

Nöropatik ağrılı bir çocukta gabapentin kullanımı: Olgu sunumu

Mürüvet Dayıoğlu*, Sema Tuncer*, Ruhiye Reisli*

ÖZET

Gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde analjezik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada civa zehirlenmesine bağlı nöropatik ağrı gelişen bir çocukta gabapentinin etkinliği değerlendirildi. Tedavi süresince hastanın ağrısı azaldı ve minimal yan etki gözlemlendi. Çocuk da, nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin, etkin analjezi sağlamak ve oldukça iyi tolere edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, çocuk, gabapentin, civa.

SUMMARY

Gabapentin for neuropathic pain in children: A case report

Gabapentin is used as an analgesic in neuropathic pain. In this report a children with neuropathic pain because of mercury poisoning was followed-up for pain and side effects with the use of gabapentin. Pain reduction was good throughout the patient treatment. Severe side effects did not occur. Gabapentin was effective and well tolerated in the treatment of neuropathic pain in children.

Key words: Neuropathic pain, gabapentin, children, mercury.

* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Konya

Başvuru Adresi:

Doç. Dr. Sema Tuncer
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı 42080 Konya
Tel: 0.332 223 61 09-0.332 223 61 62 e-posta: tuncersema@hotmail.com

Selçuk University Meram Faculty Of Medicine, Department Of Algology, Konya

Correspondence to:

Sema Tuncer Assistant Professor, Selçuk University Meram Faculty Of Medicine, Department Of Algology, Konya - Turkey
Tel:+ 90.332 223 61 09 - 0.332 223 61 62 e-mail: tuncersema@hotmail.com

Giriş

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. Nöropatik ağrının patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır (Bebek ve Ertaş 2007). Farklı hastalıklar farklı nöropatik ağrı mekanizmalarına yol açmakta, farklı patofizyolojik olaylar aynı hastada bir arada olabilmekte ve semptomlar hastalığın seyri sırasında değişkenlik gösterebilmektedir (Kennedy 2007). Son yıllarda yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma, tedavisi zor olan nöropatik ağrıya yaklaşımımızı kolaylaştırmasına rağmen, bazı hastalarda halen tam olarak yeterli analjezi sağlanamamakta ve uygun tedavi seçenekleri denenerek bulunmaktadı. Tedavisinde antikonvülsanlar, antidepresanlar, lokal anestezipler, opioidler gibi ilaçların yanı sıra TENS ve girişimsel yöntemler kullanılmaktadır (Yücel ve Çimen 2005).

Ağır metaller ve endüstriyel toksinler de nöropatik ağrıya neden olabilir. Bu sunuda, civa zehirlenmesine bağlı gelişen nöropatik ağrılı bir çocukta kullandığımız gabapentin ile ilgili deneyim sunulmaktadır.

Olgu

On yaşında (kilo:30) bir kız çocuğu bacaklarında ağrı yakınması ile ağrı polikliniğine getirildi. Yaklaşık 2 ay önce, öğretmen olan babasının deney yapmak için eve getirdiği civa ile oynarken, elindeki civayı yamakta olan soba üzerine düşürdüğü, bulantı, kusma, karın ağrısı ve huzursuzluk yakınması ile başvurdukları hastanede civa zehirlenmesi tanısı ile tedavi olduğu kendisi ve ailesinden alınan anamnezden öğrenildi. Kan ve idrar civa düzeyleri (kan: 18µg/L, idrar: 40µg/L) yüksek bulunan ve Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA) tedavisi uygulanan hastanın, tedavi sonrası civa düzeyleri (kan: 4µg/L, idrar: 1.7µg/L) düşmeye başlamış, gastrointestinal sisteme ait şikayetleri ve huzursuzluğu yaklaşık 20 gün devam etmiş. İlk günler baş ve yaygın vücut ağrısı olan, daha sonra bel ve bacaklarında ağrıları başlayan, yaklaşık 40 gündür ise sadece ayaklarında gece ve gündüz VAS= 2-3 şiddetinde sürekli zonklayıcı ve günde 15-20 kez gelen şimşek çakar tarzda çok şiddetli (VAS=10) ağrısı olan hasta tramadol 150 mg/gün ve parasetamol 1500mg/gün kullanıyordu. Ağrıları nedeni ile uyuyamadığını ifade eden ve nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde distalde çorap tarzında yayılım gösteren bölgede hiperaleji dışında bir patolojik bulgusu olmayan hastanın,

rutin kan tetkikleri ve başka bir merkezde yaklaşık 1 ay önce yapılan kranial MR ve EMG bulguları normaldi. Tekrar EMG istendi fakat hasta ve yakınları istemediği için yapılmadı.

