

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**2003-2023 YILLARI ARASINDA AĞRI POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN
AKUT HERPES ZOSTER NEVRALJİSİ VE POST HERPETİK NEVRALJİ
HASTALARININ MEDİKAL ANALJEZİK TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Okan TALAY

TRABZON - 2024

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**2003-2023 YILLARI ARASINDA AĞRI POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN
AKUT HERPES ZOSTER NEVRALJİSİ VE POST HERPETİK NEVRALJİ
HASTALARININ MEDİKAL ANALJEZİK TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Okan TALAY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erdem Nail DUMAN

Doç. Dr. Ersagun TUĞCUGİL

TRABZON - 2024

TEŞEKKÜR

Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerin yanında insani değerler kazanmama katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, her zaman baba şefkatiyle yaklaşan, çok değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Erdem Nail DUMAN'a, tez çalışmalarım sırasında gösterdiği duyarlılık ve yardımlarından dolayı yardımcı tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ersagun TUĞCUGİL'e

Beraber çalıştığımız süre boyunca, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane, yoğun bakım ve poliklinik çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her an özlemini duyduğum, çok özlediğim canım anneme ve her zaman sevgisini hissettiğim canım babama, Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Okan TALAY

ÖZET

2003-2023 YILLARI ARASINDA AĞRI POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN AKUT HERPES ZOSTER NEVRALJİSİ VE POST HERPETİK NEVRALJİ HASTALARININ MEDİKAL ANALJEZİK TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı polikliniğimize 01.01.2003 –31.12. 2023 tarihleri arasında başvuran Akut Herpetik Nevralji (AHN) ve Postherpetik Nevralji (PHN) hastalarımızda uyguladığımız medikal analjezik tedavilerimizin etkinliğinin, 20 yılı aşkın klinik deneyimine dayalı olarak değerlendirilerek bu hasta gruplarında minimal yan etkili optimal tedavi protokollerinin belirlenmesidir. Hasta subgruplarında, ilaçlar arasındaki etkinlik değerlendirilmesi, tek başına ve kombinasyon şeklinde kullanılan ilaçlar arasında etkinlik değerlendirilmesini hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı polikliniğimize 01.01.2003 –31.12. 2023 tarihleri arasında başvuran Akut Herpes Nevraljisi (AHN) ve Postherpetik Nevralji (PHN) tanısı konulan hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tespit edilen 425 hastanın yaş ve cinsiyet bilgileri, hastalığın lezyon lokalizasyonu, dermatomal dağılımları, eşlik eden maligniteler, komplikasyonlar ve tedavi seçenekleri, kiniğimize başvuru sırasındaki ağrı değerleri ve tedavi sonrası ağrı değerleri, kullanılan ilaçlar ve bunların ağrı üzerindeki etkileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Polikliniğine 01.01.2003 – 31.12.2023 tarihleri arasında başvuran 425 AHN ve PHN tanısı almış hasta dahil edildi. Hastaların çoğunun nöropatik ağrı semptomlarından yakındığı görüldü. Bu ağrıların tedavilerinin çoğunun gabapentinoidlerle (gabapentin, pregabalin) başarılı bir şekilde yapıldığı görüldü. Gerektiğinde gabapentinoidlere eklenen zayıf opioid ve NSAİİ'lerin de ağrı tedavisinde etkili olduğu görüldü.

Sonuç: Genel olarak, çalışmamız Akut Herpes Zoster ve Post Herpetik Nevralji ağrısında gabapentin ile pregabalin gibi antikonvülzan gabapentinoidlerle tedavinin özellikle nonsteroid antiinflatuar ve zayıf opioidlerle kombinasyonunun ağrı yönetiminde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, tedavi yaklaşımlarının hastanın bireysel özelliklerine göre düzenlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut Herpes Zoster Nevraljisi, Post Herpetik Nevralji, Medikal Analjezik Tedavi.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF MEDICAL ANALGESIC TREATMENTS APPLIED TO PATIENTS WITH ACUTE HERPES ZOSTER NEURALGIA AND POSTHERPETIC NEURALGIA REFERRED TO OUR PAIN CLINIC BETWEEN 2003-2023

Aim: The aim of the study was to investigate the effects of medical analgesics applied in patients with Acute Herpetic Neuralgia (AHN) and Postherpetic Neuralgia (PHN) admitted to the outpatient clinic of the Department of Anesthesiology and Reanimation, Division of Algology, between January 1, 2003, and December 31, 2023. Based on over 20 years of clinical experience, we assessed the effectiveness of our treatments and aimed to determine optimal treatment strategies with minimal side effects. By evaluating treatment protocols in different patient subgroups, we sought to compare the efficacy of individual drugs as well as their combinations.

Methods and Materials: With the approval of the ethics committee, the files of patients diagnosed with Acute Herpetic Neuralgia (AHN) and Postherpetic Neuralgia (PHN) admitted to our outpatient clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Division of Algology between 01.01.2003 and 31.12.2023 were retrospectively evaluated. Age and gender information, lesion localization, dermatomal distribution, accompanying malignancies, complications and treatment options, pain values at presentation to our clinic and pain values after treatment, medications used and their effects on pain were recorded in 425 patients.

Results: The study included 425 patients diagnosed with Acute Herpetic Neuralgia (AHN) and Postherpetic Neuralgia (PHN) who were admitted to the Algology Outpatient Clinic of the Department of Anesthesiology and Reanimation, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 01.01.2003 and 31.12.2023. Most patients presented with neuropathic pain symptoms. These symptoms were predominantly managed successfully with gabapentinoids (gabapentin, pregabalin). Additionally, weak opioids and NSAIDs, when added to gabapentinoids as needed, were also found to be effective in pain management.

Conclusions: In general, our study demonstrates that treatment with anticonvulsant gabapentinoids such as gabapentin and pregabalin, especially in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and weak opioids, is effective in the management of pain in Acute Herpes Zoster neuralgia and Postherpetic Neuralgia. These findings are consistent with other studies in the literature and emphasize the importance of tailoring treatment approaches according to the individual characteristics of the patient.

Key Words: Acute Herpes Zoster Neuralgia, Post Herpetic Neuralgia, Medical Analgesic Treatment.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	
ÖZET.....	
SUMMARY.....	
İÇİNDEKİLER.....	
KISALTMALAR DİZİNİ.....	
TABLOLAR DİZİNİ.....	
GRAFİKLER DİZİNİ.....	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. Ağrı ve Nöropatik Ağrı Tanımı ve Sınıflandırılması.....	
2.1.1. Ağrının Fiziopatolojisi.....	
2.1.2. Ağrıda Bağışıklık Sisteminin Rolü.....	
2.1.3. Ağrı Duyarlılığının İmmün Regülasyonu.....	
2.2. Nöropatik Ağrı Semptomları.....	
2.3. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçümleri.....	
2.4. Zona Hastalığının Tanımı ve Komplikasyonları.....	
2.4.1. Herpes Zoster Virüsü.....	
2.4.2. Post Herpetik Nevralji.....	
2.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	
2.5.1. Nonfarmakolojik Tedaviler.....	
2.5.2. Farmakolojik Tedaviler.....	
2.5.3. Girişimsel Tedavi Yöntemleri.....	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	
3.1. Çalışma Protokolü.....	
3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	
3.3. İstatistiksel Analiz.....	
4. BULGULAR.....	
4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri.....	
4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri.....	
4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri.....	
5. TARTIŞMA.....	

6. SONUÇ.....	
7. KAYNAKLAR.....	



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HSV	: Herpes simpleks virüs
AHZ	: Akut Herpes Zoster
AHN	: Akut Herpes Zoster Nevraljisi
IV	: Intravenöz
NA	: Nöropatik ağrı
PHN	: Postherpetik nevrâlji
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VZV	: Variselle zoster virüs

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Gabapentin ve Pregabalinin Kullanımı Sonrası NRS Değişimi.....	
Tablo 2.	Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değişimi.....	
Tablo 3.	Gabapentin+ Tramadol ve Pregabalin+Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değişimi.....	
Tablo 4.	Gabapentin+NSAİD +Tramadol ve Pregabalin+NSAİD+Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değişimi.....	

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1.	Herpes Zoster Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	
Grafik 2.	a. Hastaların Sigara Kullanım Oranı, b. Hastaların Alkol Kullanım Oranları.....	
Grafik 3.	Zona Ağrısı Olan Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları.....	
Grafik 4.	Akut Herpes Zoster Lezyonlarının Dermatomal Dağılım Oranları.....	
Grafik 5.	AHN ve PHN Vakalarının Komorbid Hastalıkları.....	
Grafik 6.	a. Kemoterapi alma oranları, b. Radyoterapi alma oranları, c. Kronik Steroid Kullanım Oranları.....	
Grafik 7.	Hastaların Tariflediği Ağrı Türleri ve Oranları.....	
Grafik 8.	Hastaların Zona Ağrısına Eşlik Eden Semptomları ve Oranları.....	
Grafik 9.	Tedavi Öncesi ve Sonrası NRS Değerleri.....	
Grafik 10.	AHN ve PHN’li Hastalara Reçete Edilen İlaçlar.....	
Grafik 11.	Gabapentin ve Pregabalin Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri.....	
Grafik 12.	Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri.....	
Grafik 13.	Gabapentin+ +Tramadol ve Pregabalin+ +Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri.....	
Grafik 14.	Gabapentin+NSAİD +Tramadol ve Pregabalin+NSAİD+Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri.....	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, hem dünya genelinde hem de ülkemizde giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Uzmanlar, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte ağrı probleminin daha da artacağını öngörmektedirler. Ağrı semptomları başlangıç süresine göre akut ve kronik ağrı olmak üzere iki kategoride sınıflandırılırken, oluşum mekanizmasına göre nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (1).

Periferik veya santral sinir sisteminin bir lezyonu sonucu ortaya çıkan ağrı nöropatik ağrı olarak adlandırılmaktadır. Nöropatik ağrı, popülasyonun yaklaşık olarak %18'ini etkileyen ciddi ve sık görülen bir ağrıdır. Toplumda sık görülmesine rağmen nöropatik ağrı tanısı sıklıkla atlanabilmektedir. Nöropatik ağrılı hastaları değerlendirirken sinir sisteminin her düzeyindeki herhangi bir patolojinin ağrı nedeni olabileceği unutulmayıp duyuşal sistem, motor sistem ve otonomik sistem tümüyle değerlendirilmelidir (1).

Herpes zoster veya zona, insan herpes virüsü 3 (HHV 3) olarak da bilinen suçiçeği-varisella zoster virüsü (VZV) ile ortaya çıkar. Duyusal gangliyonlardaki latent suçiçeği enfeksiyonunun reaktivasyonundan kaynaklanır. Hastalığın klinik formu, genellikle sınırlı dermatomal dağılımla ortaya çıkan, ağrılı, tek taraflı veziküler bir erüpsiyon ile karakterizedir (2).

Çalışmalar, herpes zoster'in klasik olarak çoğunlukla 50 yaşından büyük yetişkinleri etkilediğini göstermiştir. Herpes zoster hastalarında PHN insidansının %9-34 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Herpes zoster enfeksiyonu çok ağrılı olabileceğinden, yeterli ağrı kontrolü önemlidir. Antiviral tedavinin akut ağrının etkili bir şekilde giderilmesi için kullanılan ilaçlar/yöntemler ile kombinasyonu PHN riskini azaltabilir, çünkü şiddetli akut ağrı PHN için bir risk faktörüdür. Ağrı derecesine göre ağrı kontrolü için öneriler olmasına rağmen, herpes zoster hastalarında akut ağrı için oral tedavilerle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (4).

Ağrı kontrolünde topikal ve sistemik ajanlar kullanılabilir. Topikal ajan olarak lidokain ve kapsaisin kullanılabilir. Sistemik tedavilerde NSAİİ, TCA (Trisiklik antidepresanlar), SNRI'lar (Duloksetin, Venlafaksin), Gabapentinoidler (Pregabalin, Gabapentin), Opiodler (Morfin, Tramadol, Oksikodon, Fentanil) tercih

edilebilir. Gabapentinoidler, nöropatik ağrıda opioidlerden daha etkili olması nedeniyle tedavide sıklıkla birinci basamak ajan olarak kullanılmaktadır. Literatürde opioidlerin kullanımını destekleyen kanıtlar da bulunmaktadır. Bu hasta gruplarında medikal tedaviye ek olarak girişimsel ağrı tedavileri de uygulanabilmektedir. (4).

Bu çalışma, ülkemizde ve dünyada yapılmış olan diğer herpetik nevralji analjezisi çalışmaları ile karşılaştırılarak 20 yılı aşkın klinik deneyimimizin verilerine dayanarak, AHN ve PHN tedavisindeki mevcut tedavi protokollerinin doğrulanmasına ya da güncellenmesine katkı sağlayabilir. Bunun yanında kullanılan ilaçların bu hasta gruplarının tedavisindeki yerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Bu sayede tedaviden fayda görecektir hasta profili belirlenebilir ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçilerek, ülkemize sosyoekonomik açıdan katkı sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı ve Nöropatik Ağrı Tanımı ve Sınıflandırılması

Ağrı, devam eden ya da yaklaşmakta olan doku hasarının bir uyarıcısı olarak hizmet eden hayatta kalma mekanizmasıdır. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından “vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel ve hoş olmayan bir duygu” olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrı, nörolojik, psikolojik ve fizyolojik bileşenlerle birlikte otonom bozukluk belirtilerinin kalıcı olduğu bir hastalık sürecidir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), kronik ağrıyı "normal iyileşme süresini aşan ağrı" olarak tanımlamaktadır. Farklı yaklaşımlar bulunmasına rağmen, en yaygın kabul gören tanım, tedaviye rağmen 3 aydan uzun süren ağrının kronik olarak değerlendirilmesidir. 2011 yılında Amerika’da yayınlanan Tıp enstitüsü raporuna göre her 3 Amerikalıdan biri kronik ağrı çekmektedir. Bu sayı kalp hastalığı, kanser ve diabet hastalığından toplam etkilenen kişi sayısından daha fazladır. Avrupa’da kronik ağrı prevalansı %25-30 dur. Ülkemizde erişkinlerde ağrı prevalansı ve ağrının giderilmesi için kişilerin kullandıkları yöntemleri araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Erdine ve arkadaşlarının 2001 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada, ülkemizde ağrı prevalansının %63.7 olduğu ortaya konulmuştur (5).

