

# Nöropatik Ağrıda Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

## CURRENT APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN: REVIEW

Dr. Nalan ÇELEBİ,<sup>a</sup> Dr. Özgür CANBAY,<sup>a</sup> Dr. Altan ŞAHİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Nöropatik ağrı, ağrı ile ilişkili hastalıklar, santral veya periferik sinir sistemi hasarları; diyabetik nöropati, trigeminal nevralkji, postherpetik nevralkji ve spinal kord hasarının da dahil olduğu bir grup heterojen hastalığın sık rastlanan semptomudur. Sinir sisteminde primer bir lezyonun ya da disfonksiyonun neden olduğu veya başlattığı ağrı nöropatik ağrıdır. Klinik bakış açısıyla nöropatik ağrı incelendiğinde, kanserden diyabete kadar değişik hastalıkların etiolojisinde yer aldığı görülür. Genel kabul edilen görüş, nöropatik ağrı durumlarında nöronal hipereksitabilitenin anahtar rol aldığı iken, hipereksitabilitenin periferik mi, santral mi ya da her ikisinin kombinasyonu sonucunda mı geliştiği açık değildir. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, artıran-azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel-psikolojik maluliyeti belirlemektir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli yer tutar. Antidepresanlar, antikonvülzanlar ve antiaritmikler gibi klasik olduğu düşünülen ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nöropati; kompleks rejyonel ağrı sendromları; ağrı ölçümü; dayanılmaz ağrı

### Abstract

Neuropathic pain is a common symptom of a group of heterogeneous diseases including pain related diseases, central or peripheral nervous system injuries, diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia and spinal cord injuries. According to the clinical view, neuropathic pain is related to the etiology of various diseases like cancer or diabetes. Common conclusion is that, in conditions of neuropathic pain neuronal hyperexcitability is the key point but it is not clear that this is peripheral, central or a combination of both. In diagnosis, the first step is to find out the localization, time, severity and quality of pain, the factors increasing or decreasing the pain and the physical and psychological debility. Neuroanatomic distribution of pain is also important at diagnosis. Classical drugs like antidepressants, anticonvulsants and antiarrhythmic agents can be used in treatment of neuropathic pain.

**Key Words:** Diabetic neuropathies; complex regional pain syndromes; pain measurement; pain, intractable

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:862-869

### Nöropatik Ağrı

**A**ğrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan duygusal ve emosyonel tecrübedir. Ağrı aynı zamanda hasar gibi de tanımlanabilir. Santral sinir sisteminde primer bir lezyonun ya da disfonksiyonun neden olduğu veya başlattığı ağrı nöropatik ağrı olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup>

### Klinik Bakış Açısıyla Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, ağrı ile ilişkili hastalıklar, santral veya periferik sinir sistemi hasarları; diyabetik nöropati, trigeminal nevralkji, postherpetik nevralkji (PHN) ve spinal kord hasarının da dahil olduğu bir grup heterojen hastalığın sık rastlanan semptomudur.

Klinik bakış açısıyla nöropatik ağrı incelendiğinde, kanserden diyabete kadar değişik hastalıkların semptomu olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Lokalizasyon olarak da neden olan hastalıklara bağlı olarak periferik reseptör ile beyin arasındaki bir yerden kaynaklanabilir. Nöropatik ağrı anatomik lokalizasyon ve etiolojisine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Nalan ÇELEBİ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, ANKARA  
nalanmd@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

**Tablo 1.** Anatomik lokalizasyona göre nöropatik ağrının sınıflandırılması.

| Periferik nöropatiler  | Santral nöropatiler |                     |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| Travmatik sinir hasarı | Multipl skleroz     | Sirengobulbi        |
| Pleksus ayrılması      | Spinal hasar        | İnme                |
| Ampütasyon             | Miyelopatiler       | Multipl skleroz     |
| Nöralji                | İskemik lezyonlar   | Parkinson hastalığı |
| Kompresyon             | Sirengomiyeli       |                     |
| HIV enfeksiyonu        | Kordotomi           |                     |
| Poliradikülit          | Kanser kompresyonu  |                     |

Nöropatik ağrının iki majör tipi vardır;

- 1- Uyarı kaynaklı ağrı,
- 2- Uyarıdan bağımsız ağrı (spontan ağrı).

