



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**FİZİK TEDAVİ POLİKLİNİĞİNE KAS İSKELET
SİSTEMİ AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge SARUHAN SERTKAYA

Antalya, 2015



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

FİZİK TEDAVİ POLİKLİNİĞİNE KAS İSKELET SİSTEMİ AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge SARUHAN SERTKAYA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin her geçen gün artmasında kendi tecrübeleri ve bilgileriyle bana örnek olan, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, beni yönlendiren, sabrı ve iyi niyetiyle bana her zaman bir şeyler vermiş olan, uzmanlık tezimde değerli emekleri olan tez danışmanım Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT'a büyük saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimin en üst düzeyde olması için gösterdikleri ilgi ve özveriyle tüm yaşamım boyunca unutmayacağım Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri değerli hocalarım; Prof.Dr. Tiraje TUNCER'e, Prof.Dr. Bülent BÜTÜN'e, Prof.Dr. Nilüfer BALCI'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Cahit KAÇAR'a, Prof.Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN'a, Prof.Dr. Erdal GİLGİL'e, Doç.Dr. Ahmet Hakan NUR'a ve ayrılmak zorunda kaldığımız Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve K Blokte görevli tüm hemşire, fizyoterapist, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana her konuda yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve attığım her adımda yanımda olan annem Hatice SARUHAN, babam Mustafa SARUHAN ve erkek kardeşim Abdullah SARUHAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak hayatımın birçok zorlu aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de hiçbir zaman anlayışını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ömer SERTKAYA'ya ve tez yazım sürecimi eğlenceli kılan sevgili kızım Defne SERTKAYA'ya sonsuz sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrının Tarihi	4
2.3. Ağrı Mekanizmaları	5
2.3.1. Transdüksiyon	6
2.3.2. Transmisyon	7
2.3.3. Modülasyon	7
2.3.4. Persepsiyon	7
2.3.5. Ekspresyon	7
2.4. Ağrının Anatomisi ve Fizyolojisi	8
2.4.1. Periferik yerleşimli reseptörler	8
2.4.2. Periferik afferent iletim	9
2.4.3. Arka boynuz	10
2.4.4. Çıkan traktus	12
2.4.5. Beyin	14
2.4.6. Antinosiseptif inisi sistemler	14
2.4.7. Nosisepsiyonda yer alan kimyasallar	16
2.5. Ağrının Sınıflaması	17
2.5.1. Fizyolojik- klinik ağrı sınıflandırması	17
2.5.2. Süresine göre ağrı sınıflaması	17
2.5.2.1. Akut ağrı	17
2.5.2.2. Kronik ağrı	17
2.5.3. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflaması	18
2.5.3.1. Somatik ağrı	18
2.5.3.2. Visseral ağrı	18
2.5.3.3. Sempatik ağrı	18
2.5.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması	18
2.5.4.1. Nosisseptif ağrı	18
2.5.4.2. Nöropatik ağrı	18
2.5.4.3. Deafferantasyon ağrısı	19
2.5.4.4. Reaktif ağrı	19
2.5.4.5. Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı)	19