IASP tarafından tanımlanan nöropatik ağrı, periferik veya merkezi sinir sistemindeki başlangıç lezyonları veya fonksiyon bozuklukları sonucunda ortaya çıkan bir tür ağrıdır (6). IASP'nin nöropatik ağrıya ilişkin güncel tanımı, somatosensöryel sistemde meydana gelen bir lezyon veya hastalığın doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrıyı 'nöropatik ağrı' olarak nitelendirir. Bu tanım, Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) tarafından revize edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise kronik ağrıyı büyük bir halk sağlığı sorunu olarak kabul etmektedir. Kronik ağrısı olan hastaların yaklaşık beşte biri kronik nöropatik ağrıdan muzdariptir. Kronik nöropatik ağrının prevalansı genel popülasyonun % 6.9-10’u kadardır (1).



2.1.1. Ağrının Fizyopatolojisi

Vücuda yapılan ağrılı uyarılar ya da doku hasarı periferik sinirlerin nosiseptör adı verilen serbest sinir uçları (primerafferent nöron) tarafından algılanır. Nosiseptörlerin periferik sonları transdüser olarak davranır ve uyarı bölgesindeki mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi elektriksel aktiviteye çevirdikten sonra santral sinir sisteminde dorsal boynuza iletir. Nosiseptörler bulundukları dokulara ve farklı uyarılara verdikleri yanıtlara göre alt gruplara ayrılmaktadırlar. Mekanik ve termal uyarılara duyarlı olan miyelinli A- δ (delta) lifleri 'ilk ağrı' adı verilen hızlı keskin ağrı yanıtını oluşturur. Miyelinsiz C lifleri, güçlü mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarıcılara duyarlıdır ve 'ikinci ağrı' olarak bilinen gecikmiş bir ağrı tepkisini üretirler. Ağrılı uyarıları ileten periferik liflerin hücre gövdeleri, yani ağrı yolunun birinci nöronları, arka kök ganglionlarında bulunur. Bu lifler, buradan spinal korda girerek substansia gelatinosa'da arka boynuz hücreleriyle sinaps yapar ve bu hücreler ikinci nöron olarak adlandırılır. Ağrı yolunun üçüncü nöronu ise talamustadır. Arka boynuzda bulunan projeksiyon nöronları oluşan sinyalleri anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletirler. Arka boynuzdaki nosiseptif sinyallerin transmisyonunda, eksitatör aminoasitler arasında yer alan aspartat ve glutamat, N-Metil-D-aspartat (NMDA) ve 2-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksozolepropionik asit (AMPA) reseptörleri üzerinde etkili olan Substant-P (SP) gibi bir çok madde rol oynar. (1).

Ağrılı uyarının varlığında ağrı hissinin oluşumu için bir seri elektriksel ve kimyasal süreç yaşanmaktadır. Bu süreçlerin oluşturduğu sonuç bilgisi ağrı olarak algılanmaktadır. Dört aşamadan oluşan bu sürecin ilki transdüksiyon'dur. Transdüksiyon; nosiseptörlerin zararlı uyarıyı nosiseptif sinyallere dönüştürmesi aşamasıdır. İkinci aşama olan transmisyon, sinir lifleri boyunca nosiseptif sinyallerin yaralanma bölgesinden santral sinir sistemine iletilmesidir. Üçüncü aşama modülasyon; sinaptik bölgelerde ya da santral sinir sisteminde nosiseptif sinyallerin arttırılması, azaltılması veya bölgesel kolaylaştırma ya da inhibisyon yoluyla modüle edilmesidir. Dördüncü aşama olan persepsiyon, ilk üç aşamadaki bilgilerin sentez edilip; sonuç bilgisinin kortekste 'ağrı' olarak algılanmasıdır (1).

2.1.2. Ağrıda Bağışıklık Sisteminin Rolü

Bağışıklık sistemi, vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan ve doku onarımını sağlayan bir sistemdir. Son araştırmalar, bağışıklık sisteminin ağrı algısını doğrudan etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle, inflamasyon adı verilen bağışıklık tepkisi, ağrı duyusunu artırabilir. İnflamasyon, vücutta doku hasarı veya enfeksiyon olduğunda ortaya çıkar ve ağrı hissini tetikleyebilir. Bağışıklık sistemi aynı zamanda ağrıya bağlı olarak ortaya çıkabilen inflamasyonun kontrolünde de rol oynar. İmmün hücreleri ve molekülleri, inflamasyonun şiddetini ve süresini düzenleyerek ağrının azalmasına veya artmasına katkıda bulunabilir. Kronik inflamasyon veya immün yanıtın bozulması, uzun süreli ağrıya neden olabilir ve bu durumda bağışıklık sisteminin rolü daha da önem kazanır. Son zamanlara kadar, fizyolojik ve patolojik ağrının genellikle periferik ve merkezi sinir sistemindeki duyuşal nöronlarda meydana geldiğı ve bu duyuşal sistemin aktivasyonunun kardiyovasküler, solunum, endokrin, koagülasyon ve immün sistem üzerinde ikincil bir etkiye sahip olduğı düşünölmüştür. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan immünoloji araştırmaları, immün sistemin sadece ikincil etkilenmekle kalmayıp doğrudan patolojik ağrının oluşum süreçlerini tetiklediğini ve ruhsal-bilişsel disfonksiyonlara yol açtığını öne sürerek bu görüşleri sorgulamıştır (7).

2.1.3. Ağrı Duyarlılığının İmmün Regölasyonu

Nosiseptör nöronlar; immün hücre kaynaklı sitokinler, lipidler, proteazlar ve büyüme faktörleri reseptörlerini eksprese eder. Aktivasyon sonrası bu reseptörler fosforilasyon ve diğör mekanizmalar yoluyla zararlı uyanları anahtar moleküler transdüserleri olan TRPV1 ve TRPA1'i, ayrıca Nav 1.7, Nav 1.8 ve Nav 1.9 dahil olmak üzere iyon kanallarının kapı özelliklerini değıştiren sinyal nöronlarına aracılık eder ve nöronal ateşlemenin artmasına neden olur (8). Ağrılı uyan sonrası sinir hücrelerinde yapılan elektron mikroskopik incelemelerde nosiseptör sinir terminallerinin mukozal dokulardaki mast hücreleri ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Aktivasyon üzerine mast hücreleri ağrı sensitizasyonuna neden olan nosiseptörlere etki eden sitokinleri (IL-5, TNF- α , IL-6, IL1 β , 5HT, histamin ve NGF) serbest

bırakır (9). Mast hücreleri, aktif inflamasyon sırasında ağrıya katkılarının yanı sıra kronik inflamatuvar koşullarda da birikip ağrının kronikleşmesine katkıda bulunur (10).

2.2. Nöropatik Ağrı Semptomları

Ağrı deneyimi üç boyuttan oluşur: duyuşsal (sensory-discriminative), bilişsel (cognitive-evaluative) ve duygusal (affective-motivational). Ağrıya verilen duyuşsal ve duygusal tepki, kültürel ve toplumsal özelliklerle şekillenir. Nöropatik ağrının doğru değerlendirilmesi için geniş bir tıbbi öykü, fizik muayene ve karakteristik semptomların incelenmesi gereklidir (1).

Nöropatik ağrı, spontan olarak veya uyarı ile tetiklenebilir. Hiperaleji, ağrılı uyaranlara karşı aşırı duyarlılık, allodini ise normalde ağrıya neden olmayan uyaranların ağrı oluşturmalarıdır. Hiperestezi, normalde ağrılı olmayan uyaranlara aşırı duyarlılık; hipoestezi ise ağrılı uyaranlara karşı duyarlılığın azalmasıdır. Hipopati, tekrarlayan uyaranlara karşı ağrı eşliğinin düşmesi ve ağrı cevabının artmasıdır (1).

Uyarıya bağlı olmayan ağrılarda dizestezi (rahatsız edici anormal duyuşlar) ve parestezi (acısız anormal duyuşlar) semptomları olabilir. Hastalar yaygın olarak yanma, iğne batması, karıncalanma ve uyuşukluk hissederek. Ağrının yeri, karakteri, şiddeti, süresi, arttıran ve azaltan faktörler, uyku ve günlük aktivitelerle ilişkisi detaylı sorgulanmalı, duyu ve motor muayeneleri yapılmalıdır. Örneğin, diyabetik veya kemotapiye bağlı nöropatilerde eldiven-çorap tarzında duyu azalması ve refleks kaybı gözlemlenebilir (1). Zona sırası ve sonrasındaki nöropatik ağrılarda da etkilenen dermatom boyunca uyuşma, karıncalanma, yanma ön plandadır.

2.3. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçümleri

Ağrının subjektif olması, değerlendirilmesini zorlaştırır. Görsel Analog Skala (VAS), ağrı şiddetini ölçmek için yaygın olarak kullanılır. VAS, 10 cm'lik bir çizgi üzerinde "ağrı yok"tan "en şiddetli ağrı"ya kadar derecelendirilir ve hastadan hissettiği ağrı seviyesini işaretlemesi istenir. Bu puan cetvelle ölçülerek 0-10 arasında değerlendirilir.

Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (NRS), ağrıyı değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu ölçekte, ağrı 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (en yoğun ağrı) arasında bir puanla derecelendirilir. Hastadan kendi ağrı seviyesini en iyi yansıtan sayıyı seçmesi istenir.

Sözel Ağrı Derecelendirme Ölçeği (VRS), ağrıyı sözel ifadelerle değerlendiren bir ölçektir. Bu ölçekte, "Ağrı yok", "hafif ağrı", "orta dereceli ağrı", "şiddetli ağrı", "çok şiddetli ağrı" ve "olabilecek en şiddetli ağrı" gibi ifadeler kullanılarak ağrı düzeyi 0 ile 5 arasında puanlanır. Bu yöntem, hastanın mevcut subjektif ağrı düzeyini belirlemede kullanışlıdır. Ayrıca, son 24 saat içindeki en yoğun, en hafif veya ortalama ağrı seviyelerinin belirlenmesinde ve ağrının günlük yaşam üzerindeki etkisinin derecelendirilmesinde de kullanılabilir. Pediatrik hastalarda veya konuşma bozukluğu olanlarda ya da okur yazarlığı olmayan hastalarda Wong- Baker /yüzler ağrı ölçeği tercih edilebilir (11).

Ağrının kişiye özgü bir semptom olması ve subjektif olması nedeniyle nöropatik ağrıyı da değerlendirmek amacıyla çeşitli ölçekler hazırlanmıştır. Bu ölçekler arasında Michigan Nöropati Tarama Aracı (MNSI), Nöropatik ağrı skalası (NPS), nöropatik semptomların ve işaretlerin Leeds değerlendirilmesi (LANSS), Kısa form McGill ağrı anketi yer almaktadır.

2.4. Zona Hastalığının Tanımı ve Komplikasyonları

Zona hastalığında primer enfeksiyon VZV nin (varisella zoster virüsü) neden olduğu suçiçeği hastalığıdır. Primer enfeksiyon en bulaşıcı hastalıklardan biridir. Solunum yoluyla veya veziküler döküntülere temas ile bulaşabilir. Suçiçeği gebelikte plasentayı geçerek fetal enfeksiyona yol açabilir ve fetüste ölüme kadar gidebilen ciddi sonuçlara yol açabilir. Aşılama fetüsün korunmasını sağlar (12).

Primer enfeksiyonun kuluçka süresi 10-21 gün arasındır. Suçiçeğinin bulaştırıcılığı kutanöz lezyonlar oluşturmada 1-4 gün önce başlar, tüm lezyonlar kuruyana kadar devam eder.

Primer enfeksiyon sonrası VZV sinir sisteminde latent hale geçebilir. VZV dorsal kök gangliyonlarında, kranial sinir gangliyonlarında, enterik sinir sistemindeki

çeşitli otonomik gangliyonlarda ve astrositlerin içinde bulunabildiği saptanmıştır. (13)

Latent haldeki VZV'nin sekonder enfeksiyona geçmesinin en sık nedenlerine bakacak olursak; yaşlanma, stres, bağışıklık sistemini baskılayabilen ilaçlar, malignite durumları, akut ve kronik enfeksiyonlar ve bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklardır (14)

Zona hastalığına sahip olan bireyler genellikle bir veya iki komşu dermatomda tek taraflı döküntü geliştirebilirler. En çok torasik dermatomda görüldüğü saptanmıştır. Döküntü genelde ağrı, kaşıntı ve uyuşma hissiyle birlikte olabilir. Döküntü oluştuktan sonra baş ağrısı, fotofobi ve kişide bitkinlik hissine yol açabilir. Veziküler döküntü kümelenmeleri 3 ile 5 gün boyunca devam edebilir sonrasında döküntü giderek kurumaya başlar. 2 ile 4 hafta arasında iyileşmesi beklenmektedir fakat cilt dokusunda kalıcı skar oluşabilir

Oluşabilecek başlıca komplikasyonlar (12):

- Dissemine Zoster: İmmünesupresif bireylerde genellikle birden fazla dermatom tutulumuna bağlı olarak oluşabilen tablodur. Merkezi sinir sisteminde meningoensefalite, akciğerlerde inflamasyona ve karaciğerde hepatite neden olabilir.
- Herpes Zoster Ophthalmicus: Trigeminal sinirin oftalmik dalını tutması durumunda akut veya kronik görme kaybına neden olabilir.
- Postherpetik Nevralji: Normalde 2-4 hafta sürmesi beklenen ağrının 3 ay veya daha uzun sürmesidir. Yoğun ağrı ile gidebilen yaygın bir komplikasyondur. Allodini (normalde ağrıya neden olmayan bir uyarana aşırı duyarlılık) hissinden muzdarip olabilirler. Yıllarca sebat edebilir ve hastanın hayat kalitesini negatif yönde etkiler (12).
- İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda, varisella zoster enfeksiyonu dermatom sınırlarını aşarak pnömoni, hepatit ve ensefalit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (15,16).

