

Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi

Ayşen Yücel*, Ali Çimen**

SUMMARY

Neuropathic pain: Mechanisms, diagnosis and treatment

Neuropathic pain, resulting from the disturbances of central or peripheral nervous system with mechanisms that we cannot explain yet exactly, is really a troublesome situation both for the patient and the physician. Our knowledge about this difficult to diagnose and treat pain condition has improved a lot with the aid of recent experimental and clinical studies. This review summarizes the underlying mechanisms, common conditions, diagnosis and treatment of neuropathic pain.

Key words: Neuropathic pain, pathophysiology, diagnosis, treatment

ÖZET

Patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte santral ya da periferik sinir sisteminin hasarlanması sonucunda ortaya çıkan nöropatik ağrı, hem hasta, hem de hekim için sıkıntılı bir hastalıktır. Tanısı zor ve tedavisi bazı durumlarda yüz güldürücü olmayan bu ağrı konusundaki bilgilerimiz özellikle son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla artmıştır. Bu derlemede nöropatik ağrı gelişiminde rol oynayan mekanizmalar, sık görülen nöropatik ağrı durumları, tanı ve tedavi konusundaki bilgiler gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, patofizyoloji, tanı, tedavi

(*) Anadolu Sağlık Merkezi, Prof. Dr.

(**) Elazığ Asker Hatanesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Servisi, Uzm. Tbp. Tğm.

Başvuru adresi:

Prof. Dr. Ayşen Yücel, Anadolu Sağlık Merkezi, Anadolu Cad., No: 1, Gebze, 41400 Kocaeli
Tel: (0262) 678 50 00, Faks: (0262) 654 00 55, e-posta: aysen.yucel@anadolusaglik.org

(*) Anadolu Medical Center, Prof., M. D.

(**) Elazığ Military Hospital, Department of Anesthesiology, M. D.

Correspondence to:

Ayşen Yücel, Prof., M. D., Anadolu Medical Center, Anadolu Cad., No:1, Gebze, 41400 Kocaeli, TURKEY
Tel: (+90 262) 678 50 00, Fax: (+90 262) 654 00 55, e-mail: aysen.yucel@anadolusaglik.org

Giriş

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. Nöropatik ağrının patofizyolojisi henüz net olarak tanımlanamamıştır. Günümüze değin konu ile ilgili olarak birçok insan ve hayvan çalışması yapılmış; patogeneze açıklanmaya çalışılmış, tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Fakat nöropatik ağrı, hala tedavisi güç ağrı sendromları arasında bulunmaya devam etmekte ve bazı durumlarda yeterli analjezi sağlanamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı nöropatik ağrı gerek patofizyolojisi, gerekse tedavisi ile son yıllarda klinisyenler ve araştırmacılar açısından ilgi odağı olmuştur.

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminden kaynaklanan ve ilgili nöral yapıların inerve ettiği bölgelerde hissedilen ağrılara verilen genel isimdir. Normalde ağrı, oluşan doku hasarı ile ilgili olarak organizma için uyarıcı bir fonksiyona sahiptir. Somatosensoryal sistemin hasara uğraması durumunda normalde beklenen sonuç, etkilenen bölgede his kaybı ve analjezidir. Ancak nadiren bu his kaybı bir paradoks ile kendini gösterir: hipoestezik alanda ağrı (Woolf ve Salter 2000, Jensen 1996, Bennett 1994a, Bennett 1994b).

Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır. Sorunu başlatan bir malfonksiyondur ve bu durum diyabet, immün yetmezlikler, enflamatuar süreçler, malign, travmatik ve iskemik durumlar gibi, periferik ya da santral nedenlerden de köken alabilir. Nöropatik ağrı hasardan veya oluşan hasarın şiddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve hatta haftalar, aylar, yıllar içinde şiddetlenebilir. Ağrının yanlış tanımlanması, yanlış lokalize edilmesi, algılamanın gecikmesi ve yayılma söz konusudur (Jensen ve Gottrup 2003).

Patofizyoloji

Nöropatik ağrı mekanizmalarının nosiseptif ağrıdan en önemli farkı santral ve periferik mekanizmaların rolüdür. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız, spontan bir ağrı olarak ortaya çıkabildiği gibi (uyaran-bağımsız ağrı), hipersensitivite sonrası ya da sensoryal nöronların değişikliği sonrasında uyarana bağlı olarak da oluşabilir (uyaran-bağımlı ağrı) (Jensen ve Gottrup 2003). Sinir hasarını takip eden dönemde bir takım moleküler olaylar kaskatı gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda, sürekli ağrılı uyarana maruz kalma sonucunda si-

nir sisteminde, ağrılı uyarının algılanması ile ilgili, normalden sapmaların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sinir sistemindeki bu plastisite periferik nosiseptörlerden spinal korda, hatta beynin korteksine kadar gösterilmiştir (Woolf ve Salter 2000, Davis ve ark. 1998, Flor ve ark. 1998, Knecht ve ark. 1998, Woolf ve ark. 1998). Bu değişikliklerin anlamı ve önemi konusunda araştırmalar devam etmektedir; bu dinamik sürece ait bilgilerimizin artması nöropatik ağrının daha iyi anlaşılması ve tedavi yollarının netleşmesi açısından anahtar öneme sahiptir.