Uyarı kaynaklı ağrı mekanik, kimyasal, termal uyarılarla oluşan hiperaljezi ve allodini bulgularıyla karakterizedir.

Uyarıdan bağımsız ağrı özellik olarak paroksizmal veya persistan olabilir ve ateş, batma ve yanma olarak tariflenebilir. Anormal duyu olarak tanımlanan paresteziler ve hoş olmayan anormal duyu olarak tanımlanan dizestezi ise spontan veya uyarı kaynaklı olabilir.<sup>2</sup>

Kaynaklandığı yere göre nöropatik ağrı; santral veya periferik kaynaklı nöropatik ağrı olarak da sınıflandırılmaktadır.<sup>3</sup>

Klinik olarak santral ve periferik nöropatiler keskin sınırlarla birbirlerinden ayrılmadıkları gibi zaman içinde periferik nöropatiler santralize olabirler.

Otonom sinir sistemi de nöropatik ağrılarda yaygın olarak rol almaktadır. Otonom sinir sisteminden kaynaklanan nöropatik ağrılar kompleks rejyonel ağrı sendromu adı altında incelenmektedir. Kompleks rejyonel ağrı sendromu tip I, majör sinir kökü hasarı ile ilgili olmadığından daha önceleri refleks sempatik distrofi olarak adlandırılmaktadır. Kompleks rejyonel ağrı sendromu tip II de majör sinir kökü hasarı bulunur ve 'kozalji' olarak adlandırılır.<sup>4</sup>

Nöropatik ağrılı hastaların bir çoğunda sinirlerin rejenerasyon dönemine girmesi iyi bir fizik tedavi ve rehabilitasyon ile sağlanabilir. Bir kısım hastada ise olay uzar ve kronik nöropatik ağrı

sendromu gelişir. Birçok klinisyen 3-6 aydan fazla sürmedikçe ağrıyı kronik ağrı olarak kabul etmez.<sup>5</sup>

Ağrılı alanı korumak için hastanın isteği dışında o bölgede gelişen uygun olmayan immobilizasyon hastalığın açık bir şekilde ilerlemesiyle sonuçlanabilir. Hasta, ilerlemenin hastalığın doğal seyri olduğundan endişelenirse ve bu durumun daha da kötüleşeceğini düşünürse, psikolojik olayların ağrının şiddetini daha da artırabilir.<sup>4</sup>

Nöropatik ağrıdaki semptom ve bulgulardan sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Genel olarak kabul edilen görüş nöropatik ağrı durumlarında nöronal hipereksitabilitenin anahtar rol oynadığı yönündedir. Bunun periferik mi, santral mi ya da ikisinin kombinasyonu mu olup olmadığı açık değildir.

### Tanı

Nöropatik ağrıda doğru tanı koymak çok önemlidir ve tedavinin doğru uygulanmasını sağlar. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, arttıran-azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel-psikolojik maluliyeti belirlemektir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli yer tutar.

### Ağrının Değerlendirilmesi

Nöropatik ağrı sendromunu oluşturan mekanizmaları tam olarak belirleyebilmek için bütün semptom ve bulguların araştırılması ve primer rol oynayan bir hastalık düşünülüyorsa, bu hastalığa yönelik testlerin tamamının yapılması gereklidir. Ağrı etiolojisini anlamak için ilk basamak detaylı medikal ve cerrahi hikaye almaktır. Hastanın klinik semptomlarının hangi parametrelerden oluştuğunu, özellikle ağrının lokalizasyonunu, özelliklerini, yoğunluğunu ve yapısını belirlemek için iyi bir hikaye alınmalıdır.