Herpes Zoster semptomları başladıktan sonra ilk 72 saat içerisinde tedavinin başlaması daha etkili görülmektedir.

2.4.1. Herpes Zoster Virüsü

Ağrı, herpes zosterin en belirgin semptomudur ve 50 yaş üzerindeki hastaların %84'ünde döküntü öncesi, %89'unda döküntü ile birlikte görülür. Ağrı, akut (ilk 30 gün), subakut (30-120 gün) ve kronik (120 günden sonra) olarak sınıflandırılır (17).

Herpes zoster kaynaklı ağrının iki ana mekanizması duyarlılık artışı ve deafferentasyondur. Periferik duyarlılık artışı, nosiseptörlerin hasar sonrası sürekli sinyal iletimi ve aşırı uyarılabilirlik göstermesiyle oluşur. Merkezi duyarlılık artışı ise nosiseptörlerin uzayan sinyal iletimi sonucu merkezi nöronların algılama alanının genişlemesiyle meydana gelir ve bu durum allodini ile hiperaljeziye yol açar. Sinirlerin tahrip olması, merkezi nöronlarda sürekli ağrı üreten spontan aktiviteye neden olabilir. Akut herpes zoster ağrısı genellikle döküntüler iyileştikten sonra da devam eder. Ağrının süresi hastanın yaşına bağlıdır ve yaşlılarda daha uzun süre devam edebilir

2.4.2. Post Herpetik Nevralji

Postherpetik nevralji, herpes zoster sonrası hasarlı bölgede ortaya çıkan ve allodini, hiperaljezi, yanma, uyuşma, karıncalanma gibi belirtilerle kendini gösteren dirençli nöropatik ağrıdır. Bu ağrı, lezyonların kabuklanmasından sonra uzun süre devam ederse tanı konulur. Zona geçiren hastaların %9-14'ünde, genellikle torasik, servikal ve oftalmik dermatomlarda persistan veya aralıklı yanıcı, batıcı, elektrik çarpar tarzında ağrı görülür. PHN, herpes zosterin en yaygın komplikasyonudur ve yaşam kalitesini düşürür ve sosyal izolasyon gibi psikolojik sorunlara yol açar (17).

Postherpetik nevralji (PHN) için üç temel tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. İlk olarak, herpes zoster (HZ) geçirme riski taşıyan bireyleri belirleyip aşı uygulamayı içeren önleyici tedbirler öne çıkmaktadır. İkinci olarak, akut HZ enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi, PHN gelişme riskini azaltmada önemlidir. Üçüncü yaklaşım ise, PHN semptomlarını multimodal ilaç rejimleri ve müdahaleci prosedürlerle yönetmeyi hedefler. Bu yöntemlerin etkinliği konusunda elde edilen veriler karışıktır, ancak sürekli olarak gelişmektedir ve bazı yaklaşımlar diğerlerinden daha başarılı görünmektedir. Önleme, PHN'nin tedaviye dirençli

olabileceği ve birçok hastanın multimodal tedaviye rağmen semptom şiddetinde sadece geçici ya da mütevazı bir azalma sağlayabildiği için geniş bir şekilde savunulmaktadır. (18)

2.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrının çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkması ve farklı klinik bulgularda farklı mekanizmaların rol oynaması; mekanizmaya yönelik tedavi kavramına yol açmıştır. Nöropatik ağrının varlığında eş zamanlı olarak nosiseptif ağrı olmayacağı anlamına gelmez. Örneğin DM’lu bir hastanın ayak ülseri nedeniyle nosiseptif ağrısı ve aynı zamanda diabetik nöropatiye bağlı nöropatik ağrısı olabilir. Dolayısı ile nöropatik ağrı tedavisi; öncelikle ayrıntılı bir tıbbi öykü ve detaylı muayene sonrasında bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla olmalıdır. Tedavi planlanırken hastaların yüksek beklentileri nedeniyle oluşabilecek olası hayal kırıklıklarını önlemek için tedavi seçenekleri hasta ile açıkça konuşulmalıdır. İlaçlar nöropatik ağrı semptomlarını %30-50 arasında azaltabilir ancak ne yazık ki ağrının tamamen geçmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle gerçekçi tedavi hedefleri belirlenmeli ve bu hedeflere göre tedavinin bir sonraki aşaması planlanmalıdır (19).

2.5.1. Nonfarmakolojik Tedaviler

Nonfarmakolojik tedaviler, ilaç kullanımı dışındaki yöntemlerle hastalıkların tedavisini veya semptomların hafifletilmesini amaçlayan yaklaşımlardır. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşam kalitesini artırmayı hedefler ve ilaç kullanımının yan etkilerini azaltabilir. Örneğin, kronik ağrı yönetiminde, fizik tedavi, egzersiz programları, masaj terapisi, akupunktur ve meditasyon gibi teknikler ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir. Bu tedaviler, ağrı hissini azaltarak hastanın günlük aktivitelerini daha rahat bir şekilde yapmasına olanak tanır. Nöropatik ağrılı hastaların birçoğu tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine başvurmasına rağmen yapılan çalışmalar ilaç dışı tedavinin etkilerinin kısıtlı olduğunu göstermektedir. Bu yöntemler genellikle farmakolojik tedavi ile birlikte uygulanır. Farmakolojik olmayan tedaviler arasında fiziksel egzersiz, fizik tedavi (transkütanöz

elektrikse sinir stimölasyonu, sıcak/soğuk uygulama v.s.), bilişsel davranışsal terapi ve destekleyici psikoterapi bulunur (20).

2.5.2. Farmakolojik Tedaviler

Nöropatik ağrının farmakolojik tedavisinde trisiklik antidepresanlar (TAD) (amitriptilin v.s.), selektif serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri (SSNRI) (duloksetin, venlafaksin), antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin) ve topikal lidokain ik seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. Son kılavuzlarda gabapentin ve pregabalin özellikle postherpetik nevralji ve diyabetik nöropati tedavisinde ilk tercih ilaç olarak önerilmektedir (1).

Antidepresan İlaçlar: TAD'lar ve SSNRI'lar, hem antidepresan hem de nöropatik ağrıda analjezik etkileri olan ilaçlardır. Ağrıyı tedavi etmek için önerilen TAD dozu depresyon tedavisi için önerilen efektif dozdan daha düşüktür (19). Ancak bu durum SSNRI için geçerli değildir. Antidepresan ilaçlar analjezik etkilerini serotonin ve norepinefrinin geri alınımının presinaptik inhibisyonu ile desendan nosiseptif inhibe edici yolların güçlendirilmesi üzerinden gösterir. TAD'lar ayrıca voltaj bağımlı Na kanallarını bloke eder ve sempatolitik etki gösterir (1).

TAD'lardan en sıklıkla kullanılmakta olan amitriptilin dozu terapötik etkilerine ve yan etkilerine bağı olarak titre edilerek verilmelidir. Başlangıç dozu 10 ya da 12,5 mg olarak başlanıp 3-5 gün içinde 10-25 mg yükseltilebilir. Analjezi için önerilen maksimum dozu 75 mg / gündür. (20).

Selektif serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri; duloksetin için başlangıç dozu her sabah 30 mgdır. Doz artışı 7-14 gün içinde yapılmalıdır. Başlangıçta hedef doz 60 mg/gün olmalıdır ve maksimum doz günde 120 mg olmalıdır.

Antikonvülzanlar: Nöronal kalsiyum kanallarına etki ederler. Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrıda ortaya çıkan nöronal hiperekstabilitateyi inhibe eder.

Gabapentin: Santral nöronlarda voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2–delta ($\alpha 2-\delta$) alt ünitesine bağlanır ve eksitator nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, fantom ağrısı, periferik nöropatik

ağrılarda etkinliği kanıtlanmıştır. Tedavi başlangıç dozu 8 saat ara ile günde 3 kez 100 mg olup analjezik etki elde edilene kadar veya sınırlayıcı yan etki görülene kadar doz artışı yapılabilir. Maksimum doz günde 3600 mg dır. Maksimum etki terapötik doza ulaşıldıktan 2 hafta sonra görülür (21).

Pregabalin: Periferik ve santral nosiseptif nöronlarda voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2-delta ($\alpha 2-\delta$) alt ünitesine bağlanır ve eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır. Tedavi başlangıç dozu günlük 50-150 mg olup iki ya da üçe bölünerek uygulanabilir. İhtiyaç halinde doz titre edilerek 1-2 hafta içinde 600 mg/gün e yükseltilebilir. Maksimum dozu 600 mg/gün olmakla beraber yüksek dozlar her zaman 300 mg/gün dozdan daha etkili olmayabilir. Doz aralığının dar olması ve etkili başlangıç dozu nedeniyle pregabalinin analjezik etkisi gabapentine göre daha kısa sürede başlar.

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından postherpetik nevralji ve diyabetik nöropati tedavisi için onaylanan, nöropatik ağrı için özel olarak patentli tek ilaç pregabalindir. Ama bağımlılık vakalarının sıkça görülmeye başlaması nedeniyle ülkemizde yeşil reçete ile kullanılmaya başlamıştır.

Opioidler: Nöropatik ağrının tedavisinde opioidlerin yeri tartışmalı olmakla beraber ikinci sıra ilaçlar arasında yer alır. Etkisini opioid reseptörü olan mü reseptörünü agonist etki ile aktive ederek gösterir Mevcut kanıtlar opioidlerin ilk tercih olarak kullanılması için bir öneriyi desteklememektedir. Etkili doz düşük dozdan başlanarak yavaş titrasyonla bulunmalıdır. Karaciğer ve böbrek toksisite riski düşük bir risk olmasına rağmen uygun laboratuvar testleri ile izlenmelidir. Postherpetik nevralji gibi nöropatik ağrıların tedavisinde tramadol, oksikodon, morfin, fentanil gibi opioidler de etkili olabilmektedir.

Opioidlerin bağımlılık yapıcı etkisi, suistimale neden olabilmesi, uzun süreli kullanımda hiperaljeziye neden olabilmesi gibi olumsuz etkileri nedeniyle kanser dışı ağrılarda kullanımı tartışmalıdır. Opioidler diğer ilaçlar etkili olmadığında veya ağrı kesici etkisinin daha hızlı başlaması isteniyorsa dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Tramadol, sentetik bir opioid analjezik ilaçtır ve merkezi sinir sistemindeki opioid reseptörlerine bağlanarak ağrı kesici etki gösterir. Kimyasal yapısı itibarıyla, hem opioid reseptörlerine bağlanma hem de norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe etme özelliklerine sahiptir. Bu mekanizmalarıyla tramadol, ağrı algısını azaltır

ve nöropatik ağrı tedavisinde de ek ilaç olarak kullanılabilir.. Aynı zamanda cerrahi operasyonlar sonrası ve kanser ağrıları gibi şiddetli ağrıların tedavisinde de kullanılabilir. Tramadolün opioid özellikleri nedeniyle, bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Uzun süreli veya yüksek dozlarda kullanımı, bağımlılık riskini artırabilir ve tolerans gelişimine yol açabilir. (22)

Tramadol, oral olarak alındıktan sonra yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Tramadolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür ancak doku dağılımı yüksektir. Metabolizması büyük ölçüde karaciğerde (CYP2D6 yoluyla) gerçekleşirken, bir kısmı da böbrekler yoluyla atılır (22)

Nöropatik ağrı, bel ağrısı, osteoartrit gibi çeşitli orta ve şiddetli akut ve kronik ağrı tiplerinde etkili olan tramadolün yaygın yan etkileri arasında bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve sersemlik yer alır. Tramadolün bağışıklık sistemini uyaran etkileri olduğu gibi, bazı araştırmalar morfinden daha az olmakla birlikte immünsupresif etkilerini de göstermiştir.

Göbel H. ve ark.ın çalışmasında postherpetik nevraljisi olan 35 hastaya günde 600 mg'a kadar oral tramadol veya günde 100 mg'a kadar klomipramin ve günde 100 mg levomepromazin ile birlikte veya tek başına verilmiş. Tramadol kullanan on hasta ve klomipramin kullanan 11 hasta 6 haftalık tedavi aşamasını tamamlamış. Tramadol grubundaki on hastanın dokuzu ve klomipramin grubundaki 11 hastanın altısı analjezilerini mükemmel, iyi veya tatmin edici olarak değerlendirmiş. Her iki grupta da yan etki sıklığı benzer bulunmuş (23).

Tramadol, diğer opioidlerden farklı olarak bağımlılık riskinin daha düşük olması, solunum depresyonu ve hemodinamik yan etkilerinin az olması nedeniyle gastrointestinal ve renal sorunları olan hastalar için NSAİİ'lere güvenli bir alternatif olabilir.