Sinir sisteminde oluşan herhangi bir hasar periferik ve santral süreçlere yol açmaktadır. Sinir hasarı sonucu ortaya çıkan kimyasal maddeler periferde nosisepsiyona karşı ağrı eşik değerini düşürmekte ve spontan deşarjların oluşmasına yol açmaktadır. İskemi demiyelinizasyona yol açarak ektopik impulslar oluşturur. Hasar görmüş sinir ile inerve olan vücut alanında çeşitli değişiklikler ortaya çıkabilir. Benzer değişiklikler afferent liflerde, arka kök gangliyonlarında da oluşup ektopik uyarı alanları meydana getirebilirler. Bu ektopik uyarı alanları komşu dokuları etkileyerek ağrı oluşumunu artırıp, ağrılı uyarı alanını genişletebilirler.

Cerrahi girişim veya travmadan sonra harap olan hücrelerden bir takım intrasellüler maddeler salgınır. Makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri de olaya katılır. Travma veya cerrahi girişim sonucu tahrip olan hücrelerdeki potasyum hücre dışına çıkar. Mast hücresi, lenfosit ve makrofajlardan bradikinin ve serotonin salgılanır. Serotonin vazodilatasyon ve ödeme neden olurken, bradikinin C liflerini aktive eder. Bradikinin aynı zamanda araşidonik asit metabolizmasındaki fosfolipaz A₂'yi ve siklooksijenazı aktive eder. Sonuçta prostaglandinler ve lökotrienlerin yapımı artar. Prostaglandinler sensitize olmuş sinir uçlarından P maddesinin salgılanmasına neden olur. Prostaglandinler ve serotonin birlikte vasküler permabilitiyi daha fazla artırır. Bu da daha fazla bradikinin salgılanmasına neden olur. Artan bradikinin prostaglandin yapımını, dolayısıyla P maddesi yapımını artırır. Bu da hasara komşu bölgelerdeki nosiseptörleri sensitize eder, sonuçta hiperaljezi meydana gelir. Yani düşük şiddetteki mekanik uyarın daha ağrılı olarak algılanır. Buna periferik sensitizasyon ve sonuçta ortaya çıkan fenomene de primer hiperaljezi denir (Devor 1991).

Periferik değişikliklere ek olarak, periferik sinir hasarı sonrasında, spinal korddaki santral nöronların da uyarılabilirliklerinin arttığına dair deliller

bulunmaktadır (Galer 1995). Bu fenomen santral sensitizasyon olarak adlandırılır. Deafferentasyonu takiben arka boynuzda bazı nörotransmitterler salınır: nörokininler, P maddesi ve glutamat, aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler. Bu nörotransmitterler N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine etkiyerek hücre içine kalsiyum girişine neden olurlar. Hücre içine giren kalsiyum ikincil haberci olarak görev yapar ve nitrik oksit sentazı aktive eder, C-fos, C-jun gibi acele erken genlerin ekspresyonuna yol açar ve dorsal boynuz hücrelerindeki çeşitli reseptörleri fosforile eden fosforilazları aktive eder. Bu mekanizma depolarizasyon eşik değerinin düşmesine ve spontan deşarjların ortaya çıkmasına neden olur (Ollat ve Cesaro 1995). Sonuç olarak, kalın miyelinli liflerle taşınan ve daha önce ağrılı olmayan uyarılar ağrılı olarak algılanır; bu fenomene sekonder hiperaljezi adı verilir.

Santral sensitizasyon ile ilgili olası bir başka mekanizma da, NMDA reseptörlerinin tekrarlayan ağrılı uyarılarla aktive olmasıdır. "Wind-up" fenomeni olarak adlandırılan bu durum sonucunda NMDA reseptörleri, ağrılı uyarı olarak iletilen uzamış postsinaptik aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Bu durum da santral sensitizasyon gelişimine katkıda bulunur.

Sinir hasarı aynı zamanda sempatik sinir sistemini de kapsayabilir. Sempatik sinir sisteminin olaya katılması farklı mekanizmalardan kaynaklanan çeşitli değişikliklere yol açar.

Nöropatik ağrının patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konamamış olmakla birlikte olasılıkla yukarıda sözü edilen periferik ve santral mekanizmalar birçok vakada birlikte rol almaktadır.

Tanı

Nöropatik ağrının doğru tanısı, doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, yarattığı fiziksel ve psikolojik maluliyeti, ağrıyı artıran ve azaltan faktörleri belirlemektedir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli rol oynar.

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

Hiperpaljezi: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyarlılığın artmasıdır.

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

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

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

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşğin düşerek cevabın artmasıdır.