Spesifik uyarı kaynaklı bulguların varlığı ve yokluğu için hastayı değerlendirme de nörolojik muayene önemli bir yer tutar. Hasta başı basit nörolojik testleri içeren muayenede, hipoestezi veya hiperestezi gibi bulguların varlığı araştırılırken, duyu muayeneye özel önem verilmelidir. Hasta başında uygulanabilen testler Tablo 2'de görülmektedir.<sup>6,7</sup>

**Tablo 2.** Hasta başında uygulanabilen testler.

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

Mekanik ve termal allodinin ayrımı klinik olarak önemlidir. Nöropatileri anlamak için refleks, motor ve otonomik muayenelerin yapılması gereklidir. Testler dikkatli bir hikayeyi ve fizik muayeneyi tamamlar. Testler her ne kadar kısıtlı faydalar sağlasa da kantitatif olma avantajları vardır. Periferik nöropatili hastalarda sinir lif yoğunluğunu belirlemek için deri panç biyopsi spesmenlerinin immünohistokimyasal analizi önemli bilgiler verir.<sup>8</sup> Bu yöntem ile miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri tutulumu gözle görülebilir hale gelip tanısız değer taşır. Hekim; uyku bozukluğu, anksiyete veya depresyon gibi hastanın ağrı düzeyini ve yaşam kalitesini etkileyen durumlarında dikkate alınmalıdır.

### Ağrının Ölçülmesi

Ağrıyı ölçmek için subjektif ve yarı objektif teknikler kullanılmaktadır. Horizontal olarak 100 mm boyutunda cetvel ile ağrıyı ölçen vizüel analog skala (VAS) bu tekniklerden en eski ve en çok kullanılan yöntemdir. 0 noktası ağrının olmadığı 100 noktası ise hayal edilebilen maksimum ağrı noktası olarak belirlenmiş iken hastaya ağrısının hangi aralıkta olduğu sorulur. Hastalar subjektif olarak ağrılarını uyan noktayı işaretlerler. Ağrının derecesi sol uçtan mesafeli milimetrik ölçüm ile değerlendirilir.<sup>9,10</sup>

McGill Anket Formu hastaların subjektif ağrı tecrübesini spesifik etmelerine izin veren geçerli bir testtir. Genellikle kullanılan kısa form 5 noktalı sözel tanımlayıcı skalayı ve VAS'ı içerir. Nöropatik ağrı skalası (NPS) özellikle nöropatik

ağrı ile ilişkili istatistiksel özellik gösteren sıfatlar üzerine odaklanır.<sup>1</sup> Bu yüzden bu anket yarı kantitatif skora ulaşmak için bir yoldur.

#### NPS

##### 1. Şiddet

##### 2. Uyandırdığı hoşnutsuzluk

3. Ağrının 8 karakteri (keskin, yakıcı, derin, üşütücü, sıkıcı, hassas, derin, yüzeysel ve kaşıntıcı)

4. Zamansal profili (sürekli, aralıklı) değerlendirilir. NPS'deki 2 madde ağrı yoğunluğu ve ağrı rahatsızlığının global yönlerini değerlendirirken; değerlendirilen nöropatik ağrının ilave 8 özelliği; keskin, sıcak, hafif, soğuk, hassas, kaşıntılı, derin ve yüzeysel ağrı olmasıdır. Bu tip ağrı skalası tedavi sürecinde hasta takibi için de kullanılabilir.

Bu testlerin sonuçları hasta kontrolündedir ve multipl ağrı dışı davranışlar tarafından yönlendirilir. Fonksiyonel MRI veya benzer teknolojiler tanımlanana kadar, hastaların ağrı tecrübelerini ölçmek için bu tip testler, sahip olduğumuz en iyi testlerdir.<sup>11</sup>

#### Nöropatik Ağrıda Elektrofizyolojik Çalışmalar

İğne EMG'si: 1) İstirahat anındaki iğne EMG'si;

Kas istirahatte iken tam elektriksel sessizlik vardır. Nöropatide ise spontan aktiviteler görülür. (pozitif keskin dalga veya fibrilasyon).