Fentanil yamalarının PHN tedavisinde etkili bir seçenek olabileceği bazı çalışmalarla gösterilmektedir. S Mordarski ve ark. yaptığı çalışmada fentanil yamalarının ağrı şiddetini önemli ölçüde azalttığını ve hastaların yaşam kalitesini artırdığını ortaya koymuştur. Bu çalışma, fentanil tedavisinin PHN tedavisinde etkili bir yöntem olarak değerlendirilebileceğine dair önemli bulgular sunmaktadır. (24)

Morfin, şiddetli ve kronik nöropatik ağrının yönetiminde güçlü bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Johns Hopkins Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada,

PHN hastalarına morfin uygulanması, ağrının önemli ölçüde azaltılmasını ve genellikle iyi tolere edilmesini sağlamıştır. Bu çalışmada, postherpetik nevralji (PHN) tedavisinde morfinin etkinliğini araştırılmıştır. Toplam 20 PHN hastası üzerinde yapılan bir incelemede, hastalara kontrollü salınımlı oral morfin verilmiş ve tedavi sürecinde ağrı şiddetinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Başlangıçta hastaların ortalama ağrı skoru 9.0 iken, 2 ay sonra bu skor 4.0'a, 6 ay sonunda ise 3.8'e düşmüştür. Morfin tedavisi sırasında hastalarda ağrı hafiflemesi sağlanırken, kognitif işlevlerinde anlamlı bir bozulma yaşanmamıştır. (25)

Son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin ve morfin kombinasyonunun etkinliği üzerine yapılan çalışmalar, bu kombinasyonun tek başına kullanılan ilaçlara göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalar, gabapentin ve morfin kombinasyonunun, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji hastalarında daha düşük dozlarda daha belirgin ağrı düzelmesi sağladığını ve bu kombinasyonun daha iyi analjezi sunarken, yan etkilerin yönetimini de kolaylaştırdığını ortaya koymuştur. (26)

Oksikodonun postherpetik nevralji (PHN) tedavisindeki etkinliği ile ilgili Fan BF'nin çalışmasında, oksikodonun orta ve şiddetli PHN ağrısını hızlı bir şekilde hafifleterek etkili ağrı yönetimi sunduğu görülmüştür. Bu çalışmada ağrı rahatlama, ilacın uygulanmasından itibaren 30 dakika içinde %17.3 oranında ve 1 saat içinde %94.1 oranında gerçekleşmiştir. Bu tedavi seçeneği, PHN tedavisinde ağrı kontrolünde güvenilir bir profil sergilemiş ve hasta konforunu artırmıştır." (27)

Topikal ajanlar: Lidokain yama: Özellikle ağrı tedavisi için geliştirilen lidokain yamaları etkisini sinir hücrelerinde sodyum kanal blokajı yoluyla gösterir. FDA tarafından postherpetik nevralji tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Yan etki olarak sadece eritem ve uygulama yerinde kızarıklık görülebilir. Başlangıç dozu ağrılı bölgeye 12 saat boyunca 1-3 yama uygulanır 12 saat boyunca yama ağrılı bölgede kalır. Sonrasında yerine yenisi yapıştırılır. Maksimum dozu 24 saatte 3 yama olup ilk uygulamada verilebilir. Yama sadece sağlam cilde uygulanmalıdır (28).

2.5.3. Girişimsel Tedavi Yöntemleri

Nöropatik ağrı tedavisinde birinci basamak ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Ancak medikal tedaviye yanıt alınamıyor ya da medikal tedavi yetersiz kalır ise girişimsel yöntemlere başvurulmaktadır. Girişimsel teknikler nöroablasyon ve nöromodülasyon tekniklerinden oluşmaktadır. Nöroablasyon ağrı yollarının cerrahi, kimyasal ve termal yöntemlerle kesilmesi iken; nöromodülasyon santral veya periferik sinir stimulasyonlarını, pompa veya port sistemleri ile santral ilaç uygulamalarını içerir. (1).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı polikliniğimize 01.01.2003 –31.12. 2023 tarihleri arasında başvuran Akut Herpetik Nevralji (AHN) ve Postherpetik Nevralji (PHN) tanısı konulan 425 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Retrospektif arşive dayalı çalışmamız için Karadeniz Teknik Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Etik Kurul No: 2024/78) Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, hastalığın lezyon lokalizasyonu, dermatomal dağılımları, eşlik eden maligniteler, komplikasyonlar ve tedavi seçenekleri, kliniğimize başvuru NRS değerleri ve tedavi sonrası NRS değerleri kaydedildi. Çalışmamızda AHN ve PHN’li hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra hastaların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasında ilişki araştırıldı. Kullanılan ilaçlar ve bunların ağrı üzerine etkileri incelendi. Tüm verilerin istatistiksel değerlendirilmeleri için “SPSS 28.0” programı kullanılmış ve kaydedilmiştir.

3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Akut Herpes zoster nevraljisi tanısı almış hastalar
- Post Herpetik Nevralji tanısı almış hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Alerjisi olan hastalar
- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar
- Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Gebelik

3.3. İstatistiksel Analiz

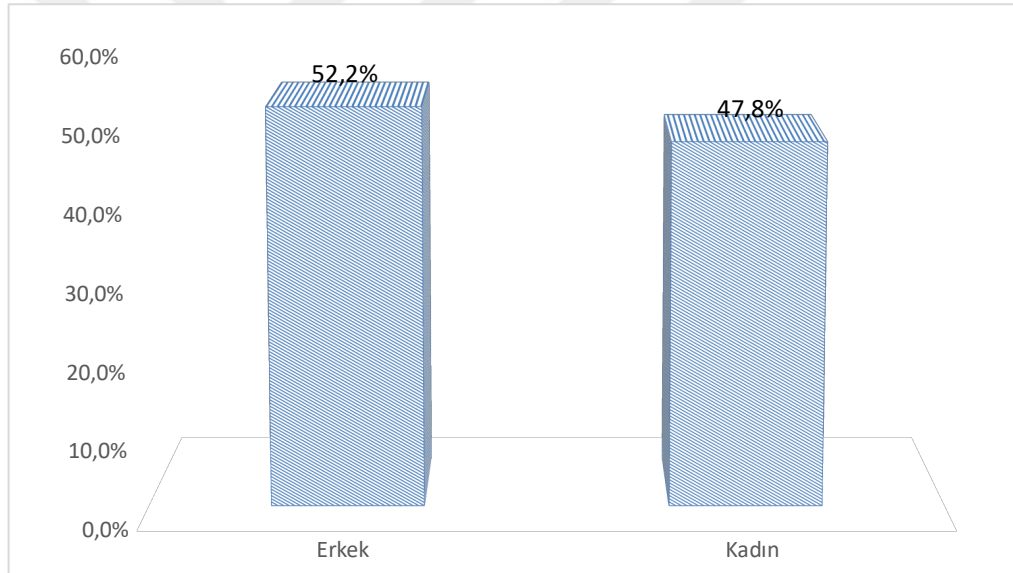
İstatistiksel analizlerde tüm kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar nonparametrik testlerden Mann-Whitney U (MWU) testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

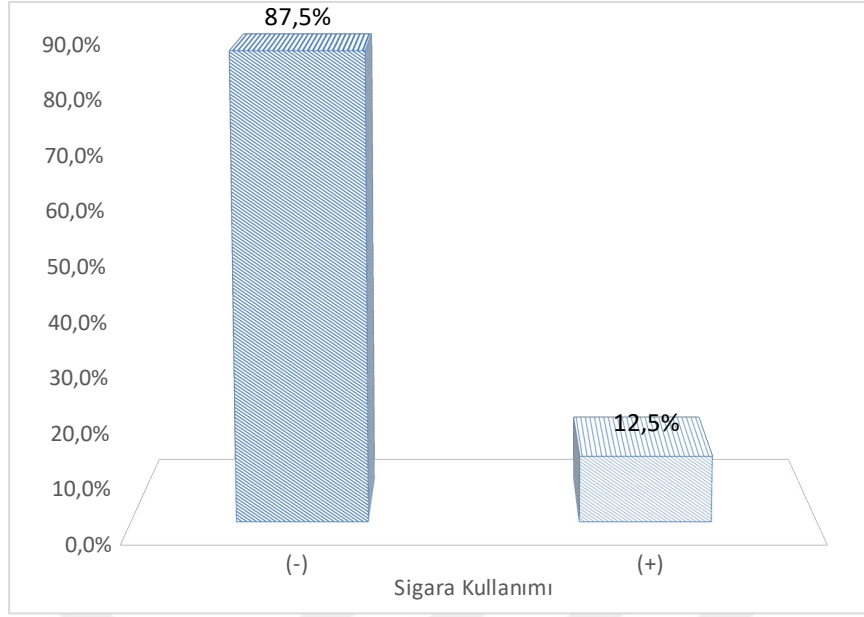
4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Polikliniğine 01.01.2003 – 31.12.2023 tarihleri arasında başvuran 425 AHN ve PHN tanısı almış hasta dahil edildi. Hastaların 18 ve 92 yaş aralığında olduğu, hastaların yaş ortalamasını 63.8, ortanca değerinin 66 olduğu bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri grafik 1 de, grafik 2a ve grafik 2b 'de gösterilmiştir. Hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 203'ü (%47.8) kadın, 222'si (%52.2) erkek olup erkek/kadın oranı 1.09 olarak bulundu.

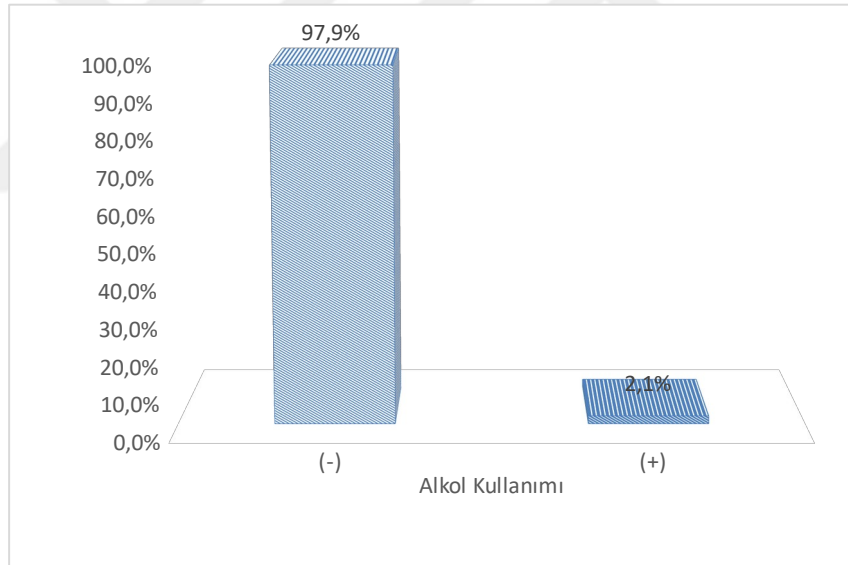


Grafik 1. Herpes Zoster Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastaların sigara ve alkol kullanımı değerlendirildiğinde, 425 hastanın 372'sinin sigara kullanmadığı (%87,5) , 53'ünün sigara kullandığı görülmüştür (%12.5) (Grafik 2a).Hastaların 416'sının alkol kullanmadığı (%97,9) ve 9 'unun alkol kullanımı (%2.1) olduğu görülmüştür. (Grafik 2b)



Grafik 2. a. Hastaların Sigara Kullanım Oranı



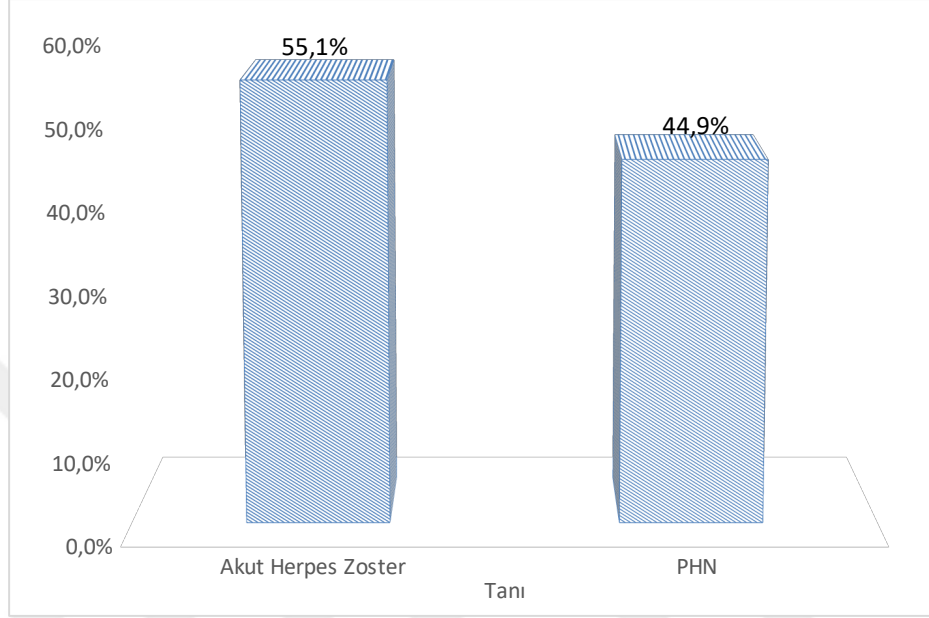
Grafik 2b. Hastaların Alkol Kullanım Oranları

4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalıkları, ek hastalıklara bağlı olarak kemoterapi, radyoterapi alma ya da kronik steroid kullanım durumları, lezyon lokalizasyonları, ağrı türleri, ağrıya eşlik eden semptomları, daha önce AHN ya da PHN öyküsü olup olmadığı, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi.