2.6. Nöropatik Ağrı	19
2.6.1. Nöropatik ağrı tanımı	19
2.6.2. Nöropatik ağrının tarihçesi	20
2.6.3. Nöropatik ağrı epidemiyolojisi	20
2.6.4. Nöropatik ağrı mekanizmaları	21
2.6.4.1. Periferik sensitizasyon	22
2.6.4.2. Ektopik deşarj	23
2.6.4.3. Aβ liflerinin reorganizasyonu	23
2.6.4.4. Santral sensitizasyon	24
2.6.4.5. Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler	25
2.6.5. Nöropatik ağrı nedenleri	25
2.6.5.1. Periferik nöropatik ağrı nedenleri	26
2.6.5.1.1. Metabolik ve endokrin hastalıklar	26
2.6.5.1.2. Beslenme yetersizliği, emilim bozuklukları ve alkolizm	26
2.6.5.1.3. İlaçlar ve toksinler	26
2.6.5.1.4. Enfeksiyonlar	26
2.6.5.1.5. İnflamatuar demiyelinizan hastalıklar	26
2.6.5.1.6. Kollojen doku hastalıkları ve vaskülitler	26
2.6.5.1.7. Paraproteinemiler	27
2.6.5.1.8. Kanser	27
2.6.5.1.9. Kalıtsal	27
2.6.5.1.10. Diğer nedenler	27
2.6.5.2. Santral nöropatik ağrı nedenleri	27
2.6.5.2.1. Spinal kök / dorsal kök gangliyonu	27
2.6.5.2.2. Spinal kord	28
2.6.5.2.3. Beyin sapı, talamus ve subkortikal/kortikal	28
2.6.6. Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri	28
2.6.6.1. Nöropatik ağrı semptomlarının başlıca özellikleri	29
2.6.6.2. Nöropatik ağrının tanımlanmasında kullanılan semptom terminolojisi	29
2.6.6.3. Nöropatik ağrıda semptomları oluşturan mekanizmalar	31
2.6.6.4. Ağrılı hastanın klinik değerlendirilmesi	31
2.6.6.5. Nöropatik ağrının tanısı	33
2.6.6.6. Nöropatik ağrı skalaları	34
2.6.6.6.1. LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve S- LANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)	34
2.6.6.6.2. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)	35

2.6.6.6.3. Pain DETECT	35
2.6.6.6.4. Nöropatik ağrı anketi	35
2.6.6.6.5. ID Pain	35
2.6.6.6.6. StEP	36
2.6.7. Nöropatik ağrı tedavisi	37
2.6.7.1. Farmakolojik olmayan yöntemler	37
2.6.7.2. Farmakolojik tedavi	38
2.6.7.2.1. Trisiklik antidepresan ilaçlar	39
2.6.7.2.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	39
2.6.7.2.3. Selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörleri (SNRI)	40
2.6.7.2.4. Antiepileptikler	40
2.6.7.2.5. Gabapentin	40
2.6.7.2.6. Pregabalin	41
2.6.7.2.7. Karbamazepin	41
2.6.7.2.8. Okskarbazepin	42
2.6.7.2.9. Fenitoin	42
2.6.7.2.10. Lamotrijin	42
2.6.7.2.11. Topiramet	42
2.6.7.2.12. Opioid analjezikler	43
2.6.7.2.13. Tramadol	43
2.6.7.2.14. Lokal anestezipler	43
2.6.7.2.15. Alfa-2 adrenerjik agonistler (klonidin ve tizanidin)	44
2.6.7.2.16. Kombinasyon tedavisi	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
4. BULGULAR	49
4.1. Demografik Özellikler	50
4.1.1. Yaş	50
4.1.2. Cinsiyet	51
4.1.3. Medeni hal	52
4.1.4. Meslek	53
4.2. Özgeçmiş	54
4.2.1. Diabetes mellitus	54
4.2.2. Hipotiroidi	55
4.2.3. Human Immun Yetmezlik Virus Hastalığı (HIV)	56
4.2.4. Kanser	56
4.2.5. Depresyon	57
4.2.6. Tuzak nöropati	57
4.2.7. Fibromyalji	58
4.2.8. Sigara kullanımı	59
4.2.9. Alkol kullanımı	60