Daha önce başka bir sağlık kuruluşunda amitriptilin başlanan ve yan etkileri nedeni ile kullanmadığını belirten hastaya, kliniğimizde tramadol tedavisine 100mg/gün karbamazepin ilave edildi. İki gün sonra tekrar değerlendirilen, uyku hali ve dengesizlik yaptığı için karbamazepini kullanmak istemeyen hastaya gabapentin 10 mg/kg/gün başlandı ve iki gün sonra doz (20 mg/kg/gün) artırıldı. İlk haftanın sonunda ağrı şiddeti (VAS=6-7) ve sıklığı (günde 8-10) azalan hastada, tedavi sırasında baş ağrısı ve uyku hali oldu. Yan etkileri ikinci haftadan itibaren azalan hastanın, ağrı şiddeti değerlendirilerek gabapentin dozu artırıldı (30 mg/kg/gün). Tedavinin 15. gününde hasta sürekli ve zonklayıcı ağrısı tamamen geçtiğini, ataklarla gelen ağrısının sıklığı günde 4-5'e ve şiddeti VAS=3-4'e düştüğünü belirtmesi üzerine tramadol kullanımına son verilerek, gabapentin dozu 40 mg/kg/gün'e çıkıldı. Bir ay sonraki kontrolünde okula gidebildiğini ve çok rahat uyuyabildiğini, nadiren ağrısı olduğunu ifade eden ve ağrı şiddetini VAS 1-2 olarak değerlendiren hastanın tedavisine aynı dozlarda devam edilerek aylık kontrollere çağrıldı. Ağrısı olmadığı için dört ay sonraki kontrolüne gelmeyen hasta ile telefonla görüşüldü ve gabapentin dozu düşürüldü (30 mg/kg/gün). On beş gün sonra tekrar görüştüğümüz hasta ağrısı olmadığını, rahat olduğunu söylemesi üzerine doz azaltıldı (20 mg/kg/gün) ve bir hafta sonra tedavi sonlandırıldı.

Tartışma

Ağır metallerden olan civanın elementel formu; genellikle topikal ilaçlarda, diş dolgusu olarak kullanılan amalgamda, termometre ve barometre içinde bulunur. Çocuklarda civa ile zehirlenmeler, genelde kaza ile olur ve çocuklar civanın zararlı etkilerine daha duyarlıdır. Elementel civa oldukça lipofiliktir, oda sıcaklığında buharlaşabilen tek metaldir ve buharı akciğerlerden hızla emilerek merkezi sinir sistemine dağılıbilir. Havadaki tanecik miktarı önemlidir ve oldukça toksiktir (Shih ve Gartner 2001, Boyd ve ark 2000). Toksik etkisi kimyasal birleşimine ve karşılaşma yoluna göre değişir. Zehirlenmeler daha çok metalik civa buharının solunması sonucu olur. Buharı renksiz ve kokusuz olduğundan varlığı fark edilmeyebilir. Akut metalik civa solunması ile; başlangıçta ateş, baş ve kas ağrısı, ağız ve boğazda

yanma, gingivostomatit, ağızda metal tadı, bulantı, kusma, ishal ve karın krampları görülür (Tuncok ve Kalyoncu 2007). Civa akciğerlerden %80 oranında absorbe olur ve bunun da üçte ikisi hızla diğer dokulara taşınır (Magos ve Clarkson 2006). Civa zehirlenmesi, sinir sistemi, solunum sistemi, böbrekler, immun sistem ve cildi etkilemektedir. Tremor, aşırı sinirlilik, unutkanlık, uykusuzluk gibi bulgular sinir sistemi tutulumu olduğunu gösterir. Sinir sisteminin etkilenmesiyle hallüsinasyonlar, akrodini, aksonal nöropati ve segmental demiyelinizasyona bağlı nörolojik semptomlar görülebilir (Chiang 2001, Shih ve Gartner 2001). Ağrılı, distal duysal polinöropati birkaç hafta/ay içinde ortaya çıkabilir.

Metal nöropatilerinde tanı, hastalık öyküsünde entoksikasyon şüphesi bulunan, polinöropati bulgularına sistemik yakınma ve bulguların eklendiği olguların kan, idrar, saç ve tırnaklarda yüksek metal düzeylerinin gösterilmesi ile konur. Akut civa solunmasına bağlı gastrointestinal sisteme ait yakınmalar ile başvurdukları sağlık merkezinde yapılan kan ve idrar tetkikleri ile civa zehirlenmesi tanısı alan hasta, ağrısı dışında herhangi bir problemi kalmadığı için 20 gün sonra ağrı tedavisi düzenlenerek taburcu edilmiştir. Zehirlenmesinden yaklaşık 2 ay sonra değerlendirdiğimiz hastanın nöropatik ağrı yakınması dışında herhangi bir problemi yoktu.