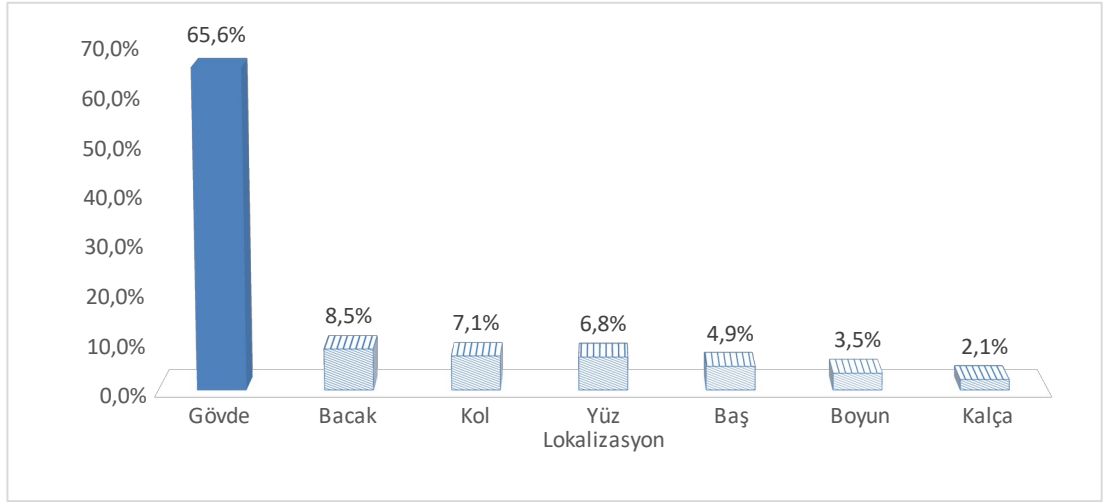
Çalışmamızda ise ağrı polikliniğine Zona tanısı ile başvuran hastaların oranı %5.2'dir. ve bu hastaların % 2.3'ü PHN olarak bulunmuştur

Zona ağrısı olan 425 hastanın tanı dağılımına bakıldığında 234'ü (%55,1) AHN, 191'i (%44,9) PHN'li hastalardan oluşmaktadır. (Grafik 3).



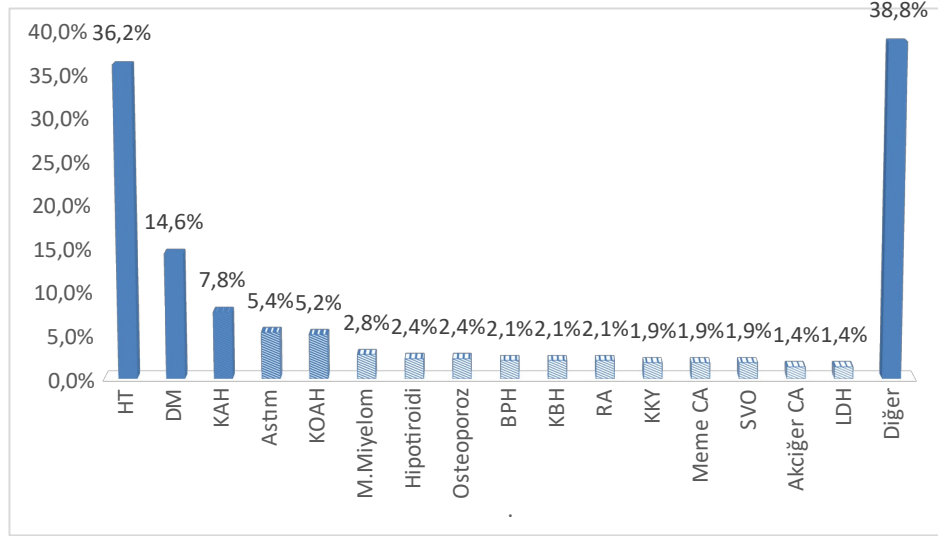
Grafik 3. Zona Ağrısı Olan Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları

425 AHN ve PHN'li hastasının lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında, 279'unda gövde (%65.6), 36 'sında (% 8,5) bacak, 30'unda kol (% 7.1), 29'unda yüzde (%6.8) ,21'inde başında (%4.9) , 16'sında (%3.8) boyunda, 10 unda (%2.4) kalça tutulumu olduğu görülmüştür (Grafik 4).



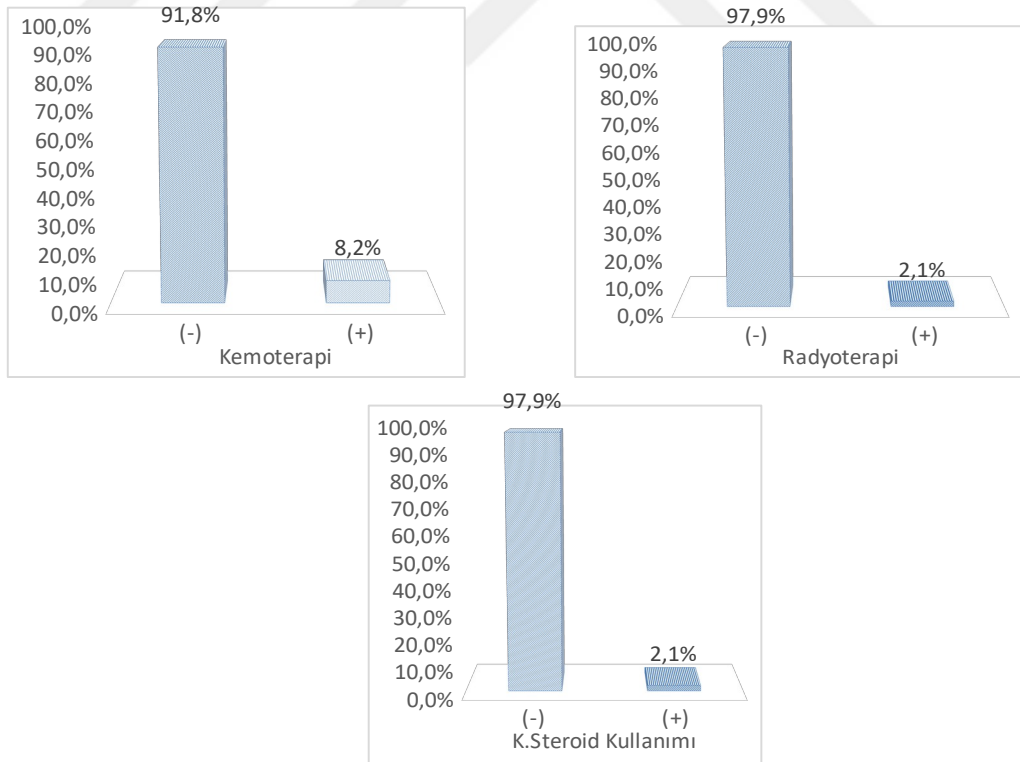
Grafik 4. Akut Herpes Zoster Lezyonlarının Dermatomal Dağılım Oranları

425 AHN ve PHN'li hastanın 310'unun (%72,9) komorbid hastalığı bulunmakta iken, 115'nin (%27,1) komorbid hastalığı olmadığı görülmüştür. Komorbid hastalığı olan 310 hastadan komorbid hastalık olarak HT tanısı olan 154 (%36,2), DM tanısı olan 62 (%14,6), KAH tanısı olan 33 (%7,8), astım tanısı olan 23 (%5,4), KOAH tanısının olan 22 (%5,2), Multipl Miyelom tanısı olan 12 (%2,8), hipotiroidi tanısı olan 10 (%2,4), osteoporoz tanısı olan 10 (%2,4), BPH tanısı olan 9 (%2,1), KBH tanısı olan 9 (2,1), RA tanısı olan 9 (%2,1), KKY tanısı olan 8 (%1,9), Meme CA tanısı olan 8 (%1,9), SVO tanısı olan 8 (%1,9), Akciğer Ca tanısı olan 6 (%1,4), LDH tanısı olan 6 (%1,4) hasta bulunmaktaydı. 165 (%38,8) hastanın ise büyük yüzdelik dilimlere sahip olmayan diğer kronik hastalıkları mevcuttu (Grafik 5).



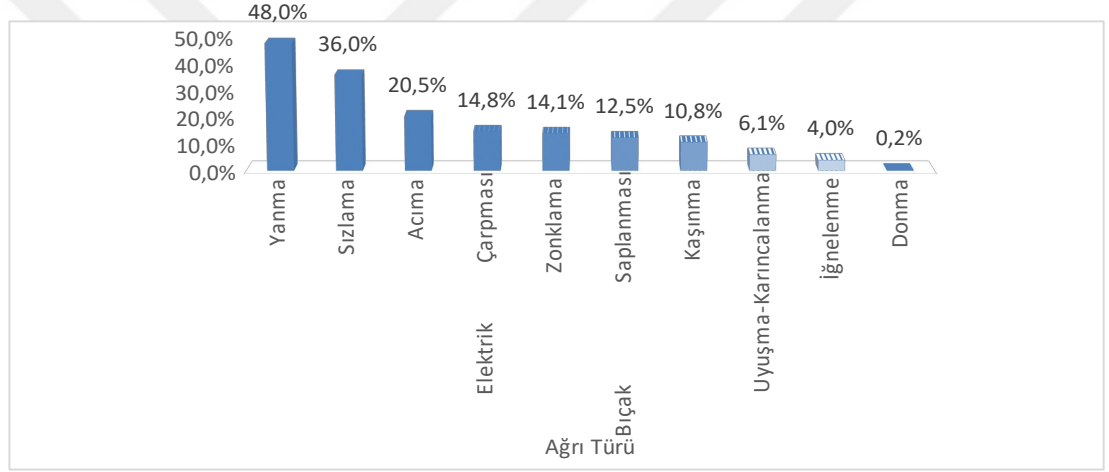
Grafik 5. AHN ve PHN Vakalarının Komorbid Hastalıkları

425 AHN ve PHN'li hastanın 35'inin (%8,2) kemoterapi, 9'unun (%2,1) radyoterapi alma öyküsü ve 9'nun da kronik steroid kullanım öyküsü mevcuttu. (Grafik 6a, Grafik 6b, Grafik 6c)



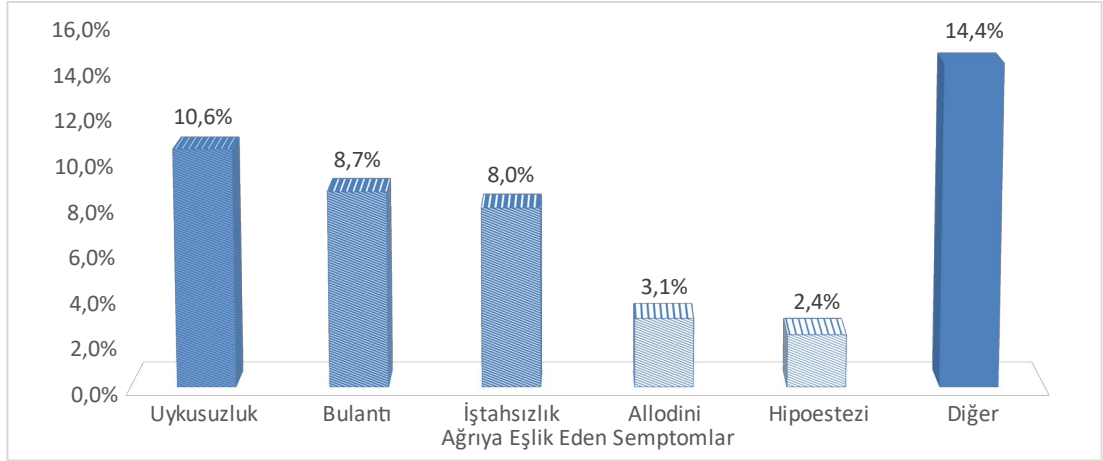
Grafik 6. a. Kemoterapi alma oranları, b. Radyoterapi alma oranları, c. Kronik Steroid Kullanım Oranları

Zona ağrısı olan 425 hastanın ağrı türleri incelendiğinde 204 hastanın (%48) yanma şeklinde, 153'ünün (%36) sızlama şeklinde, 87'sinin (%20,5) acıma, 63'ünün (14,8) elektrik çarpması, 60'ının (%14,1) zonklama, 53'ünün (12,5) bıçak saplanması, 46'sının (%10,8) kaşınma, 26'sının (%6,1) uyuşma karıncalanma, 17'sinin (%4) iğnelenme, 1'inin (% 0,2) donma, 17'sinin (%4) kesilme, 12'sinin (%2,8) sıkışma, 9'unun (%2,1) oyulma, 7'sinin (%1,6) kasılma, 6'sının parçalanma, 5'inin (%1,2) şimşek çakması, 3'ünün (%0,7) çekilme, 3'ünün (%0,7) ezilme, 3'ünün (%0,7) keçelenme, 3'ünün (%0,7) üşüme, 3'ünün (%0,7) gerilme, 1'inin (% 0,2) ürperme, 1'inin (% 0,2) basınç şeklinde ağrı tariflediği saptanmıştır. (Grafik 7)



Grafik 7. Hastaların Tariflediği Ağrı Türleri ve Oranları

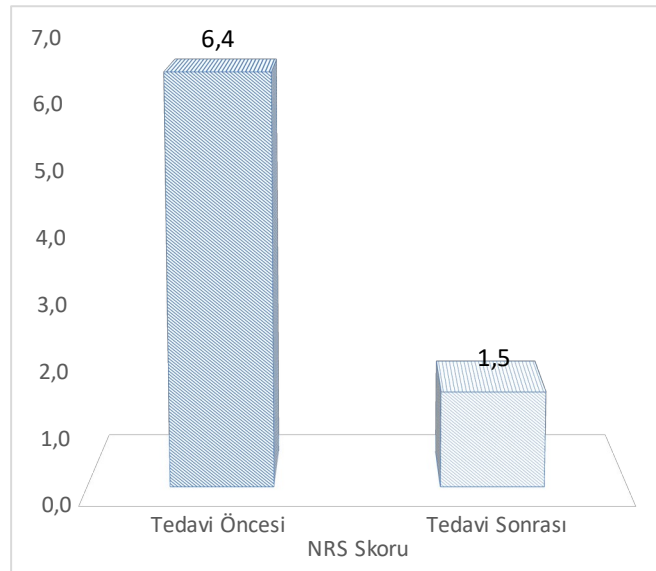
425 AHN ve PHN nedeniyle ağrı tarifleyen hastanın 119 'unda (%28) ağrıya eşlik eden semptomlar bulunmaktaydı. Ağrıya eşlik eden semptomlara bakıldığında hastaların 45'inde (%10,6) uykusuzluk, 37'sinde (%8,7) iştahsızlık, 13'ünde (%3,1) allodini, 10'unda (%2,4) hipoestezi olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 8. Hastaların Zona Ağrısına Eşlik Eden Semptomları ve Oranları

4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası NRS değerlerine bakıldığında; tedavi öncesi NRS değerleri 1 ve 10 arasında değişmekte olup ortalama NRS değerinin ortalaması 6,4 olduğu görüldü. Tedavi sonrası NRS değerleri da 0 ve 8 arasında değişmekte olup ortalamasının 1,5 olduğu görüldü (Grafik 9).