Nöropatik kökenli ağrısı olan hastanın muayenesinde tüm somatosensoryal yapıların detaylı incelenmesi gerekmektedir. Yüzeysel dokularda sadece yüzeysel sinir muayenesi yapılabilir. Sinir hasarı daha derin dokulara ait ise sinir muayenesi yapılamadan indirekt yollar ile tanı konabilir.

Duyu testinde konvansiyonel klinik muayene, pamuk, iplik ya da fırça ile uygulanan dokunma (light touch), pinprick ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak-soğuk testidir. Muayene sırasında cilt ısısı mutlaka ölçülmelidir. Cilt ısısındaki değişiklikler ağrıya bağlı disotonomiye gösterebilir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Disotonomi bulguları sempatik kökenli ve sempatik kökenli olmayan ağrılarda gözlenebilir. LANS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi) ağrı ölçeği, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek basit ancak yararlı bir testtir (Yucel ve ark. 2004, Bennett 2001). Taktil ve vibratör duyu, termal duyu, nosiseptif/non-nosiseptif duyu, basınç duyusu eşik değerlerini kantitatif olarak belirlemek üzere yeni metotlar geliştirilmiştir. Yatak başında uygulanan değerlendirme yöntemleri yetersiz kaldığında QST (Quantitative Sensory Testing; kantitatif duysal test) uygulanmalıdır. Dikkatli bir muayene ile sensoryal bozuklukların dağılımı tespit edilebilir. İstirahat halindeyken sinir veya kök hasarına bağlı ağrı her zaman ortaya çıkmayabileceğinden ağrıyı tetikleyici manevralar yapılmalıdır.

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

önemi vurgulanmakta ve özel boyama işlemleriyle, miyeliniz ve ince miyelinli periferik sinir liflerinin tetkiki önerilmektedir.

Nöropatik Ağrı Sendromları

Nöropatik ağrı sendromlarının en sık görülenleri, periferik nöropatiler, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve CRPS (Complex Regional Pain Syndrome; Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu) olarak sıralanabilir. Nöropatik ağrı nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Periferik nöropatiler

Ağrılı periferik nöropatiler arasında en sık romatoid artrit bağı nöropatiler, diyabetik nöropatiler ve meraljia parestetika gibi tuzak sendromları bulunmaktadır. Ağrı; acıma, yanma, zonklama şeklinde yüzeysel veya derin olabilir.

Mononöropatiler

Sıklıkla travmaya bağı nöropatiler ve tuzak nöropatileri görülmektedir. Travmatik nöropatilerde ağrı hem ilgili alanın artmış lokal hassasiyetinden, hem de sinir dağılım alanındaki duyu bozukluklarından kaynaklanmaktadır.

Tuzak nöropatilerinde çoğu kez neden tekrarlayan mikrotravmalardır. Kesin tanı elektrodiagnostik testler ile konabilmektedir. Çok daha seyrek olarak brakial ve lomber pleksitis, romatoid artrit, poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematosus, skleroderma gibi hastalıklarda iskemik nöropatiler görülmektedir.

Diyabetik nöropati

Nöropatik ağrı sendromları arasında en önemli grubu oluşturan diyabetik nöropati, periferik nöropatiler arasında tanısı daha kolay ancak tedavisi oldukça zor bir grubu oluşturmaktadır. Diyabetik nöropatinin genel olarak diyabetli hastaların % 50'sinde görüldüğü kabul edilmektedir (Thomas ve Tomlinson 1993). Diyabetik nöropati klinikte, mononöropati veya polinöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda en sık olarak distal simetrik sensorimotor polinöropati görülmektedir. Acıma, yanma şeklindeki ağrı şikayetine uyumsuzluk, parestezi ve otonomik disfonksiyon da eşlik edebilmektedir.

Diyabette nöropati mekanizmaları ile ilgili çok çeşitli görüşler ileri sürülmesine karşın, diğer nöropatik ağrı sendromlarında olduğu gibi mekanizma

Tablo 1: Nöropatik ağrı nedenleri.

Periferik nedenler

Travma/cerrahi/basınca sekonder hasar
Metabolik bozukluklar
Enfeksiyonlar
Malignite
Toksin/ilacı/alkole sekonder
Vasküler hastalıklar
Beslenme yetersizlikleri