2) İstemli hafif kasılma anındaki iğne EMG'si;

Nöropatide; geniş süre, büyük boy ve polifazi vardır.

3) İstemli tam kasılma anındaki iğne EMG'si; Normal kaslarda normal interferans varken, nöropatide seyrelme görülür.<sup>12</sup>

### Klinik Özellikler

Nöropatik ağrının oluşumunda ve devamlılığında sözü geçen patofizyolojik değişiklikler nöropatik ağrıyı klinik olarak diğer ağrılardan ayırarak, nöropatik ağrıya özgün çeşitli özellikler kazandırmaktadır. Bu özellikler:

1. Spontan hoş olmayan duyu (dizestezi) ve keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması şeklinde ya da yanıcı ağrı,

2. Ağrılı alanda duysal kayıp ya da duysal bozukluk,

3. İlgili dokularda uyarılara karşı değişmiş yanıt hali. Bu değişmiş yanıtlar ağrılı olmayan uyarıya ağrı yanıtı (allodini), ağrılı uyarana artmış ağrı yanıtı (hiperaljezi), temporal sumasyon ve hiperpatidir. Sempatik sinir sisteminin tutulumunda ise otonomik disfonksiyon ile bağlantılı belirtiler ortaya çıkar. Bunlar arasında vazomotor ve sudomotor değişiklikler bulunmaktadır. Bu belirtilere yanma, hiperaljezi ve allodini eşlik eder. Tüm bu değişikliklerin bulunduğu ve daha önce refleks sempatik distrofi, kozalji olarak tanımlanan sendromlar günümüzde "International Association for the Study of Pain (IASP)" tarafından kompleks rejyonel ağrı sendromları I ve II olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup>

### Patoloji

Nöropatik ağrıya yol açan sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu mekanik travmaya, iskemiye, sinir dejenerasyonu ya da inflamasyonuna bağlı olabilir. Bu duruma çeşitli patolojiler yol açar.

Bunlar periferik sinir sisteminden kaynaklanan nöropatik ağrılar [nöroma, sinir kompresyonu, sinir ezilmesi, kesilmesi, gerilmesi, nöropatiler (diyabetik nöropati, radyasyon nöropatisi, alkol nöropatisi, iskemik nöropati, portherpetik nevralsi)] olabildiği gibi santral sinir sisteminden kaynaklanan

nöropatik ağrılar da (spinal kordun kontüzyon, iskemi ve tümörleri, beyinsapı veya talamusun infarkt, tümör, travma gibi patolojileri) olabilir.

Sinir sisteminde hasar sıklıkla geçici iskemi nedeni ile ortaya çıkar ki bu kısmi nöronal kayıptan tam denervasyona kadar çeşitli değişikliklere yol açar.

### Nöropatik Ağrıdaki Semptomlar ve Mekanizmaları

**Allodini:** Normalde ağrı yaratmayacak bir uyarana ağrı oluşması demektir. Allodininin oluşum mekanizmalarından periferik nosiseptör sensitizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, C liflerin ektojik deşarjları sorumlu tutulmaktadır.

**Hiperaljezi:** Ağrılı bir uyarana abartılı yanıt verilmesidir. Periferik duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Sinir, arka kök, arka kordon, zedelenmeleri sonrasında; multipl fonksiyonel ve yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişiklikler sonucu oluşur.

**Parestezi:** Herhangi bir uyarandan olmaksızın ortaya çıkan karıncalanma gibi ağrısız histir. Ektojik deşarj sonucu ortaya çıkar.