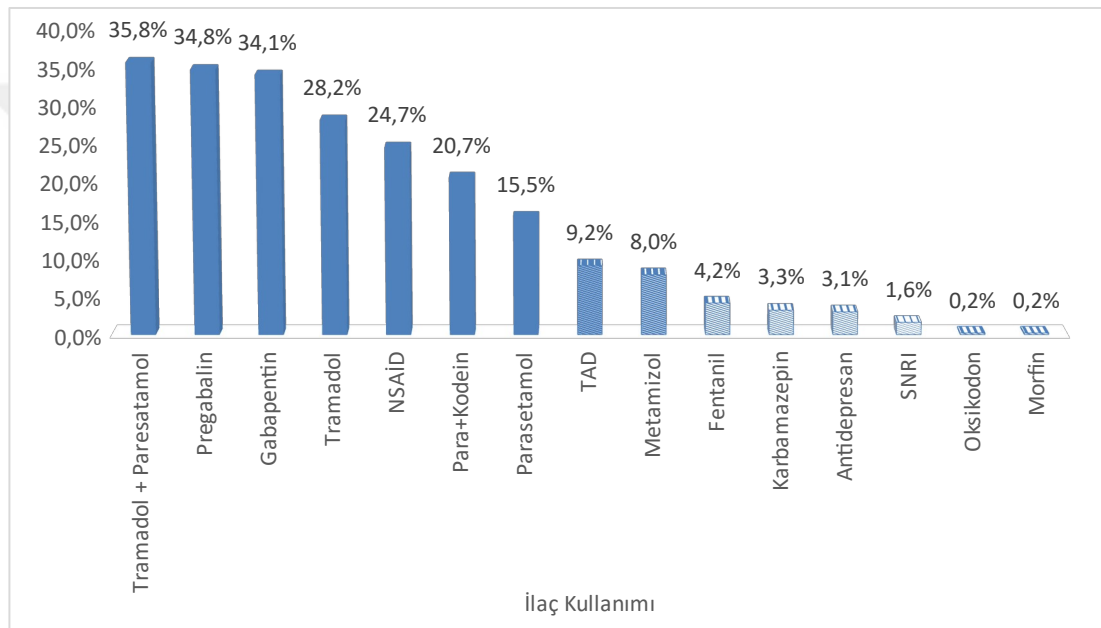


Grafik 9. Tedavi Öncesi ve Sonrası NRS Değerleri

Hastalara reçete edilen ilaçlar incelendiğinde AHN ve PHN'li hastanın 152'sinin (%35,8) tramadol+parasetamol, 148'inin (%34,8) pregabalin, 145'inin

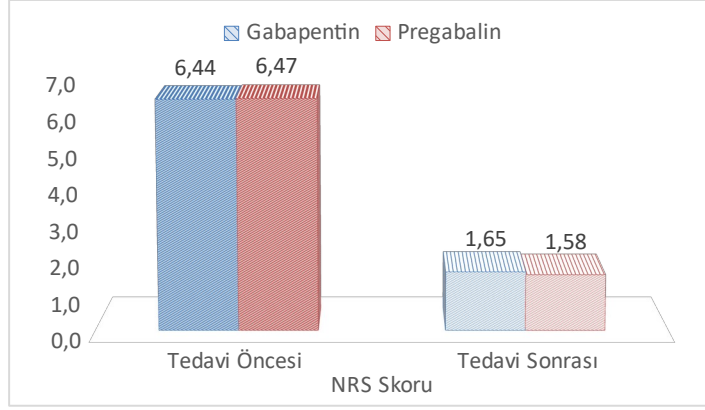
(%34,1) gabapentin, 120'sinin (%28,2) tramadol, 105'inin (%24,7) NSAİ, 88'inin (%20,7) parasetamol+kodein, 66'sının (%15,5) parasetamol, 39'unun (%9,2) amitriptilin, 34'ünün (%8) metamizol, 18'inin (%4,2) fentanil, 14 'ünün (%3,3) karbamazepin, 13'ünün (%3,1) antidepresan , 7'sinin (%1,6) SNRI, 1'inin (%0,2) oksikodon, 1'inin (%0,2) morfin ile tedavi edildiği görüldü. (Grafik10)

Hastalarımıza reçete edilen ilaçları tedavi süresince değiştirdiğimiz ve birkaç grup ilacı birlikte kullandığımız için doğal olarak bu gruplandırmadaki toplam hasta sayısı çalışmaya katılan hasta sayısını geçmektedir.



Grafik 10. AHN ve PHN'li Hastalara Reçete Edilen İlaçlar

425 AHN ve PHN'li hastanın tedavi sonrası yan etki gelişme durumuna bakıldığında sadece 9 hastada (%2,1) tedavi sonrası yan etki olduğu saptandı. Oluşan yan etkiler ise 4 hastada (%1,2) baş dönmesi (2 hasta gabapentin ve parasetamol + kodein, 1 hasta gabapentin ve tramadol, 1 hasta pregabalın ve tramadol kullanan), 2 hastada (%0,4) bulantı (1 hastada karbamazepin ve tramadol, 1 hastada tramadol, parasetamol ve metamizol kullanan), 1 hastada (%0,2) bulantı-kusma (pregabalın ve tramadol kullanan), 1 hastada (%0,2) gis irritabilitesi (gabapentin ve tramadol kullanan) ve 1 hastada (%0,2) baş dönmesi - alerjik reaksiyon (gabapentin, tramadol ve NSAİİ kullanan) şeklindeydi



Grafik 11. Gabapentin ve Pregabalin Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri

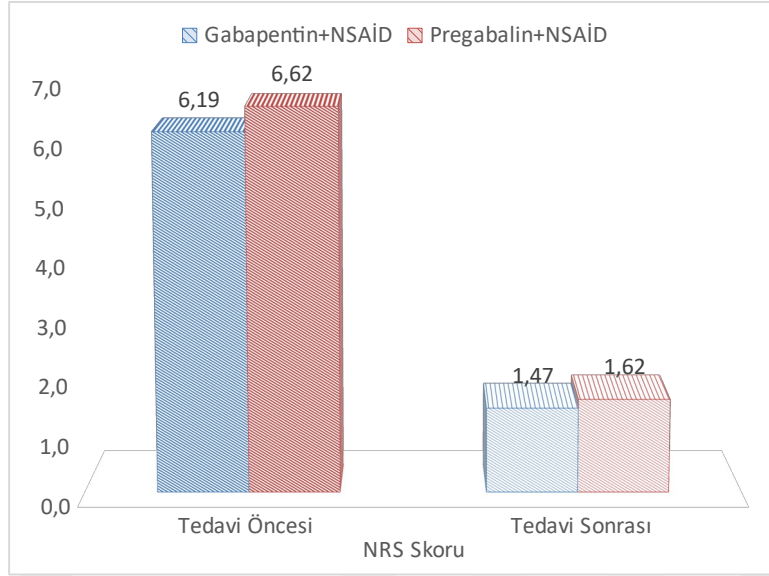
Tablo 1. Gabapentin ve Pregabalinin Kullanımı Sonrası NRS Değişimi

	Gabapentin (n= 89)		Pregabalin (n= 73)		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
NRS Skoru					
Tedavi Öncesi	6,44 ± 1,75	7,00	6,47 ± 1,84	7,00	0,92 ^m 5
Tedavi Sonrası	1,65 ± 0,97	2,00	1,58 ± 1,21	1,00	0,36 ^m 3
TÖ/TS Değişim	-4,80 ± 1,88	-5,00	-4,89 ± 1,73	-5,00	0,67 ^m 4
Grup İçi Değişim p	0,000	w	0,000	w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Gabapentin reçete edilen 89 hasta ve pregabalin reçete edilen 73 hasta karşılaştırıldığında gabapentin grubunda tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Pregabalin grubunda da tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Gabapentin ve Pregabalin grupları arasında tedavi öncesi/tedavi sonrası NRS değeri düşüşü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 1)

Gabapentinoidler ve gerektiğinde beraberinde kullandığımız en sık ilaçların kullanımını incelediğimizde şu sonuçlar görülmüştür.:



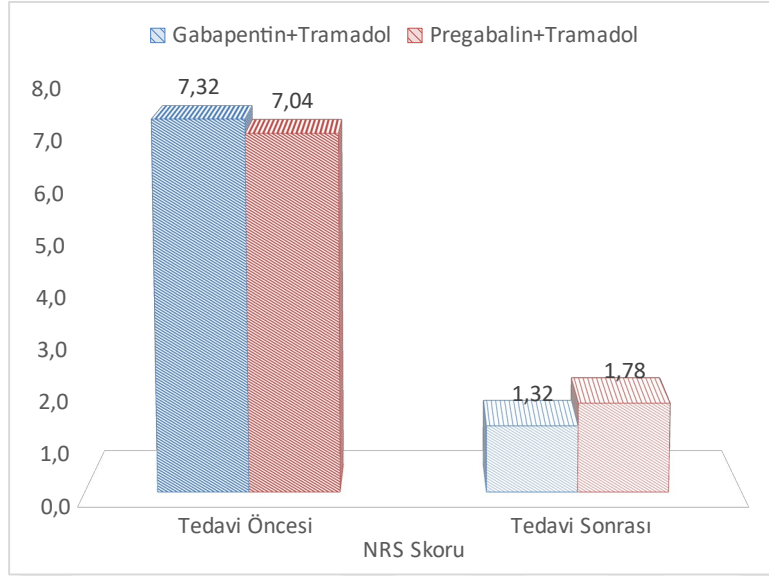
Grafik 12. Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri

Tablo 2. Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değişimi

	Gabapentin+NSAİD (n=16)		Pregabalin+NSAİD (n=34)		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
NRS Skoru					
Tedavi Öncesi	6,19 ± 1,42	7,00	6,62 ± 1,74	7,00	0,437 ^m
Tedavi Sonrası	1,47 ± 0,64	1,00	1,62 ± 0,89	2,00	0,416 ^m
TÖ/TS Değişim	-4,67 ± 1,35	-4,00	-5,00 ± 1,54	-5,00	0,458 ^m
Grup İçi Değişim p	0,001	^w	0,000	^w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Gabapentin+NSAİD reçete edilen 16 hasta incelendiğinde tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Pregabalin+NSAİD reçete edilen 34 hastaya bakıldığında tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD grupları arasında tedavi öncesi/tedavi sonrası NRS değeri düşüşü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).



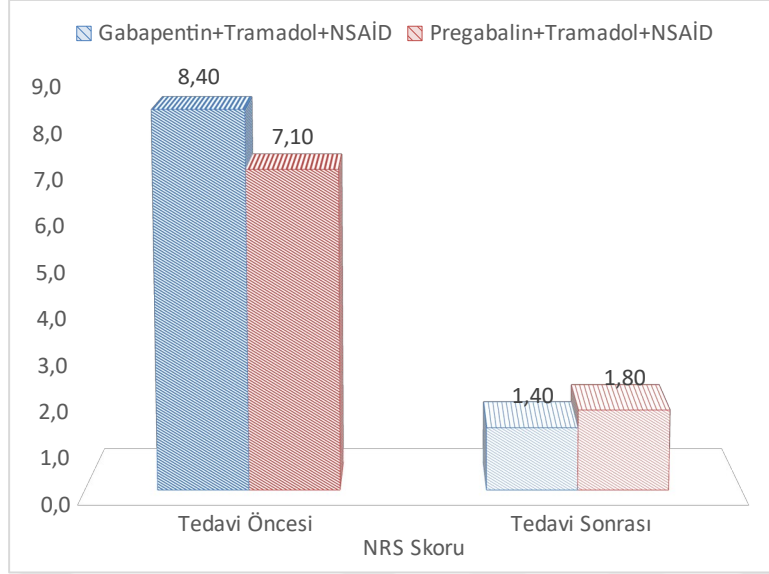
Grafik 13. Gabapentin+ +Tramadol ve Pregabalin+ +Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri

Tablo 3. Gabapentin+ Tramadol ve Pregabalin+Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değişimi

	Gabapentin+Tramadol (n=28)		Pregabalin+Tramadol (n=24)		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
NRS Skoru					
Tedavi Öncesi	7,32 ± 2,04	7,50	7,04 ± 1,49	7,00	0,472 ^m
Tedavi Sonrası	1,32 ± 0,98	1,00	1,78 ± 1,00	1,00	0,112 ^m
TÖ/TS Değişim	-6,00 ± 2,05	-6,00	-5,26 ± 1,36	-5,00	0,118 ^m
Grup İçi Değişim p	0,000	^w	0,000	^w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Gabapentin+ Tramadol reçete edilen 28 hastanın tedavi öncesi ve sonrası NRS değerlerine bakıldığında tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. 24 hastanın olduğu Pregabalin+ Tramadol grubunda da tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Gabapentin+ Tramadol ve Pregabalin+ Tramadol grupları arasında tedavi öncesi/tedavi sonrası NRS değeri düşüşü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).