4.2.10. Egzersiz	61
4.2.11. Bel cerrahisi öyküsü	62
4.3. Başvuru Şikâyeti	63
4.4. Ağrı Şiddeti	64
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	77
7. ÖZET	79
8. ABSTRACT	80
9. KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARAS	Assendan retiküler aktive edici sistem
ATP	Adenozin trifosfat
B1	Tiamin
B6	Pridoksin
Ca	Kalsiyum
CGRP	Calsitonin Gene Related Peptid
DN4	Douleur Neuropathique en 4 questions
DN4(-)	DN4 skalasına göre nöropatik ağrısı olmayan hastalar
DN4(+)	DN4 skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalar
DREZ	Dorsal root entery zone
ED	Endorfin
EK	Enkefalinerjik
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans
GABA	Gama amino butirik asit
HIV	Human Immun Yetmezlik Virus Hastalığı
HSAN tip 1	Hereditör duyuşal otonomik nöropati tip 1
IASP	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
K	Potasyum
LANSS	The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
Mg	Magnezium
MGUS	Anlamı belirsiz monoklonal gamapati
NA	Noradrenalin
NGF	Nerve growth factor
NK-1	Nörokinin-1

NMDA	N-Metil-D-Aspartik asit
NO	Nitrik oksit
NPQ	The Neuropathic Pain Questionnaire (Nöropatik Ağrı Anketi)
NRS	Sayısal ağrı değerlendirme ölçeği (Numerical Rating Scale)
PET	Pozitron emisyon tomografi
RVM	Rostral ventromedial medulla
S-LANSS	Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
S-LANSS (-)	S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olmayan hastalar
S-LANSS (+)	S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalar
SNRI	Selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörleri
SSRI	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
StEP	Standardized Evaluation of Pain
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı
TNF-α	Tümör Nekrotizan Faktör- α
VAS	Visual Analog Scale
VIP	Vazoaktif intestinal Peptid
VPL	Ventral posterolateral
VRS	Sözel ağrı değerlendirme ölçeği(Verbal Categorical Rating Scale)
WDR	Wide dynamic range
μm	Nanometro

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ağrı oluşum süreçleri	8
2.2. Periferik afferent liflerin spinal kord arka boynuzda sonlanmaları	10
2.3. Ağrı liflerinin spinal kord arka boynuz laminalarına girmeleri	11
2.4. Kapı kontrol mekanizması	12
2.5. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler; Çıkan ağrı yolları	13
2.6. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler; İnen ağrı yolları	15
4.1. DN4 ve S-LANSS skalası için toplam grup içerisindeki yüzde dağılımları	49
4.2. DN4(+) ve DN4(-) hastaların ortalama yaş aralıkları	50
4.3. S-LANSS (+) ve S-LANSS (-) hastaların ortalama yaş aralıkları	51
4.4. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet özellikleri	52
4.5. Çalışmaya katılan hastaların medeni hal özellikleri	53
4.6. Çalışmaya katılan hastaların meslek özellikleri	53
4.7. Diyabet tanısı olan ve olmayan hastalar içinde ki nöropatik ağrı yüzdeleri	55
4.8. Hipotroidi hastalığı olan ve olmayan hastalar içindeki nöropatik ağrı yüzdeleri	55
4.9. Özgeçmişte kanser öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	56
4.10. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasındaki depresyon sıklığı	57
4.11. Tuzak nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	58
4.12. Fibromyalji hastalığı olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	59
4.13. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	60

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. Alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	61
4.15. Egzersiz yapan ve yapmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	62
4.16. Bel cerrahisi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri	63
4.17. DN4 toplam skoru ile VAS toplam skoru arasında korelasyon testi	65
4.18. S-LANSS toplam skoru ile VAS toplam skoru arasında korelasyon testi	65
4.19. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalarda gece uykudan uyandıran ağrı yüzdeleri	66

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ağrı iletiminin aşamaları	6
2.2. Sinir liflerinin özellikleri	9
2.3. Nosipsiyonda rol alan önemli kimyasallar	16
2.4. Nöropatik ağrıda pozitif ve negatif semptomlar	30
2.5. Nöropatik ağrıda semptomları oluşturan mekanizmalar	31
2.6. Nöropatik ağrıda kullanılan geçerliliği gösterilmiş tarama anketleri	36
3.1. S-LANSS skalası	46
3.2. DN4 skalası	47
3.3. VAS Skalası	48
4.1. DN4 ve S-LANSS skalası için toplam grup içerisindeki yüzde dağılımları	49
4.2. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri	50
4.3. Çalışmaya katılan hastaların yaş özellikleri	51
4.4. Çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş özellikleri	54
4.5. Çalışmaya katılan hastaların başvuru şikayetlerine göre durumları	63
4.6. Başvuru şikayetlerine göre nöropatik ağrı dağılımı	64
4.7. Çalışmaya katılan hastaların VAS skoru özellikleri	64

