilaçların kullanımı ve bu ilaçlara bağlı ortaya çıkan komplikasyonların ülkemize yılda 60 milyon Türk lirasından daha fazla bir maliyeti olduğu tespit edilmiştir. İrrasyonel ilaç kullanımı dünya genelinde ekonomik bir maddi kayba neden olmaktadır. McDermott ve ark.'nın altı Avrupa ülkesinde 602 nöropatik ağrı hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, nöropatik ağrı hastalarının yaklaşık %93'ünün tedavi aldığı ve bu tedavilerin %71'inin analjezik ilaç, %51'inin antikonvülzan, %29'unun antidepresan ve %15'inin de sedatif-hipnotik ilaçlardan oluştuğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre hastaların %43'ünün NSAİİ kullandığı, %22.6 hastanın da bitkisel ilaçlar ve vitamin ilaçları kullandığı belirlenmiştir. Berger ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada nöropatik ağrı tanısı olan 55586 hasta üzerinde 2000 yılına ait Amerikan sağlık sigortası veritabanı incelenmiş ve hasta grubu yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Buna göre nöropatik ağrı grubunda toplam ilaç maliyetinin 1167 dolar, kontrol grubunda 461 dolar olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmaya göre nöropatik

ağrı grubu hastalarının yıllık sağlık maliyetleri, kontrol grubundan üç kat fazla bulunmuştur.

İrrasyonel tedavi grubu ilaçların kullanımı durumunda meydana gelen yan etkiler de oldukça fazladır. Bu yan etkiler hem ekonomik yük, hem de hastaya klinik yük getirmektedir. Yapılan değerlendirmelerde irrasyonel tedavilerden biri olan NSAİİ'leri nöropatik ağrı için kullandığını bildiren hastaların oranı % 18-47'dir. NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yaparak inflamasyon ve ağrıda rolü olan prostoglandin sentezini bloke eder. NSAİİ'lerin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri, siklooksijenaz-2'nin (COX-2) inhibisyonuna, olumsuz gastrointestinal etkileri ise siklooksijenaz-1'in (COX-1) inhibisyonuna bağlanır. COX-2 seçici NSAİİ'ler, olumsuz gastrointestinal etkileri azaltmak için geliştirilmiştir, ancak daha sonra miyokard enfarktüsü ve inme riskini artırdıkları anlaşılmıştır. Bazı kas gevşeticiler de sedasyon, ani kardiyak ölüm ve antikolinergik etkilere sahip olabilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda bu ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak ağrı subjektif bir deneyimdir ve nöropatik ağrı tedavisi her hastaya özgü olup, uygun tanı ve tedavi için hasta ve hekim işbirliği önemlidir. Hastanın tanısını doğrulamak, psikososyal komorbiditeleri göz önünde bulundurmak ve doğru şekilde tedavi etmek önemlidir. İrrasyonel ilaç kullanımının hem maddi hem de manevi olarak getirdiği yük büyüktür. İrrasyonel tedavi yaklaşımlarının yol açabileceği olumsuzlukların önüne geçilebilmesi için hastalık konusunda uzman kişilerin eğitimi, hasta ve uzman kişilerin farkın-

dalığının artırılması ve tanı ve tedavi için uygun tanı ölçekleri ve tedavi kılavuzlarının kullanımının yaygınlaştırılması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5.
2. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Foster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Tacner P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-35.
3. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmäder KE, Wells CD. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:15-25.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:3-14.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
6. Ayvaz G, Erbaş T, Ergin S, Ertaş M, Güç MO, Hepgüler S, Kiraz S, Oşar ZS, Öztürk S, Özyalcın S, Palaoglu S, Akıncı A, Tan E, Uyar M, Ünal S, Yalçın S: Nöropatik Ağrı Platformu: Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2009;16:1-47.
7. Zilliox LA. Neuropathic pain. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23:512-532.
8. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett

- GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006;81:12-25.
9. O'Connor AB. Neuropathic Pain quality-of- life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112.
 10. Tan E, Akinci A, Ayvaz G, Erbas T, Ertas M, Guc O, Hepgüler S, Kiraz S, Oşar SZ, Öztürk Ş, Özyalçın N.S, Palaoglu S, Uyar M, Ünal S, Yalçın Ş; SNAPS Multidisciplinary Neuropathic Pain Study Group. Irrational drug use in neuropathic pain treatment: a two year data analysis. *Int J Med Biomed Res.* 2013 2(3): 202-6.
 11. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10:127-35.
 12. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5:143-49.
 13. Vo T, Rice ASC, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: How do we explain continued widespread use? *Pain* 2009;143(3):169-71.
 14. Grosser T, Smyth E. Chapter 34. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC editor(s). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition. New York: McGraw-Hill, 2011.
 15. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, Valac C. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *PT.* 2014 Jun;39(6):427-35.

İNDEKS

- Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati 1, 29
- Allodini 4, 39, 45, 47, 50, 61, 62, 71, 104, 105
- Amiloid 1t, 8, 11, 19, 39, 40, 41
- Amitriptilin 49, 66, 73, 81, 89, 90, 101, 109, 110, 118,
- Antidepresan 21, 30, 49, 54, 58, 62, 72t, 73, 81, 95, 104, 109, 117, 125, 126
- Deri biyopsisi 10, 11, 40
- Dermatom 45, 62
- Diabetes mellitus 8, 11, 13, 16, 84
- Duloksetin 30, 49, 55, 56, 59, 60, 73, 81, 109, 110t, 118, 125
- Elektromiyografi (EMG) 8, 16, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 35, 49, 101, 125
- Familial amiloid polinöropati 1t, 8t, 39, 40
- Gabapentin 49, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 62, 66, 73t, 80t, 81, 83, 84, 89, 90t, 95, 96, 101t, 111, 117, 118t, 119, 123, 125
- Glossofaringeal nevralsi 82
- Hereditör nöropati 1t
- HIV 8t, 1t, 11t, 33, 54, 61, 62, 66, 70t, 108
- Hiperalezi 20, 25, 39, 44, 45, 47t, 62, 93, 104, 105, 122
- Hipestezi 4, 20, 22, 23, 25, 26, 93
- İnce (küçük) lif nöropatisi 1t, 18-22, 39, 104
- İnme 1t, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 88, 127
- Kantitatif duyu testi 10
- Kapsaisin 9, 49, 62, 81, 118t, 120, 125
- Karbamazepin 30, 49, 66, 76, 80, 81, 89, 90t
- Karpal tünel sendromu 20-22, 39, 44
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu 11t, 43-51
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati 11t, 16, 31, 39
- LANSS ağrı anketi 4, 101
- Lepre 11t, 19t, 33t, 63, 66
- Lidokain 49, 62, 81, 95, 97, 117, 118t, 119, 120t, 125
- Lumbosakral pleksopati 26
- Median sinir 14, 17, 20
- Multipl skleroz 1t, 69, 70, 71, 75, 76, 79t, 81, 84
- Oksipital nevralsi 75, 84
- Opioid 30, 32, 49, 55, 59, 66t, 73, 88, 89, 94, 95, 96, 97, 117, 118, 120, 125
- PainDETECT 4t, 5, 6t, 101
- Parestezi 20, 21, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 31, 32t, 61, 62, 66, 103, 105
- Postherpetik nevralsi 1t, 54, 58, 62, 69, 75
- Postoperatif ağrı 93-98
- Pregabalin 21, 30, 32, 49, 49, 56, 60, 62, 66, 73t, 80, 81, 89, 95, 96, 109, 110t, 111, 117, 118t, 119, 123, 125
- Radial sinir 17, 34
- Santral nöropatik ağrı 69, 70
- Tramadol 49, 54, 89, 90t, 95, 96, 109, 110, 111, 117, 118, 120t, 125
- Trigeminal nevralsi 5, 31, 54, 58, 75-81, 83
- Tuzak nöropati 19-27, 100t
- Ulnar sinir 22, 23, 34
- Vaskülit 19, 25, 29, 33-37