Grafik 14. Gabapentin+NSAİD +Tramadol ve Pregabalin+NSAİD+Tramadol Kullanan Hastalarda Tedavi öncesi ve Sonrası Ortalama NRS Değerleri

Tablo 4.

	Gabapentin+Tramadol+NSAİD (n=5)			Pregabalin+Tramadol+NSAİD (n=10)			
	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		
NRS Skoru							
Tedavi Öncesi	8,40 ± 1,52	9,00		7,10 ± 1,85	7,50	0,170 ^m	
Tedavi Sonrası	1,40 ± 0,89	2,00		1,80 ± 0,63	2,00	0,442 ^m	
TÖ/TS Değişim	-7,00 ± 2,24	-7,00		-5,30 ± 1,42	-5,50	0,117 ^m	
Grup İçi Değişim p	0,043	^w		0,005	^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Gabapentin+Tramadol+NSAİD reçete edilen 5 hastanın tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri incelendiğinde tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. 10 hastanın incelendiği Pregabalin+Tramadol+NSAİD grubunda da tedavi sonrası NRS değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Gabapentin+Tramadol+NSAİD ve Pregabalin+Tramadol+NSAİD grupları arasında tedavi öncesi/tedavi sonrası NRS değeri düşüşü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

5. TARTIŞMA

Herpes Zoster insidans açısından mevsimsel değişikliklerden etkilenmeksizin dünya çapında görülür. Herpes Zoster insidansı yaşa bağlıdır ve genç yetişkinlerde yılda 1,2-3,4/1000, yaşlı hastalarda (>65 yaş) yılda 3,9-11,8/1000 arasında değişir. (29). 2002-2018 yılları arasındaki çalışmalara ilişkin yapılmış sistematik bir incelemeye göre, kümülatif insidansın kadın ağırlıklı olmak üzere 2,9-19,5/1000 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir (30).

Çalışmamızda ise ağrı polikliniğine Zonaya bağlı ağrı ile başvuran hastaların oranı %5.2'dir ve bu hastaların PHN oranı ise % 2.3 olarak bulunmuştur ve AHN ağrısı ile başvuran hastaların oranının PHN ile gelen hastalara göre fazla olduğu görülmüştür.

Yapılan çoğu çalışmada yaşla birlikte insidans artışının olduğu ve bu artıştaki sebebin hücrel ve humoral immünitedeki zayıflamadan kaynaklı olduğu gösterilmiştir (31-33). 2010-2019 yılları arasında ağrı polikliniğine zona nevraljisiyle gelen hastaları değerlendiren başka bir çalışmada da yaş ortalaması 68.61 ± 11.85 olarak bulunmuştur (34).Yapılan başka bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında herpes zoster tanısı alan 1692 erişkin hastanın epidemiyolojik özelliklerini incelediklerinde, ağrı polikliniğine başvuran hastaların yaş ortalamasını yüksek bulmuşlardır (35). Çalışmamızda yaş ortalaması 63,8 olarak bulunmuştur ve ileri yaşta daha sık zona ve komplikasyonlarıyla karşılaşıldığı görülmüştür.

Ayrıca Yung-Hsiu Lin ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (36). Küçükçakır'ın çalışmasında erkek/kadın oranı yaklaşık 1 olarak saptanmıştır (37). Khalis Bilal Mohammed Ali çalışmalarında erkek/kadın oranını 1.59:1 olarak saptamıştır (38). Zak Prelich ve ark. araştırmalarında herpes zosterin erkeklerde daha sık görüldüğünü saptamışlardır (39). Soyuncu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 132 hastadan 70'i erkek (% 53), 62'si kadın (% 42) olarak saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızda da erkeklerin kadınlara oranı 1.09:1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda cinsiyet oranı olarak literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Literatüre baktığımızda dermatomal tutulumlara bakıldığında Herpes zoster lezyonlarının sık tutulum alanları sırasıyla torasik bölge (% 55), kranyal (% 20, en

sık trigeminal sinir tutulumu), lomber bölge (% 15) ve sakral (% 5) bölgedir (31). Soyuncu ve ark. tarafından yapılan 132 hastalık çalışmada en fazla gövde tutulumu (% 65,9) saptanırken; bunu sırasıyla yüz (% 20,4), pelvis (% 6,1), alt ekstremit (% 5,3), üst ekstremit (% 2,3) izlemiştir (40). Meister ve ark. tarafından yapılan çalışmada genç hastalarda torasik tutulumun daha sık gözlemlendiği, trigeminal ve sakral tutulumun ise özellikle 50 yaş üzeri hastalarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (41). Yapılan başka bir çalışmada ise 312 herpes zoster hastasının lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında 136'sında (% 43,59) torasik, 56'sında (% 17,95) lumbal, 45'inde (% 14,42) trigeminal (herpes zoster oftalmikus), 26'sında (% 8,33) alt ekstremit, 23'ünde (% 7,37) üst ekstremit, 14'ünde (% 4,49) servikal, 8'inde (% 2,56) fasiyal, 4'ünde (% 1,28) disemine tutulum saptamışlardır (37). Diğer bir çalışmada dermatom dağılımlarına bakıldığında 93 (%46.5) hastada torakal bölgenin en sık tutulan bölge olduğu görülmüş, servikal bölge 54 (%27) hastada, lomber bölge 30 (%15) hastada, sakral bölge ise 13 (%6.5) hastada tutulmuş, 10 (%5) hastada disemine tutulum olarak kabul edilen birden fazla bölge tutulumu olduğu tespit edilmiş (34). Çalışmamızda 425 AHN ve PHN'li hastasının lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında, 279'unda gövde (%65.6), 36 'sında (% 8,5) bacak, 30'unda kol (% 7.1), 29'unda yüzünde (%6.8) ,21'inde başında (%4.9) , 16'sında (%3.8) boyunda, 10 unda (%2.4) kalça tutulumu olduğu görülmüştür.

Bilen A.'nın yaptığı çalışmada hastaların hastaların 109 (%54.5)'unda ek hastalık olduğu gözlenmiş; ek hastalığı olan olguların 60 (%30)'unda diabetes mellitus, 55 (%27.5)'inde hipertansiyon, 20 (%10)'sinde kanser, 8 (%4)'inde kronik böbrek yetmezliği ve 6 (%3)'sında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olduğunu tespit etmişlerdir. Olguların 4'ünde akciğer, 4'ünde kolon, 1'inde lenfoma, 3'ünde meme, 5'inde prostat ve 1'inde rektum kanseri ve 2'sinde multipl myelom olduğunu gözlemlemişlerdir (34). Hayran Y.'ın yaptığı çalışmada hastaların %79'unda zonaya eşlik eden en az bir sistemik ya da immünsüpresif hastalık olduğunu, %21'inde ek hastalık olmadığını tespit etmişlerdir (42). Çalışmamızda hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde hastanın 310'unun (%72.9) komorbid hastalığı bulunmakta iken, 115'nin (%27.1) komorbid hastalığı olmadığı görülmüştür. Komorbid hastalığı olan 310 hastadan komorbid hastalık olarak HT tanısı olan 154 (%36,2), DM tanısı olan 62 (%14,6), KAH tanısı olan 33 (%7,8), astım tanısı olan 23 (%5,4), KOAH tanısının

olan 22 (%5,2), Multipl Miyelom tanısı olan 12 (%2,8), hipotiroidi tanısı olan 10 (%2,4), osteoporoz tanısı olan 10 (%2,4), BPH tanısı olan 9 (%2,1), KBH tanısı olan 9 (2,1), RA tanısı olan 9 (%2,1), KKY tanısı olan 8 (%1,9), Meme CA tanısı olan 8 (%1,9), SVO tanısı olan 8 (%1,9), Akciğer Ca tanısı olan 6 (%1,4), LDH tanısı olan 6 (%1,4) hasta bulunmaktaydı. 165 (%38,8) hastanın ise büyük yüzdelik dilimlere sahip olmayan diğer kronik hastalıkları mevcuttu. Yine çalışmamızda baktığımız 425 hastanın 35'inin (%8,2) kemoterapi, 9'unun (%2,1) radyoterapi alma öyküsü ve 9'nun da kronik steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

Nöropatik ağrı aralıklı veya sürekli, kendiliğinden veya tetiklenmiş olabilir. Ağrının tipik tanımları arasında, elektrik çarpması gibi, yanma, karıncalanma, gerginlik, uyuşma, iğnelenme, kaşıntı ve iğne batması hissi gibi terimler yer alır. İnsanlar ayrıca allodini (normalde ağrıya neden olmayan bir uyarının neden olduğu ağrı), hiperaljezi (normalde ağrılı olan bir uyarana karşı artan tepki), anestezi dolorosa (anestezik [uyuşuk] bir bölgede veya bölgede hissedilen ağrı) ve duyuşsal kazanç veya kayıp semptomlarını da tanımlayabilir (43). Van Oorschot D ve ark., herpes zosterin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları 32 hastayı inceledikleri bir çalışmada hastaların zona ağrısını tanımlamak için kullandıkları en yaygın ifadelerin 14 hastada yanma, 11 hastada uykudan uyandıran, 9 hastada batıcı, 7 hastada dokunmayla ağrı ve 7 hastada da aşırı şiddetli ağrı şeklinde olduğunu tespit etmişlerdir. Ve yine aynı çalışmada hastalar ağrının yoğunluğunu, bıçak yarası veya elektrik çarpması gibi terimlerle karşılaştırarak tanımlamışlardır (44). Biz de çalışmamızda hastaların nöropatik ağrı tanımlamalarını sınıflandırdık ve zona ağrısı olan 425 hastanın ağrı türlerini incelediğimizde 204 hastanın (%48) yanma şeklinde, 153'ünün (%36) sızlama şeklinde, 87'sinin (%20,5) acıma, 63'ünün (14,8) elektrik çarpması, 60'ının (%14,1) zonklama, 53'ünün (12,5) bıçak saplanması, 46'sinin (%10,8) kaşınma, 26'sının (%6,1) uyuşma karıncalanma, 17'sinin (%4) iğnelenme, 1'inin (%0,2) donma, 17'sinin (%4) kesilme, 12'sinin (%2,8) sıkışma, 9'unun (%2,1) oyulma, 7'sinin (%1,6) kasılma, 6'sının parçalanma, 5'inin (%1,2) şimşek çakması, 3'ünün (%0,7) çekilme, 3'ünün (%0,7) ezilme, 3'ünün (%0,7) keçelenme, 3'ünün (%0,7) üşüme, 3'ünün (%0,7) gerilme, 1'inin (%0,2) ürperme, 1'inin (%0,2) basınç, şeklinde ağrı tariflediği saptadık. Bu ağrı tariflerine

baktığımızda ağrının genel olarak nöropatik ağrı tarzında olduğunu söyleyebiliriz. Literatüre baktığımızda bizim çalışmamızda olduğu gibi ağrı tiplerinin bu kadar detaylı sınıflandırıldığı çok fazla çalışma olmadığı görülmüştür. Çalışmamız bu yönüyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Yapılan çalışmalar PHN hastalarının %40'ında uykusuzluk, anksiyete, depresyon, dikkatsizlik ve diğer belirtilerin bulunduğunu ve bunların hastaların yaşam kalitesi üzerinde ölçülemez bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (44). Ağrının yaşam kalitesini azaltıcı, ağrıya eşlik eden semptomlara baktığımızda bizim çalışmamızda 425 AHN ve PHN nedeniyle ağrı tarifleyen hastanın 119 'unda (%28) ağrıya eşlik eden semptomlar bulunmaktaydı. Bu semptomlara bakıldığında hastaların 45'inde (%10,6) uykusuzluk, 37'sinde (%8,7) iştahsızlık, 13'ünde (%3,1) allodini, 10 'unda (%2,4) hipoestezi olduğu tespit edilmiştir.

Bilen'in çalışmasında hastaların ilk başvuru anındaki ortalama VAS değerlerinin 5 ile 9 arasında değiştiğini ortalama VAS değerinin 7.02 ± 1.08 olduğunu tespit edilmiştir. (34). Çalışmamızda tedavi öncesi NRS değerlerine bakıldığında NRS değerleri 1 ve 10 arasında değişmekte olup ortalama NRS değerinin ortalama 6,4 olduğu görüldü.