**Dizestezi:** Herhangi bir uyarandan olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı histir. Santral duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Vurucu-batıcı ağrı ise inhibitör kontrolün kaybı sebebiyle ortaya çıkar.<sup>6,13,14</sup>

### Patofizyoloji

Santral sinir sisteminde oluşan herhangi bir hasar periferik ve santral etkilere yol açmaktadır. Sinir hasarı sonucu ortaya çıkan kimyasal maddeler periferde nosisepsiyona karşı ağrı eşik değerini düşürmektedir. Bununla birlikte sinir hasarı spontan deşarjlara da yol açmaktadır. İskemi demiyelinizasyona yol açarak ektojik impluslar oluşturur. Hasar görmüş sinir ile innerve olan vücut alanında periferik değişiklikler ortaya çıkabilir. Benzer değişiklikler afferent liflerde ve arka kök ganglionlarında da oluşup ektojik uyarı alanları meydana getirebilirler. Bu ektojik impuls alanları komşu dokuları etkileyerek ağrıyı artırır, ağrılı uyarı alanını genişletebilirler. Periferik sinir sistemi hasarı sadece periferik değişikliklere yol açmaz,

aynı zamanda arka boynuz hücrelerinde ve supraspinal düzeyde çeşitli santral değişikliklere de yol açar. Bu değişiklikler projeksiyon nöronlarının fizyolojik ve morfolojik değişiklikler nedeniyle artmış eksitasyonları ve normal inhibitör kontrol mekanizmasının bozulması nedeniyledir. Bu iki komponentin bozulması algı alanının genişlemesine yol açar ki, bu alan genişlemesi bir uyarıya alan dışı yanıt olarak kendini gösterir.

Sinir hasarı ile birlikte olaya sempatik sinir sistemi de karışabilir. Sempatik sinir sisteminin olaya katılması farklı mekanizmalardan kaynaklanan çeşitli değişikliklere yol açar. Sinir hasarının; periferik sinirler üzerindeki adrenerjik reseptörlerin belirmesine, periferik sempatik uyarının ve kanda noradrenalin miktarının artmasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>1,15-18</sup>

### **Kısaca Nöropatik Ağrı Sendromları Mononöropatiler**

Sıklıkla travmaya bağlı nöropatiler veya tuzak nöropatileri şeklinde görülmektedir. Travmatik nöropatilerde ağrı hem ilgili alanın artmış lokal hassasiyetinden hem de sinir dağılım alanındaki duyu bozukluklarından kaynaklanmaktadır.

#### **PHN**

Herpes Zoster'li olguların yaklaşık %10'unda PHN gelişir. Yaşlılarda oran daha yüksektir. Diabetes mellitus herpes zoster için predispozan bir faktördür ve PHN gelişme olasılığını artırır. Ağrı dermatomal veziküllerin iyileşmesinden sonra 4-6 hafta devam ediyorsa PHN tanısı konur. PHN ağrısı sürekli, yanıcı, sızlayıcı bir ağrı olup kimi zaman da bıçak saplanır tarzdadır. Spontan başlayabilir veya cildin hafifçe uyarılmasıyla tetiklenebilir. Deride genellikle hiperestezi ve hiperaljezi görülür fakat nadiren analjezi de olabilir. Sıklıkla dizestezi ve parestezi eşlik edebilir. Özellikle 60 yaş üzeri hastalarda PHN çok uzayabilir.<sup>19</sup>

**Tedavi:** PHN'de tedavi seçenekleri şunlardır:

1. Farmakolojik ajanlar: Narkotik ve non-narkotik analjezikler, antikonvülzanlar trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, E ve B<sub>12</sub> vitamini, kortikosteroidler (lokal, epidural, sistemik), levodopa, ergo deriveleri, protamin.

2. Lokal anestezipler: Lokal infiltrasyon, periferik sinir bloğu, sempatik blok.

3. Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), intratekal lokal anestezipler.