Santral nedenler

İnme
Spinal kord lezyonları
Multipl skleroz
Tümörler

kesin olarak açıklanamamaktadır. Bu konuda başlıca iki hipotez öne sürülmektedir; mikrovasküler ve metabolik hipotezler. Mikrovasküler hipoteze göre, vasa nervorumların arteriosklerozu ve mikroangiopatisi nöropati gelişiminde önemlidir. Metabolik hipotezlerden bir tanesi, vücut proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonunu, bunun sonucunda dokularda ve olasılıkla periferik sinirlerde aşırı glikoprotein birikimini vurgulamaktadır. Periferik sinir proteinlerinin aşırı glikozilasyonunun aksoplazmik transpotta ve mikrovasküler fonksiyonda anormalliğe neden olduğu öne sürülmektedir (Cerami ve ark. 1988). Bir başka metabolik hipoteze göre ise yüksek plazma glukoz düzeyleri, glukozun aldoz redüktaz aracılığıyla sorbitole çevrildiği poliols yolunun aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu sorbitolün dokularda aşırı birikimine ve miyo-inozitolde azalmaya neden olmaktadır. Miyo-inozitolün tükenmesi Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinde azalmaya ve sinir iletilerinde yavaşlamaya yol açmaktadır (Gabbay 1973). Daha yeni çalışmalarda ise, diyabetik nöropatinin gelişiminde sinir büyüme faktöründe azalma veya immünolojik mekanizmalar vurgulanmaktadır (Vinik 1999). Bu hipotezlerin gelişimi, diyabetik nöropati gelişimini geri döndürmek ya da durdurmayı amaçlayan çeşitli klinik çalışmalara öncülük etmiştir. Yapılan bir çalışmada, rekombinant insan sinir büyüme faktörünün subkütan uygulanması, diyabetik nöropatisi bulunan hastalarda bir miktar yarar sağlamıştır (Apfel ve ark. 1998).

Bu hasta grubunda oluşan sinir hasarının hastalıkla birlikte süreklilik göstermesi ve farklı mekanizmaların klinik tabloda rol alması, tedavide yaşanan zorlukları da açıklamaktadır. Diyabetik nöropati farklı klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir: akut diyabetik mononöropati, asimetrik nöropati ve radikülopati, distal simetrik senso-

rimotor polinöropati, küçük-lif nöropatisi. Özellikle mononöropatinin diğer nöropatik ağrı sendromlarından ayırıcı tanısı zorluk göstermektedir. Farklı klinik tablolar arasında en sık görüleni distal simetrik sensorimotor polinöropatiler olup hastada diyabet varlığı biliniyorsa tanı açısından en kolay olanıdır. Klinik tablonun ağırlığı hastadan hastaya çok farklılık göstermekle birlikte bu grup hastalarda başlangıçta uygulanan koruyucu tedavi yöntemlerinin nöropatinin şiddetini azalttığı bilinmektedir (Shembalkar ve Anand 2003).

Kompleks rejyonal ağrı sendromları

Yakın bir zamana kadar sempatik kaynaklı nöropatik ağrılar refleks sempatik distrofi başlığı altında incelenmekteydi. Fakat artık sempatik kaynaklı ağrılar Kompleks Rejyonal Ağrı Sendromları I, II (CRPS I, II) olarak incelenmektedir. Kronik nöropatik ağrı sendromlarından hiç biri hastaları, klinisyenleri, araştırmacıları CRPS kadar şaşırtmamış ve zorlamamıştır. CRPS olan hastalarda semptomlar çok çeşitlilik göstermektedir. Hastalarda tarif edilen semptomlardan en sık rastlanana spontan yanma ve iğnelenme tarzında ağrıdır. Yanma tarzında ağrı yeni CRPS kriterlerine dahil olmamasına rağmen bu semptom CRPS kriterlerini karşılayan hastaların %81'inde bulunmuştur. Hastaların yarısından fazlasında ise hafif mekanik hiperaljezi/allodini tespit edilebilmektedir. Hastalar ayrıca çevre ısı değişikliklerine ileri derecede hassastırlar. Klinik olarak CRPS Tip II'de (majör sinir zedelenmesiyle ilişkili olan CRPS) hastaların çoğunda semptomlar nöropatiye uygundur (elektriklenme hissi, keskin ve batıcı nitelikte ağrı). Bu gruptaki hastalarda ayrıca zedelenmiş sinirin innerve ettiği bölgede allodini ile birlikte hipoestezi de gözlenebilir. Vazomotor otonom bozukluğa bağlı, etkilenen ekstremitelerde renk ve ısı değişiklikleri saptanabilir. Bu hasta grubunda cilt terlemesindeki asimetri gibi sudomotor değişiklikler olabilir, ciltte, tırnaklarda, kıllanmada trofik değişiklikler saptanabilir. Hastaların bir çoğu etkilenen ekstremitenin hastalığının belli bir döneminde ödemlendiğini, hareketinde kısıtlanma olduğunu, ekstremitede zayıflık, kuvvet kaybı olduğunu bildirmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %20'si etkilenen bölgede tremor ya da miyoklonik aktiveden şikayet etmektedir (Niv ve ark. 2002).

Amputasyon sonrası ağrı: fantom ve güdük ağrısı

Cerrahi veya travmatik amputasyon sonrası gelişen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ağrı ampute