Çocuklarda nöropatik ağrı tedavisinde temel yaklaşım erişkinlerdeki gibidir (Olsson 2004). Trisiklik antidepresanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, Ca²⁺ kanalının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanan ajanlar (gabapentin, pregabalin) ve topikal lidokain ilk basamak, opioidler ise ikinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Dworkin ve ark. 2007). Zayıf opioid affinitesi olan, aynı zamanda hem serotonin, hemde noradrenalin geri alınımını inhibe eden tramadolün, özellikle episodik gelen çok şiddetli nöropatik ağrılarda, akut ve kansere bağlı nöropatik ağrılarda tek başına veya diğer ajanlarla kombine kullanımının etkinliği çalışmalarla desteklenmiştir (Codd ve ark. 2008, Dworkin ve ark. 2007). Serotonin ve norepinefrin gibi biyolojik aminlerin geri alınımını önleyerek inen inhibe edici sistemi etkileyen ve güçlü bir sodyum kanal modülatörü olan amitriptilin, nöropatik ağrı tedavisinde en yaygın kullanılan trisiklik antidepresandır. Fakat antikolinerjik ve antihistaminik etkileri nedeni ile belirgin yan etkiler ortaya çıkmakta ve etkinliğini sınırlamak-

tadır (Beydaun ve Backonja 2003, Sindrup ve Jensen 2000). Çocuklarda antikonvülsan ajanlar nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Saroyan ve ark. 2007, Lalvani ve ark. 2005, Karagöl ve ark. 1998). Antikonvülsan ajanlardan yapı olarak trisiklik antidepresanlara benzeyen karbamazepinin dar bir tedavi penceresine sahip olması, kan düzeyi tayini ile takibinin gerekliliği ve yan etkileri (somnolans, dengesizlik, kusma, cilt reaksiyonları, lökopeni ve karaciğer fonksiyon bozuklukları) kullanımında kısıtlayıcı etkenlerdir (Bebek ve Ertaş 2007). Spinal kanal arka boynuzda hem presinaptik glutamat salınımını azalttığı hemde postsinaptik Ca²⁺ kanalının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak glutamat nörotransmisyonuna bağlı santral hassaslaşmayı önlediği ileri sürülen antikonvülsan ajanlardan gabapentin, iyi etkinliği ve tolerabilitesi nedeni ile nöropatik ağrıda kullanılmaktadır (Keskinbora ve ark. 2006). Erişkinlerde nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinin etkinliği birçok çalışmada gösterilmesine rağmen, çocuklarda nöropatik ağrıda gabapentin kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma rapor edilmiştir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu, serebral palsi ve posttorakotomi sonrası nöropatik ağrı yakınması olan çocuklarda gabapentin kullanılmış ve oldukça etkin bulunmuştur (Lauder ve White 2005, Wheeler ve ark. 2000, McGraw ve Stacey 1998) Butkovic ve ark. kanser tanısı ile takip edilen ve nöropatik ağrısı olan çocuklarda multimodal analjezide gabapentini kullanmışlar ve minimal yan etki ile güvenle kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Butkovic ve ark. 2006).

Nöropatik ağrı tedavisinde amaç sadece ağrının azaltılması değil, işlevsellik ve yaşam kalitesinin de iyileştirilmesidir. Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi temel alındığında gabapentin ön sırada gösterilmektedir (Finnerup 2005). Gabapentinin amitriptiline göre oldukça pahalı bir ajan olmasına rağmen, yan etkilerinin daha az olması ve tolere edilebilmesi çocuklarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Lauder ve White 2005). Yan etkileri azaltmak için düşük dozlarla başlanmalı, ağrı tedavisindeki etkinliği izlenerek dozlar yavaş yavaş artırılmalıdır (Laird ve Gidal 2000, Lauder ve White 2005). Çocuklarda 26-78 mg/kg/gün gabapentin dozunun güvenle kullanıldığı rapor edilmiştir (Korn-Merker ve ark. 2000). Gabapentin tedavisinde en sık izlenen yan etkiler; sersemlik-uyku hali, baş dönmesi, halsizlik ve periferik ödemdir (Dworkin ve ark. 2007). Şiddetli nöropa-