4. Dorsal rizotomi, sempatektomi, dorsal kök giriş bölgesi lezyonu

5. Diatermi, vibrasyon, akupunktur.

### **Polinöropatiler**

#### **Diyabetik nöropati**

Nöropatik ağrının en sık nedeni diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropatinin oluşmasında farklı mekanizmaların rolü vardır. Üzerinde en çok durulan ve çalışılan "sorbitol yolu" ile ilgili olanıdır. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle bu yolun aşırı çalışması hücre içinde sorbitol birikimine yol açar. Bu birikim hücre içinde miyoinositol ve taurin azalmasına yol açar ve bunun sonucu olarak hücre metabolizması bozulur. Hücre içinde taurin ve miyoinositol azalışı, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP'az aktivitesinin azalmasına ve sinir iletim hızının düşmesine yol açtığı bildirilmiştir. İkinci mekanizma endonöral kan akım hızında azalma ve sinir iskemisidir. Sinir kan akımının azalması sinir ileti hızında azalmaya yol açar. Nörotrofik faktörlere ilişkin bozuklukların diyabetik nöropatiden sorumlu olabileceğine ilişkin bulgularda elde edilmiştir.<sup>20-22</sup>

Diyabetik nöropatinin gelişiminde otoimmün mekanizmaların rolü konusundaki görüşler son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Diyabetik lumbosakral radikülopleksopatisi olan olguların sinir biyopsilerinde mikroskopik vaskülit varlığını gösteren pek çok çalışma vardır. Bu bulgular diyabetik nöropati tedavisinde ön planda intravenöz immünglobulin olmak üzere immünmodülatuar tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir.<sup>23</sup>

Diyabetik nöropati klinikte mononöropati veya polinöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabette sıklıkla 3. kranial sinir nöropatisi görülmektedir. Ayrıca median ulnar, peroneal, femoral

ve lateral kutanöz sinirler de tutulur. Ağrı hasta tarafından zonklama, yanma, distal alanlarda kramp ve acıma şeklinde ifade edilir.

Diyabetik hastaların %35 gibi yüksek bir oranında duysal simetrik polinöropati görülmektedir. Ayrıca, yanma şeklindeki ağrı şikayetine uyusukluk, parestezi ve otonomik disfonksiyon da eşlik edebilmektedir.<sup>24</sup>

### **Amputasyon Sonrası Ağrı**

#### **Fantom ekstremitte ağrısı (FEA)**

FEA cerrahi veya travmatik amputasyon sonrası gelişen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ağrıya duysal bozukluklar, parestezi, dizestezi, hiperpati eşlik edebilir. Fantom ağrısı %50-75 oranında amputasyon sonrası ilk hafta içinde ortaya çıkabileceği gibi kimi olgularda birkaç ay ya da yıl sonra ortaya çıkabilir. FEA'nın temelinde preamputasyon ağrısının rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu ilişki açık değildir. Amputasyon sonrası faktörlerin de FEA'daki rolü büyüktür.

Ağrının şiddeti hastadan hastaya farklılık gösterir. Şiddetli ağrı genellikle parestezi ile birlikte dir. Devamlı ve aralıklı olabilir. Ağrı kalitesi de çok değişkendir. Yanıcı, kramp tarzında, sızlayıcı ve patlayıcı olan keskin ağrı şeklinde tarif edilir. Ağrı fantom (mevcut olmayan) ekstremitenin distalinde (el ve ayaklarda) lokalizedir. Güdük ağrısında genellikle kesi bölgesinde palpe edilebilen bir nöroma vardır.

Güdüğe dokunma ve basınç, emosyonel gerilim, hava değişikliği, otonomik ve refleks hareketler, diğer vücut bölgelerinin uyarılması ağrıyı arttırabilir. İstirahat, soğuk veya sıcak uygulaması ve protez uygulaması ağrıyı ortadan kaldıracaktır. Fantom ağrısı genellikle tedrici bir şekilde azalır ve 1-2 yıl içinde kaybolur.<sup>25</sup>

### **Nöropatik Ağrı Sendromlarının Epidemiyolojisi ve Ekonomik Anlamı**

Yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak nöropatik hastalıkları maliyet, eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı açısından nöropatik olmayan hastalıklar ile karşılaştıran (nöropatik komponentin eşlik ettiği

boyun ağrısı, kozalji ve diyabetik nöropati gibi hastalıkların da dahil edildiği) bir çalışmada; osteoartrit, depresyon ve koroner arter hastalığı gibi eşlik eden kronik hastalıkların, maliyetin (3 kat fazla) ve ilaç kullanımının nöropatik hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Nöropatik hastaların %75'i ağrı nedeni ile tedavi almalarına karşın, bu hastaların küçük bir grubu nöropatik ağrıya eşlik eden semptomlardan dolayı antiepileptik veya trisiklik antidepresan ilaçlar kullanabilirler. Bu tedaviyi alan nöropatik hastaların %50'sinden fazlasında opioidlerin ve non-steroid antiinflatuar ilaçların kullanımı yaygındır.<sup>26</sup>