ekstremitelerde (fantom ağrısı) ya da amputasyon kökünde (güdük ağrısı) duyulabilir. Ağrıya duysal bozukluklar parestezi, dizestezi, hiperpati eşlik edebilir. Fantom ağrısı %50-75 oranında amputasyon sonrası ilk hafta içinde ortaya çıkabileceği gibi kimi vakalarda birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkabilir. Fantom ekstremitte ağrısının temelinde preamputasyon ağrısının rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu ilişki açık değildir. Amputasyon sonrası faktörlerin de fantom ekstremitte ağrısındaki rolü büyüktür. Ağrının şiddeti hastadan hastaya çok farklılık gösterir. Bazı olgularda günlük yaşamı etkilemezken bazılarında istirahat, uyku ve sosyal ilişkileri etkileyecek düzeyde olabilir. Şiddetli ağrı genellikle parestezi ile birlikte dir. Devamlı veya intermittant olabilir. Ağrı kalitesi de çok değişir. Yanıcı, kramp tarzında, sızlayıcı, patlayıcı, keskin ağrı şeklinde adlandırılır. Hastaların 1/4'ünde yanıcı, sızlayıcı ve zonklayıcı ağrı vardır. Ağrı fantom (mevcut olmayan) ekstremitenin distalinde (el ve ayaklarda) lokalizedir. Kesi bölgesinde gelişen ağrı ile birlikte olabilir. Güdük ağrısında genellikle kesi bölgesinde palpe edilebilen bir nöroma vardır. Fantom ağrısı, ekstremitete dokunma ve basınç, emosyonel gerilim, hava değişikliği, otonomik ve refleks hareketler, diğer vücut bölümlerinin uyarılması ve bir protez uygulanması ile artabilir. İstirahat, soğuk veya sıcak uygulanması ağrıyı ortadan kaldıracaktır (Sherman ve ark. 1997, 1984).

Herpes zoster ve postherpetik nevralji

Bir DNA virüsü olan Varicella zoster, immün durumu düşük olan kişilerde yaygın deri döküntüleri oluşturur. Herpes zoster (HZ) çocuklarda nadiren görülür. Antikor titrasyonu yaş ilerledikçe azaldığından daha çok ileri yaşlarda görülür (Berger ve ark. 1981). Kansersiz ve iyatrojenik immüno-supresyonlu hastalarda HZ insidansı oldukça yüksektir (Johnson ve Dworkin 2003). Mevsimsel değişiklik yoktur. Her iki cinsiyette eşit olarak görülür. Etnik ve ırksal farklılıklar tanımlanmamıştır. İmmün mekanizmalar bozulduğu zaman latent virüs reaktif olur. Dorsal kök gangliyonu ve dorsal boynuzda nekrotizan bir reaksiyon gelişir. Bu sırada virüsün derideki duysal aksonlar tarafından taşındığı düşünülmektedir. Lezyonlar sekonder olarak enfekte olabilirler. Nekroz ve hemoraji oluşabilir. Döküntüler daha sonra kabuklanır ve yerlerini hipopigmente ve skarlı bölgelere bırakır. Dorsal boynuz ve dorsal kök gangliyonunda enfeksiyon, hemoraji ve nekroz vardır. Etkilenen gangliyonun periferik sinirinde de demyelinizasyon

yon, fibrozis ve sellüler infiltrasyon olur (Head ve ark. 1997, Watson ve ark. 1988). Daha sonraki aylarda periferik sinirde rejenerasyon ve dejenerasyon görülebilir. HZ, veziküler döküntüyü izleyen birkaç gün içinde etkilenen dermatomda ağrı, parestezi ve dizestezi ile karakterizedir. Preveziküler ve veziküler fazda ağrının yoğunluğu değişiktir. Fakat çoğu hastada çok şiddetlidir. Yaşlı hastalarda ağrı daha şiddetlidir. Veziküller 1 hafta ile 1 ay içerisinde kabuklanır. Segmental ağrılı hastalık seyrek olarak deri döküntüleri olmaksızın da olabilir. Buna "zoster sine herpete" adı verilir (Lewis 1958). Antikor titrasyonunda akut yükselme tanı koydurur.

HZ dağılımı iyi tanımlanmamıştır. Hastaların % 50'den fazlasında torakal bölgededir. Trigeminal sinirin birinci dalındaki HZ özellikle nazosilier siniri tuttuğu zaman vizyonu tehlikeye sokabilir. Konjunktivit, keratit ve iridosiklite neden olabilir. Trigeminal sinirin oftalmik dalı yaşlılarda en sık etkilenen sinirdir (Mazur ve Dolin 1978, Brown 1976). HZ'nin tekrarlayan atakları sık değildir. Olguların yalnızca % 1-5'inde ve genellikle immunosupresif tedavi alanlarda ve malignitelerde görülür.

HZ'li olguların yaklaşık % 10'unda postherpetik nevralji (PHN) gelişir. Yaşlılarda daha sıktır. Diyabetes mellitus herpes zoster için predispozan bir faktördür ve postherpetik nevralji gelişme olasılığı yüksektir. Ağrı dermatomal veziküllerin iyileşmesinden sonra da devam ediyorsa (4-6 hafta) bu tanıyı alır.

PHN ağrısı sürekli, yanıcı, sızlayıcı bir ağrı olup kimi zaman bıçak saplanır tarzda ağrılar eklenebilir. Spontan olabilir veya cildin hafifçe uyarılması ile tetiklenebilir. Deri genellikle hiperestezik ve hiperaljeziktir fakat analjezik de olabilir. Sıklıkla dizestezi ve parestezi bulunur. Özellikle 60 yaş üstündeki hastalarda PHN çok uzayabilir.