harekete geçiren



DYLOXIA 30 ve 60 mg kapsül **KISA ÜRÜN BİLGİSİ: Formülü:** Her 30 ve 60 mg kapsül duloksetine eşdeğer enterik kaplı duloksetin hidroklorür pelletleri içerir. **Ticari Takdim Şekli:** Dyloxia 60mg Kapsül (28 adet blister), Dyloxia 30mg Kapsül (28 adet blister). **Endikasyonlar:** Dyloxia, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, majör depresif bozukluk (MDB), genel anksiyete bozukluğu (GAB), diyabetik periferik nöropatik ağrı (DPNA), fibromiyali (FM), kronik kas iskelet ağrısı (KA), kronik bel ağrısı ve osteoartrite bağlı kronik ağrı olan hastaların tedavisinde endikedir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Oral kullanılır. Dyloxia yemeklerden bağımsız olarak 60mg/gün dozunda (günde bir kez olarak) uygulanır. **Advers Etkiler:** Duloksetin tedavisinde en yaygın (% 1/10) görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, ağrı kuruluğu, somnolans ve baş dönmesidir. **YAN ETKİ DURUMLARINDA DOKTORA BAŞVURULMALIDIR. Başlıca Etkileşimleri, Geçmişlikler:** Hem CYP1A2 hem de CYP2D6 duloksetin metabolizmasından sorumludur. CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında (fluvoksamin, simetidin, kinolon, siprofloksasin ve enoksasin) duloksetin plazma konsantrasyonları artabilir. Yine CYP2D6 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında plazma duloksetin konsantrasyonları artabilir. **Kontrendikasyonları, uyarılar ve ürün kullanılırken dikkat edilmesi gereken durumlar:** duloksetine veya formülündeki diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen ağır duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Selektif olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) kullanan hastalarda, karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hipertansif kriz oluşuması nedeniyle kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda, Dyloxia ile başlangıç tedavisi kontrendikedir. Gebelikte kullanılması at veri bulunmamaktadır. Bebekte duloksetinin güvenliği bilinmediğinden emzirme sırasında Dyloxia kullanımı önerilmemektedir. Kontrol edilemeyen yüksek arteriyel tansiyonu hastalarda hipertansif kriz oluşuması riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda duloksetin kullanımı midriyazis riskini arttırmıştır; bu nedenle kontrol altında olmayan dar açılı glokom vakalarında ve ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 30ml/dk) kullanılmamalıdır. **Doz Aşımı:** İnsanlarda duloksetin doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlı düzeydedir. **Doz Aşımı Tedavisi:** Duloksetinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Akut doz aşımında, herhangi bir ilacın doz aşımında uygulanan genel tedavi yaklaşımı benimsenmelidir. Havayolu açık tutulmalı, yeterli oksijenasyon sağlanmalı ve kardiyak ritim ile vital bulgular izlenmelidir. Kusmaya zorlama önerilmemektedir. İlaç kısa süre önce alınmış olan semptomatik hastalarda, havayolunun açık tutulması için yeterli orien alındıktan sonra gerekiyorsa geniş çaplı bir orogastrik tüpe gastrik lavaj uygulanabilir. **Saklama Koşulları:** 25°C altındaki sıcaklıklarda nenden koruyarak saklanmalıdır. **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 19.09.2014-2014/699 Dyloxia 30 mg 28 kapsül, 19.09.2014-2014/700 Dyloxia 60 mg 28 kapsül. **Fiyat:** Dyloxia 30 mg 28 kapsül 32.07 TL, 60 mg 28 kapsül 32.07 TL (Şubat 2019) - Daha detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz. - Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Caddesi No:4 P.K. 34467 Maslak, Sarıyer-İstanbul T. +90 212 366 84 00 F. +90 212 276 20 20 www.abdiibrahim.com.tr

DYLOXIA2019-01