Ağrı, fiziksel ve sosyal fonksiyonlardaki gerileme, anormal ruh değişikliklerine ve yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe neden olarak nöropatik ağrının, psikososyal sonuçlarını oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar psikososyal sonuçlardan biri olan depresyonun zayıf tedavi uygulamaları ile ilişkili bir faktör olduğunu göstermiştir.<sup>27</sup>

Sonuç olarak, nöropatik ağrının fizyopatolojisi net olarak tanımlanmamıştır ve bundan dolayı da tanı ve tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır.

### **Tedavi**

Öncelikle hasta detaylı olarak değerlendirilir ve ortaya konabilir mekanizma saptanırken (teşhis çalışması), altta yatan santral sinir sistemi disfonksiyonunu ortadan kaldırmak ve neden olan hastalığa ilişkin semptomları azaltmak için uygun bir tedavi stratejisi geliştirilmelidir. Antidepresanlar, antikonvülzanlar ve antiaritmikler gibi klasik olduğu düşünülen ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir.<sup>28</sup> İnsanlarda spesifik nöropatik ağrı semptomlarını azaltan veya nöropatik ağrıyı hafifleten bu ilaçların etkinliğini değerlendiren randomize, kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Nöropatik ağrı semptomları üzerine, klinik çalışmalarda faydalı olduğu gösterilen ilaçlar Tablo 3'te listelenmiştir ve seçilen ajanların doz uygulaması Tablo 4'te sunulmuştur.<sup>29-31</sup>

Genellikle yanma ve ağrı için trisiklik antidepresanlar en etkin ajanlar iken fenitoin sodiyum (Dilantin) orta derecede etkili, karbamazepin

**Tablo 3.** Nöropatik ağrı semptomları üzerine etkin ilaçlar.

| Semptomlar          | İlaçlar  |
|---------------------|--|
| Hiperaleji          | Emla krem<br>Gabapentin<br>Pregabalin<br>Lidokain  |
| Allodini            | Gabapentin<br>Pegabalin<br>Ketamin<br>Lidokain<br>Morfin   |
| Yanıcı, batıcı ağrı | Amitriptilin<br>Karbamazepin<br>Gabapentin<br>Pregabalin<br>İmipramin<br>Lamotrijin<br>Fenitoin<br>Venlafaksin |
| Yanıcı ağrı         | Amitriptilin<br>Gabapentin<br>Pregabalin<br>Fenitoin İ.V.  |

**Tablo 4.** Nöropatik ağrıda kullanılan ajanlar ve dozları.

| İlaçlar                 | Doz aralığı        |
|-------------------------|--------------------|
| <b>Antikonvülzanlar</b> |                    |
| Karbamazepin            | 100-1000 mg/gün    |
| Gabapentin              | 900-3600 mg/gün    |
| Pregabalin              | 300-600 mg/gün     |
| Lamotrijin              | 150-500 mg/gün     |
| <b>Antidepresanlar</b>  |                    |
| Amitriptilin            | 10-200 mg/gün      |
| İmipramin               | 10-200 mg/gün      |
| Venlafaksin             | 37.5-340 mg/gün    |
| Nortriptilin            | 10-160 mg/gün      |
| Paroksetin              | 40 mg/gün          |
| <b>Opioidler</b>        |                    |
| Oksikodon               | 60-160 mg/gün      |
| Tramadol                | 400 mg/gün         |
| Morfin                  | 30-300 mg/gün      |
| <b>Diğerleri</b>        |                    |
| Lidokain                | 0.25-2 mg/kg/gün   |
| Ketamin                 | 0.25-0.5 mg/kg/gün |