Santral ağrı

Santral ağrı medulla spinalisten serebral kortekse kadar uzanan santral sinir sisteminden kaynaklanan ağrıdır. Santral ağrının oluşmasını santral sinir sisteminin duysal yollarının inhibisyonu, sempatik sistem disfonksiyonu, hipotalamik bozukluklar, nosiseptif götürücü sistemin inhibisyon bozukluğu, sekonder ileti yollarının oluşması, paleospinotamik sistemle ilgili polisinaptik yolların aktivasyonu, deafferente santral duysal nükleusların anormal paterni, deafferente talamik yolların hiperaktivitesi sağlayabilir.

Ağrı, hastaların çoğunluğunda sabittir. Sıklıkla unilateral yanma, çakma, batma, saplanma şeklinde tanımlanır. Dokunma ve soğuk alodinisi, hiperaljezi, hiperpati ve hiperestezi bulunabilir. Medulla spinalis arka boynuz hücrelerinin harabiyetine bağlı ortaya çıkan santral ağrı lezyon tarafında ve segmentaldir. Medulla spinalis anterolateral funikulusun harabiyetine bağlı ağrılar lezyonun altında ve kontralateral taraftadır. Mezensefalopontin lezyonlarda ağrı kontralateral taraftadır. Talamik lezyonlarda ortaya çıkan ve dizestezi ağırlıklı ağrılar kontralateral hemiplejik dağılıma sahiptir. Kortikal ve subkortikal lezyonlarda ağrı kontralateral tarafta ve yüz, el, ayak gibi distal alanlardadır (Gonzales ve Casey 2003).

Tedavi

Nöropatik kaynaklı ağrının tedavisi oldukça zordur. Patofizyolojiyi daha iyi anlamak ve yeterli bir tedavi sağlamak için günümüzde çeşitli hayvan modelleri ile çalışmalar yapılmıştır. Bu modeller ile yapılan araştırmalar yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Ne yazık ki mekanizmanın detaylı olarak anlaşılması tedavi başarısını artırmamıştır. Nöropatik ağrının tedavisinde antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlar, lokal anestezipler, opioidler gibi çeşitli ilaçların yanı sıra TENS ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır (Woolf ve Mannion 1999).

Uygun tedavi, seçenekler denenerek bulunmaktadır. Bu tür hastalarda "deneme-yanılma yöntemi" uygulanmaktadır.

Tarihsel yaklaşıma bakıldığında hastalığın durumuna göre nonspesifik tedaviler yapıldığı ve genel olarak;

- *Diyabetik nöropati*: antikonvülzanlar, antidepresanlar;
 - *Postherpetik nevralji*: antikonvülzanlar, antidepresanlar, kapsaisin, topikal lidokain, opioidler;
 - *Trigeminal nevralji*: antikonvülzanlar;
 - *Nöropatik kanser ağrısı*: antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioidler;
- şeklinde bir sıra izlendiği görülmektedir.

Antidepresanlar

Antidepresanlar; trisiklik antidepresanlar (TCA) ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmakta olan ajanlardır.

Trisiklik antidepressanlar: TCA'lar sekonder ve tersiyer amin bileşikleri olmak üzere iki grupta incelenebilir. Sekonder amin bileşikleri olan nortriptilin, desipramin ve maprotilin göreceli olarak selektif bir şekilde noradrenalin geri-alımını bloke ederler. Tersiyer amin bileşikleri olan amitriptilin, imipramin ve klomipramin hem serotonin hem de noradrenalin geri-alımını bloke ederler (Gram 1983). TCA'ların antinevraljik özelliklerinin antidepressan özelliklerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (Max ve ark. 1987). TCA'ların nöropatik ağrıdaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (Vrethem ve ark. 1997, Max 1994, Watson ve ark. 1992, Sindrup ve ark. 1990b, Max ve ark. 1987). TCA'ların en sık rastlanan yan etkileri sedasyon, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon ve kilo alımıdır (Vrethem ve ark. 1997, Watson ve ark. 1992, Max ve ark. 1988). Özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda kullanım sırasında dikkatli olunması gereklidir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri: Genellikle daha iyi tolere edilmelerine rağmen SSRI'lar nöropatik ağrı tedavisinde TCA'lardan daha az etkindir. Yapılan çalışmalarda, SSRI'ların depresyonu bulunan hastalarda kullanımları durumunda yarar sağladığı ancak depresyonu bulunmayan hastalarda etkinliklerinin minimal olduğu gösterilmiştir (Max ve ark. 1992, Sindrup ve ark. 1990a). SSRI'ların sık karşılaşılan yan etkileri asteni, terleme, konstipasyon, somnolans, baş dönmesi, ejakülasyon bozuklukları ve libido azalmasıdır.