tık ağrı tarifleyen hastamız, amitriptilin ve karbamazepini, yan etkileri nedeni ile kullanamadı. Gabapentin diğer ajanlarla etkileşimi sınırlı olduğundan, kombine kullanımlarda tercih edilmektedir (Singh ve Kennedy 2003). Bu nedenle tramadol kullanan hastamızın tedavisine gabapentin ilave edildi ve ilk hafta ağrı şiddetinde anlamlı azalma oldu. Etkisi ve yan etkilerinin takibi ile gabapentin dozu titre edilerek artırıldı. Görülen yan etkiler bir hafta sonra tamamen kayboldu ve hastanın tedavi uyumunu etkilemedi.

Sonuç olarak; Nöropatik ağrılı bir çocuk da kullandığımız gabapentin minör yan etki ile etkin analjezi sağlamıştır. Fakat gabapentinin çocuklarda kullanımı ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

Bebek N, Ertaş M. Nöropatik pain. *Ağrı* 2007; 19:5-10

Beydaun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:18-30.

Boyd AS, Seger D, Vennucci S, Langley M, Abraham JL, King LE Jr. Mercury exposure and cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* . 2000; 43:81-90

Butkovic D, Taljon S, Miholivolic N. Experience with gabapentin for neurophatic pain in adolescents: report of five cases. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 325-359.

Chiang WK. Mercury. In: Ford MD, Delaney KA, Link IJ, Erickson T, editors. *Clinical Toxicology*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2001. pp737-743.

Codd EE, Martinez RP, Molino L, Rogers KE, Stone DJ, Tallarida RJ. Tramadol and several anticonvulsants synergize in attenuating nerve injury-induced allodynia. *Pain* 2008; 134:254-62.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EJ, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Trede RD, Turk DC, Wallece MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.

Finnerup NM: Algorithm for neurophatic pain treatment: an

evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

Karagöl U, Deda G, Kükner S, Ince E, Onal MZ. Pain relief by carbamazepine in mercury poisoning. *Eur J Pediatr*. 1998; 157:260-261.

Kennedy JD. Neuropathic pain: molecular complexity underlies continuing unmet medical need. *J Med Chem*. 2007; 50:2547-2556

Keskinbora K, Pekel AF, Aydın I. Periferik nöropatik ağrının kontrolünde gabapentin ve amitriptilinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2006; 18:34-40.

Korn-Merker E, Borsiak P, Boenigk HE. Gabapentin in childhood epilepsy: a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 2000; 38:27-32.

Lalwani K, Shoham A, Koh JL, McGraw T. Use of Oxycarbazepine to treat a pediatric patient with resistant complex regional pain syndrome. *J Pain*. 2005; 6: 704-706.

Laird MA, Gidal BE. Use of gabapentin in the treatment of neurophatic pain. *Ann Pharmacother* 2000;34:802-807.

Lauder GR, White MC. Neurophatic pain following multilevel surgery in children with cerebral palsy: a case series and review. *Pediatric Anesthesia* 2005;15:412-420.

Magos L, Clarkson TW. Overview of the clinical toxicity of mercury. *Ann Clin Biochem*. 2006;43:257-268.

McGraw T, Stacey BR. Gabapentin for treatment of neurophatic pain in a 12-year-old girl. *Clin J Pain*. 1998;14:354-356.

Olsson GL. Neurophatic Pain in children. In: McGrath PJ, Finlay GA, eds. *Chronic and recurrent pain in children and adolescents. Progress in Pain Research and Management*. Seattle, WA: IASP Press, 2004:pp.75-95.

Saroyan JM, Winfree CJ, Schechter WS, Roye D, Gold AP. Sciatic neurophaty after lower-extremity trauma: successful treatment of an uncommon pain and disability syndrome in an adolescent.. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:597-600.

Shih H, Gartner JC Jr. Weight loss, hypertensioni weakness, and limb pain in an 11-year-old boy. *J Pediatr*. 2001;138:566-9.

Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacological treatment of pain in polyneurophaty. *Neurology* 2000;55:915-920.

Singh D, Kennedy DH. The use of gabapentin for the treatment of postherpetik neuralgia (review). *Clin Ther* 2003;25:81-104.

Tunçok Y, Kalyoncu Nİ. T.C.Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007; 213-217.

Yücel A, Çimen A: Neurophatic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. *Ağrı* 2005;17:5-13.

Wheeler DS, Vaux KK, Tam DA. Use of gabapentin in the treatment of childhood reflex sympathetic dystrophy. *Pediatr Neurol* 2000; 22:220-221.