(Tegretol) ise en az etkin ajandır. Trigeminal nevraljideki gibi batıcı ağrı için genellikle tam tersi doğrudur ve karbamazepin ilk tercihtir. Gabapentin

(Neurontin) narkotik olmayan bir ajan olup ağrı kontrolünde alternatif ajan olabilir. Trisiklik antidepresanlar içinde amitriptilin ağrıdan dolayı uyuyamayan hastalarda özellikle sedatif etkisinden dolayı faydalıdır. Bazı hastalarda yukarıdaki ilaçlardan herhangi birisi, diğer antidepresanlar, baklofen veya fenotiazinler ile kombine edildiğinde daha faydalı olabilir. Narkotikler yaşlı hastalarda daha az kullanılmasına karşın nadiren semptomları azaltmak için tercih edilebilir.

TENS bir diğer tedavi yöntemidir. Fiziksel tedavi ile özellikle birçok olgunun ilerleyici kabiliyet kaybından sorumlu görülen patolojik immobilizasyonu azaltmak için kullanılabilir. Differansiyel sempatik ve somatik sinir bloklarının tanı değeri olabilir ve tekrarlandığında, ilerleyen daha çok ağrısız dönemler ile bazen kümülatif terapötik fayda sağlayabilir. Dikkatli seçilmiş ciddi ağrılı hastalarda, efektif tedaviler arasında cerrahi sempatektomi, dorsal kolon stimülasyonu ve intratekal morfin uygulaması yer almaktadır.<sup>9</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Fessard D, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Raven Press; 1953.p.141-66.
2. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl* 1999;173:7-11.
3. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: Rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl A):61-8.
4. Fournier RS, Holder LE. Reflex sympathetic dystrophy: Diagnostic controversies. *Semin Nucl Med* 1998;28:116-23.
5. Tasker RR, Tsuda T, Hawrylyshyn P. Clinical neurophysiological investigation of deafferentation pain. In: Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia-London: Lea and Febiger; 1990.p.713-38.
6. Baron R. Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16(2 Suppl):S12-20.
7. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23-37.
8. Arezzo JC. New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999;107(2B):9S-16S.
9. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-99.
10. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.
11. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997;48:332-8.

12. White S. Assessment of chronic neuropathic pain and the use of pain tools. *Br J Nurs* 2004;13:372-8.
13. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
14. Nordin M, Nyström B, Wallin U, Hagbarth KE. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain* 1984;20:231-45.
15. Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. The pathophysiology of degenerative disease of the lumbar spine. *Orthop Clin North Am* 1983;14:491-504.
16. Loeser DJ. Peripheral nerve disorders. In: Bonica JJ, ed. *The Management of Pain*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia-London: Lea and Febiger; 1990.p.65-78.
17. Price RW. Herpes zoster: An approach to systemic therapy. *Med Clin North Am* 1982;66:1105-18.
18. Scadding JW. Peripheral neuropathies. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh-London: Churchill Livingstone; 1989.p. 154-61.
19. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: The never-ending challenge. *Pain Pract* 2005;5:327-40.
20. Grabow TS, Christo PJ, Raja SN. Complex regional pain syndrome: Diagnostic controversies, psychological dysfunction, and emerging concepts. *Adv Psychosom Med* 2004;25:89-101.
21. Porte D Jr, Schwartz MW. Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic? *Science* 1996;272:699-700.
22. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S31-7.
23. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:250-66.
24. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM. The learned nonuse phenomenon: Implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 2006;42:241-56.
25. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1-11.
26. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5:143-9.
27. Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2000;16(2 Suppl):S101-5.
28. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001;12:447-59.
29. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA<sup>®</sup>) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1999;81:203-9.
30. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999;89:985-8.
31. Jackson KC 2nd. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pharmacotherapy for neuropathic pain*. *Pain Pract* 2006;6:27-33.