Antikonvülzanlar

Antiepileptik ilaçlar arasında karbamazepin ve bir düzeye kadar fenitoin tedavide önemli yer tutar. Özellikle semptomların paroksizmal olduğu alodini ve/veya hiperaljezinin eşlik ettiği ağrıda antikonvülzan ilaçlardan karbamazepin ilk seçenektir. Fakat son çalışmalarda trigeminal nevralji dışında bu tür durumlarda gabapentin önerilmektedir. Antinevraljik etki mekanizmaları tam olarak ortaya konamamış olmasına karşın fenitoin, karbamazepin ve lamotrigin gibi bazı antikonvülzanların iyon kanallarını modüle ettiği, bu şekilde membran stabilizasyonu oluşturduğu ve periferik sensitizasyonu takip eden dönemdeki ektopik deşarjları önlediği düşünülmektedir. Gabapentin gibi diğer antikonvülzanlar ise antinevraljik özelliklerini olasılıkla santral mekanizmalar üzerinden göstermektedir. Özellikle yan etkilerinin trisikliklere göre daha az olması ve ileri yaşlarda dahi güvenle kullanılabilmesi, giderek kullanımını artırmıştır. (Backonja ve ark. 1998, Rowbotham ve ark. 1998,

Zakrzewska ve ark. 1997, Saudek ve ark. 1977, Killian ve Fromm 1968).

Opioidler

Opioid tedavisinin genel olarak nöropatik ağrılı hastalarda etkili olmadığı ve ancak çok yüksek dozlarda kullanım ile sonuç alınabileceği konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır (Portenoy ve ark. 1990). Yan etkileri nedeniyle opioidler bu hastalarda genellikle tercih edilmemektedir. Ancak son yıllarda transdermal uygulanan fentanil ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Opioid ajanlar arasında, zayıf opioid afinitesi olan ve etki mekanizmasında serotonerjik sistemin öneminin ortaya konmasından sonra popülerite kazanmış olan tramadol hidrokloridin özel bir yeri olduğu bilinmekte ve bu ajanla yapılan klinik çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir (Boureau et al. 2003, Harati et al. 2000, 1998, Sindrup et al. 1999, Gobel and Stadler 1997). Tramadolün trisiklikler ya da gabapentin ile kombine kullanımı, her iki ilacın da düşük dozda kullanılabilmesi ve etkili sonuçlar alınabilmesi fikrini doğurmakla birlikte bu konuda yapılmış kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Diğer ajanlar

Yukarıda sayılan ilaçların yetersiz kaldığı ya da hastaların tolere edemediği durumlarda, "membran stabilizanları", lokal anestezi ve antiaritmik ilaçlar aksiyon potansiyelini inhibe ederek nöronların eksitabilitesini azaltmak amacıyla önerilmektedir. Ne yazık ki bu ilaçlar ile yapılan kontrollü çalışma sayısı oldukça azdır. Oral antiaritmik, lidokain analogu meksiletin ile yapılan çalışmalar sonucu bu ajanın periferik ve santral ağrıda etkili olduğu saptanmıştır. Meksiletinin etkili olabileceği, ağrılı nöropatilerde sistemik lidokain kullanımını sırasında fark edilmiştir.

Son yıllarda ağrı mekanizmaları ile ilgili çalışmalarda kullanılan kapsaisin düşük konsantrasyonlarının desensitizasyon yapıcı etkisi ortaya konmuş ve bu ajan özellikle postherpetik nevralji tedavisinde topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca son yıllarda NMDA antagonistleri ve özellikle bu ajanlardan ketaminin yanı sıra, L-dopa ve klonidin gibi ajanlar da denenmektedir.

Sonuç

Günümüzde yapılan deneysel çalışmalarla nöropatik ağrı mekanizmaları daha anlaşılabilir bir noktaya gelmiş olmasına karşın, nöropatik ağrı

sendromları; tanısı ve tedavisi en zor ve karmaşık ağrı sendromları olarak görülmektedir. Gelecekte mekanizmaya yönelik çalışmalar arttıkça ve klinisyenler bu çalışma sonuçlarından yararlandıkça gerek tanı, gerekse tedavi açısından çok önemli gelişmeler sağlanabilir.