Gore ve ark.'nın yaptığı çalışmada gabapentin ve pregabalinin postherpetik nevralji tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada , pregabalinin daha hızlı yüksek terapötik doz seviyelerine ulaşma oranı görülmüş, bu da pregabalinin PHN tedavisinde daha etkili bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (45). Cappuzzo'nun yaptığı çalışmada pregabalinin plaseboya göre tedavi etkinliklerinin üstünlüğü gösterilmiştir (46). Stacey ve ark.'nın yaptığı çalışmada PHN vakalarında gabapentinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (47). Cao ve ark., PHN tedavisinde pregabalin ve gabapentinin etkinliğinin karşılaştırıldığı, 11 çalışmanın dahil edildiği meta analizde pregabalinin hastaların ağrısını gabapentinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileştirdiği tespit edilmiştir. (48). Tarride ve ark. Kanada'da diyabetik nevralji ve PHN'deki nöropatik ağrı açısından gabapentin ve pregabalinin 12 hafta boyunca maliyet ve etkinliğinin değerlendirildiği karşılaştırmalı çalışmada pregabalin verilen hastaların gabapentin verilen hastalara göre daha fazla gün boyunca hafif veya ağrısız gün geçirme sağladığı ve daha düşük maliyetler sunduğu bulunmuştur. (49) Keskinbora ve ark.'nın prospektif olarak

tramadol ve tramadol+ gabapentin karşılaştırmasının yapıldığı çalışmada, hastaların iki grup halinde 4 hafta boyunca haftalık ve 6. ayda VAS değerlendirmesi yapılarak tedavi etkinliğinin değerlendirilerek Tramadol+Gabapentin'in daha etkin olduğu bulunmuştur (50).

Çalışmamızda en sık kullanılan analjezik tedavi grupları olarak Gabapentin ve Pregabalin, Gabapentin+NSAİD ve Pregabalin+NSAİD, Gabapentin+Tramadol ve Pregabalin + Tramadol, Gabapentin + Tramadol + NSAİD ve Pregabalin + Tramadol + NSAİD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası NRS değeri değişimleri değerlendirildi.

Gabapentin ve Pregabalin kullanan hastaların NRS değişimlerine bakıldığında gabapentin kullananlarda tedavi öncesi NRS değerinin ortalama 6,44 tedavi sonrası 1,65 olduğu görüldü. Pregabalin kullanan hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama NRS değerleri sırasıyla 6,47 ve 1,58 şeklindeydi. Grup içindeki tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri arasında anlamlı olarak farklılık izlenirken (p değeri iki grupta da 0,000) iki grup karşılaştırıldığında değerlerdeki düşüşün benzer olduğu görüldü. ($p>0.05$)

Gabapentin ve pregabalinin NSAİ ilaçlarla kombine kullanımlarına bakıldığında gabapentin ve NSAİ ilaç birlikte kullananlarda tedavi öncesi NRS değerinin ortalama 6,19 olduğu tedavi sonrası ortalama 1,47 olduğu görüldü. Pregabalin ve NSAİ ilaç kombinasyonu kullanılan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama NRS değerleri sırasıyla 6,62 ve 1,62 şeklindeydi. (Grafik 12) Gabapentin ve pregabalinin tekli kullanımlarının karşılaştırılmasına benzer şekilde grup içindeki tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri arasında anlamlı olarak farklılık izlenirken ($p<0.05$), iki grup karşılaştırıldığında değerlerdeki düşüşün pregabalin + NSAİ grubunda az farkla daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Pregabalin ve gabapentinin tramadol ile kombine kullanımları değerlendirildiğinde, gabapentin ve tramadol kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi NRS değeri ortalama 7,32 tedavi sonrası 1,32 şeklindeydi. Pregabalin ve tramadol kombinasyonunda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama NRS değerleri sırasıyla 7,04 ve 1,78 şeklindeydi. Grup içi NRS değerlerinde iki grupta da anlamlı şekilde farklılık izlenmişti. ($p<0.05$) iki grup karşılaştırıldığında değerlerdeki

düşüşün gabapentin + tramadol grubunda az farkla daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Gabapentin, tramadol ve nsai üçlü ilaç kombinasyonu kullanan hastalarla pregabalin, tramadol ve nsai üçlü ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri karşılaştırıldığında ilk grupta (gabapentin-tramadol-nsai) tedavi öncesi NRS değeri ortalama 8,4 iken tedavi sonrası 1,4 şeklindeydi. İkinci grupta ise (pregabalin-tramadol-nsai) tedavi öncesi ve sonrası ortalama NRS değerleri sırasıyla 7,1 ve 1,8 şeklindeydi. Bu iki grupta da grup içi tedavi sonrası NRS değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir. ($p<0.05$) İlk grupta grup içi tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri arasındaki değişim 7 iken ikinci grupta 5,3 tü. Tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri arasındaki değişimde görülen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0.05$) gabapentin ve pregabalinin tekli veya ikili kombinasyonlarının kullanımı ile karşılaştırıldığında bu grupta daha fazlaydı. Bu nedenle çalışmamız diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir ve değerlidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Herpes Zoster insidansının yaşa bağlı olarak arttığını gözlemledik ve bu durumun hücresel ve humoral bağışıklıkta yaşla birlikte görülen zayıflamadan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle ileri yaş gruplarında Herpes Zoster ve onun yan etkileri daha sık karşılaşılan durumlardır. Bulgularımız, diğer çalışmalarda belirtilen insidans oranları ile tutarlıdır. Yaş ortalaması 63,8 olan hastalarımızda, özellikle ileri yaşlarda daha sık AHN ve PHN vakaları gözlemlenmiştir.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, erkek/kadın oranının 1.09:1 olduğunu saptadık. Bu bulgu, bazı çalışmalarda erkeklerin daha fazla etkilendiğini, bazılarında ise kadınların daha fazla etkilendiğini gösteren farklı sonuçlarla kısmen uyumlu olsa da, cinsiyetin hastalık üzerindeki etkisi karmaşık ve değişkendir.

Dermatomal tutulum açısından, çalışmamızda en sık tutulum bölgeleri gövde, alt ve üst ekstremiteler, fasiyal, servikal ve gluteal bölgelerdir. Bu bulgular, diğer çalışmalarda bildirilen dermatomal dağılımlarla benzerlik göstermektedir.

Ek hastalıklar açısından, hastalarımızın %72.9'unda komorbid hastalıklar bulunmuş olup, en sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon ve diyabet mellitus olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen oranlarla uyum göstermektedir. Ayrıca, bazı hastalarımızda kemoterapi, radyoterapi ve kronik steroid kullanım öyküsü de mevcuttur.

Nöropatik ağrı değerlendirmelerinde, hastaların büyük bir kısmının yanma, sızlama, acıma, elektrik çarpması gibi çeşitli nöropatik ağrı semptomları yaşadığını tespit ettik. Ağrıya eşlik eden semptomlar arasında en yaygın olanları uykusuzluk ve iştahsızlık olarak saptandı. Bu semptomların ağrının yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini artırdığı görülmektedir.

Tedavi değerlendirmelerinde, Gabapentin ve Pregabalin'in tekli ve kombinasyon tedavilerinin NRS değerlerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını gözlemledik. Gabapentin ve Pregabalin'in NSAID'lerle veya Tramadol ile kombinasyonlarının da benzer şekilde etkili olduğunu bulduk. Özellikle Gabapentin, Tramadol ve NSAID üçlü kombinasyonu, tedavi öncesi ve sonrası NRS değerlerinde en büyük iyileşmeyi göstermiştir.

Genel olarak, çalışmamız Akut Herpes Zoster Nevraljisi ve Post Herpetik Nevralji ağrısında gabapentin ile pregabalin gibi antikonvülzan gabapentinoidlerle tedavinin özellikle nonsteroid antiinflatuar ve zayıf opioidlerle kombinasyonunun ağrı yönetiminde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, tedavi yaklaşımlarının hastanın bireysel özelliklerine göre düzenlenmesinin önemini vurgulamaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Mercan A. Nöropatik ağrı tanısı alan postherpetik nevralji hastalarında pregabalın tedavisi öncesi ve sonrasında immünolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2020. Konya.
2. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology*. 1995;45–6.
3. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44–26.
4. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2.
5. Erdine S, Hamzaoglu O, Özkan Ö, Balta E, Domac M. Pain prevalence among adults in Turkey. *AĞRI-The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2001;13 (2):22-30.
6. Backonja M-M. Defining neuropathic pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97 (3):785-790.
7. Maier SF, Watkins LR. Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun*. 2003;17 (1):125-131.
8. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol*. 2004;61 (1):55-71.
9. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast cell-mediated mechanisms of nociception. *Int J Mol Sci*. 2015;16 (12):29069-29092.
10. Li W-W, Guo T-Z, Liang D-Y, Sun Y, Kingery WS, Clark JD. Substance P signaling controls mast cell activation, degranulation, and nociceptive sensitization in a rat fracture model of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2012;116 (4):882-895.
11. Çöçelli LP, Bacaksız B, Ovayolu N. Ağrı tedavisinde hemşirenin rolü. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2008;14 (2):53-58.
12. Köker N. Diyabetik bireylerin erişkin bağışıklanma durumları ve zona hastalığı hakkındaki bilgi düzeyinin sorgulanması. Uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2023. Aydın.
13. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A review of clinical manifestations and management. *Viruses* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Sep 11];14 (2). Available from: /pmc/articles/PMC8876683/

14. Nair PA, Patel BC. Herpes zoster. *StatPearls* [Internet]. 2023 Apr 3 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
15. Arvin AM. Varicella zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2001;4:442-449.
16. Kanra G, Kara A. Varisella zoster virüs enfeksiyonları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2002;45 (3):260-274.
17. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral Diseases. In: Andrews' Diseases of Skin: Clinical Dermatology. 10th ed. Toronto: Saunders Elsevier; 2006. p. 367-415.
18. Lang PO, Ferahta N. Recommandations pour le traitement et la prévention du zona et des douleurs associées chez la personne âgée [Recommendations for treatment and prevention of herpes zoster and associated pain in aged adults]. *Rev Med Interne*. 2016 Jan;37 (1):35-42. French. doi: 10.1016/j.revmed.2015.08.009. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26383768.
19. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113 (37):616.
20. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain*. 2005;6 (11):741-746.
21. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *PAIN®*. 2013;154 (11):2249-2261.
22. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43 (13):879-923. doi: 10.2165/00003088-200443130-00004. PMID: 15509185.
23. Göbel H, Stadler T. Traitement des douleurs post-zostériennes par le tramadol. Résultats d'une étude pilote ouverte versus clomipramine avec ou sans lévomépromazine [Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine]. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:34-39. French. doi: 10.2165/00003495-199700532-00008. PMID: 9190323.
24. Mordarski S, Lysenko L, Gerber H, Zietek M, Gredes T, Dominiak M. The effect of treatment with fentanyl patches on pain relief and improvement in overall daily functioning in patients with postherpetic neuralgia. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec;60 Suppl 8:31-35. PMID: 20400789.
25. Pappagallo M, Campbell JN. Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl. doi: 10.1002/ana.410350716. PMID: 8185300.

26. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352 (13):1324-1334. doi: 10.1056/NEJMoa042580. PMID: 15800228.
27. Fan BF; OxyContin Tablets Postmarketing Surveillance Study Group China. Postmarketing surveillance study of OxyContin tablets for relieving moderate to severe postherpetic neuralgia pain. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:66-71. doi: 10.1159/000143222. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18758201.
28. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 13;1 (1). doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub4. PMID: 28085183; PMCID: PMC6464756.
29. Nair PA, Patel BC. Herpes zoster. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA; 2021.
30. van Oorschot D, Vrolijk H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17 (6):1714-1732. doi: 10.1080/21645515.2020.1847582. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651654; PMCID: PMC8115759.
31. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30:582.
32. Ruckdeschel JC, Schimpff SC, Smyth AC, et al. Herpes zoster and impaired cell-mediated immunity to the varicella zoster virus in patients with Hodgkin's disease. *Am J Med*. 1977;62:77.
33. Sorenson OS, Haahr S, Moller-Larsen A, et al. Cell-mediated and humoral immunity to herpes virus during and after herpes zoster infections. *Infect Immun*. 1980;29:369.
34. Bilen A. Evaluation of patients with postherpetic neuralgia admitted to pain clinic. *KLIMIK Journal*. 2020 Apr;33 (1).
35. Yıldırım T, Korkmam G, Tunca B, Bilen A, Yüksel T. Herpes zoster tanılı 1692 hastanın epidemiyolojik özellikleri [Özet]. In: Akhan S, ed. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği; 2011. p. 315.
36. Lin Y-H, Huang L-M, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010;28:1217-1220.
37. Küçükçakır O. 1999-2010 yılları arasında kliniğimizde takip edilen herpes zoster vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Düzce Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2011. Düzce.

38. Ali KB, Zanco J. Epidemio-clinical study of herpes zoster in Erbil city. *Med Sci*. 2010;14:1.
39. Zak-Prelich M, Borkowski JL, Alexander F, Norval M. The role of solar ultraviolet irradiation in zoster. *Epidemiol Infect*. 2002;129:593-597.
40. Soyuncu S, Berk Y, Eken C. Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:136-138.
41. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Holbel W, Malin J, von Essen J, Reimann B, Witke C, Wutzler P. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology*. 1998;41:272-277.
42. Hayran Y, Akpınar Ü, Yalçın B. Evaluation of the demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with herpes zoster. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2020 Jun;53 (Ek Sayı 1):33-40. doi: 10.20492/aeahtd.671329.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Sep 22. (NICE Clinical Guidelines, No. 173.).
44. van Oorschot D, et al. A cross-sectional concept elicitation study to understand the impact of herpes zoster on patients' health-related quality of life. *Infect Dis Ther*. 2022;11 (1):501-516.
45. Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. *Clin Ther*. 2007;29 (8):1655-1670.
46. Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clin Interv Aging*. 2009;4:17-23.
47. Stacey BR, Glanzman RL. Use of gabapentin for postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2003;25:2597-2608.
48. Cao X, Shen Z, Wang X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of pregabalin and gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Ther*. 2023;12:1-18.
49. Tarride JE, et al. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. *Clin Ther*. 2006;28 (11):1922-1934.
50. Keskinbora K, Aydın I, Aydemir E. Akut herpetik nevraljide gabapentin ve gabapentin ve tramadol kombinasyonunun karşılaştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2008;39 (4):150-155.