Kaynaklar

- Backonja M., Beydoun A., Edwards K. R., Schwartz S. L., Fonseca V., Hes M., LaMoreaux L., Garofalo E.: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
- Bennett G. J.: Neuropathic pain. In: Wall P. D., Melzack R., editors. *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994a: pp. 201-222.
- Bennett G. J.: Animal models of neuropathic pain. In: Gebhart G. B., Hammond D. L., Jensen T. S., editors. *Progress in Pain Research and Management*, Vol. 2. Seattle, WA: IASP Press, 1994b: pp. 495-510.
- Bennett M.: The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 2001; 92: 147-157.
- Berger R., Florent G., Just M.: Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun* 1981; 32 (1): 24-27.
- Bureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M.: Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104 (1-2): 323-331.
- Brown G. R.: Herpes zoster: correlation of age, sex, distribution, neuralgia, and associated disorders. *South Med J* 1976; 69: 576-578.
- Davis K. D., Kiss Z. H., Luo L., Tasker R. R., Lozano A. M., Dostrovsky J. O.: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998; 391 (6665): 385-387.
- Devor M.: Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 619-630.
- Flor H., Elbert T., Mühlhnickel W.: Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998; 119 (2): 205-212.
- Galer B. S.: Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995; 45 (suppl 9): S17-S25.
- Gonzales G. R., Casey K. L.: Central pain syndromes. In: Jensen T. S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. London: Arnold, 2003: pp. 403-416.
- Gram L. F.: Antidepressants: receptors, pharmacokinetics and clinical effects. In: Burrows G. D., Norman T., Davies B., editors. *Antidepressants*. Amsterdam: Elsevier Science, 1983: pp. 81-95.
- Harati Y., Gooch C., Swenson M., Edelman S. V., Greene D., Raskin P., Donofrio P., Cornblath D., Olson W. H., Kamin M.: Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14 (2): 65-70.
- Harati Y., Gooch C., Swenson M., Edelman S., Greene D., Raskin P., Donofrio P., Cornblath D., Sachdeo R., Siu C. O., Kamin M.: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50 (6): 1842-1846.
- Head H., Campbell A. W., Kennedy P. G. E.: The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation. *Rev Med Virol* 1997; 7: 131-143.
- Jensen T. S.: Mechanisms of neuropathic pain. In: Campbell J. N., editor. *Pain 1996: an updated review*. Seattle, WA: IASP Press, 1996: pp. 77-86.
- Jensen T. S., Gottrup H.: Assessment of neuropathic pain. In: Jensen T. S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. London: Arnold, 2003: pp. 113-124.
- Johnson R. W., Dworkin R. H.: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326 (7392): 748-750.
- Knecht S., Henningsen H., Hohling C., Elbert T., Flor H., Pantev C., Taub E.: Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 1998; 121 (4): 717-724.
- Killian J. M., Fromm G. H.: Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use and side effects. *Arch Neurol* 1968; 19: 129-136.
- Lewis G. W.: Zoster sine herpette. *Br Med J* 1958; 34 (5093): 418-421.
- Max M. B.: Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann Neurol* 1994; 35: S50-S53.
- Max M. B., Culnane M., Schafer S. C., Gracely R. H., Walther D. J., Smoller B., Dubner R.: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal and depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
- Max M. B., Lynch S. A., Muir J., Shoaf S. E., Smoller B., Dubner R.: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
- Max M. B., Schafer S. C., Culnane M., Smoller B., Dubner R., Gracely R. H.: Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427-1432.
- Mazur M. H., Dolin R.: Herpes zoster at the NIH: a 20-year experience. *Am J Med* 1978; 65: 738-744.
- Niv D., Lang E., Rudick V.: Kompleks bölgesel ağrı sendromları. In: Erdine S. editor. *Ağrı, İkinci Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: pp. 362-367.
- Ollat H., Cesaro C.: Pharmacology of neuropathic pain. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 391-404.
- Portenoy R. K., Foley K. M., Inturrisi C. E.: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990; 43: 273-286.
- Rowbotham M., Harden N., Stacey B., Bernstein P., Magnus-Miller L.: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
- Saudek C. D., Werns S., Reidenberg M. M.: Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-199.
- Shembalkar P., Anand P.: Peripheral neuropathies. In: Jensen T. S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. London: Arnold, 2003: pp. 367-381.
- Sherman R. A., Devor M., Jones C., Katz J., Marbach J. J.: Phantom pain. New York, NY: Plenum Press, 1997.
- Sherman R., Sherman C., Parker L.: Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain* 1984; 18: 83-95.
- Sindrup S. H., Andersen G., Madsen C., Smith T., Brosen K., Jensen T. S.: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83 (1): 85-90.
- Sindrup S. H., Gram L. F., Brosen K., Eshoj O., Mogensen E. F.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990a; 42: 135-144.

- Sindrup S. H., Gram L. F., Skjold T., Grodum E., Brosen K., Beck-Nielsen H.: Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990b; 30: 683-691.
- Thomas P. K., Tomlinson D. R.: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck P. J., Thomas P. K., editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 1993: pp. 1219-1250.
- Vinik A. L.: Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999; 107: 17-18.
- Vrethem M., Bovie J., Arnqvist H., Holmgren H., Lindström T., Thorell L. H.: A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997; 13: 313-323.
- Watson C. P. N., Chipman M., Reed K., Merskey H., Goldsmith L., Warsh J.: Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36.
- Watson C. P. N., Morshead C., Van der Kooy D., Deck J., Evans R. J.: Post-herpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case. *Pain* 1988; 34: 129-138.
- Woolf C. J., Bennett G. J., Doherty M., Dubner R., Kidd B., Koltzenburg M., Lipton R., Loeser J. D., Payne R., Torebjork E.: Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77 (3): 227-229.
- Woolf C. J., Mannion R. J.: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964
- Woolf C. J., Salter M. V.: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
- Yucel A., Senocak M., Kocasoy Orhan E., Cimen A., Ertas M.: Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A validation study. *J Pain* 2004; 5 (8): 427-432.
- Zakrzewska J. M., Chaudhry Z., Nurmikko T. J., Patton D. W., Mullens E. L.: Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230.