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, tarihi insanlık tarihi kadar eski olan vücudumuzu zararlı etkenlere karşı koruyan sinir sisteminin bir alarm mekanizmasıdır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain- IASP) tarafından “Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, affektif ve hoş olmayan bir duyu” olarak tanımlanmıştır (1,2).

Fiziatrist olarak kas iskelet sistemi kaynaklı ağrılar günlük pratik yaşantımızda en sık karşı karşıya olduğumuz sorunlardır. Kas iskelet sistemi hastalıklarından kaynaklanan ağrılar tüm toplumlarda önemli derecede iş gücü kaybına ve özürlülüğe sebep olmaktadır.

Kas iskelet sistemi ağrıları kastan, eklemden, kemikten, tendondan ya da nörolojik dokulardan kaynaklanabilir. Oluşum mekanizmalarına göre ise nosiseptif, nöropatik veya mixt tipte olabilir (3).

Nöropatik ağrı somatosensoryal sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır ve klinik pratikte sık olarak karşılaşılan ağrı tiplerinden bir tanesidir (4, 5).

Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda nöropatik ağrı insidansı %3,3-8,2 arasında bildirilmektedir. ABD’de ise prevalansın %0,6-1,5 olarak değiştiği bilinmektedir. Nöropatik ağrıya neden olan diyabet, human immun yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu, multiple skleroz gibi hastalığı olanlarda ve trigeminal nevralji veya postherpetik nevralji gibi sinir hasarı olanlarda insidans çok daha yüksek saptanmaktadır (6,7).

Devam eden çalışmalar göstermektedir ki, nöropatik ağrı sıklığı artmaktadır. Bunun olası nedenleri arasında artan cerrahi uygulamalar, toplum yaşının artması ve yaşlı nüfusta görülme sıklığı artan diyabetin etkisi önemli pay sahibidir. Bunlar yanında kanser sıklığının artması ve kullanılan kimyasal tedavi tedavilerinin nöropatiye yol açması da nöropatik ağrı sıklığının artmasına etkide bulunmaktadır (8).

Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ve prevalansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Gerçek prevalans epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir (7,8).

Bu nedenle biz bu tezde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine kas-iskelet sistemi ağrısı ile başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, bilinç durumu ile ilişkili duysal ve duygusal bir deneyimdir ve dünya üzerinde, insanlar için en sık acı ve maluliyete yol açan tıbbi nedendir. 1979'da Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain-IASP) tarafından "Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, affektif ve hoş olmayan bir duyu" olarak tanımlanmıştır. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikojenik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyum olan ağrı kişiye özgüdür (1,2).

Ağrı sinir lifleri ile taşınan objektif bir duyu olması yanında emosyonel öğelerden etkilenmesi yönüyle önem taşır. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bir deneyim kazanır. Bu nedenle ağrı kişiye özeldir ve kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir. Bir bireyin ne düzeyde ağrı hissedeceği hoş gitmeyen uyarıların oluşturduğu ağrı uyarısı ve bu ağrıyı düzenleyen süreçlerin birbiri ile etkileşimlerinin sonucudur. Daha fazla doku hasarının daha fazla ağrı oluşturacağı düşüncesi doğru değildir (9,10).

Birçok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmek zordur. Doku hasarı derecesi ile ağrı şiddeti arasında doğrusal bir ilişki bulunmadığının bilinmesi ve ağrı deneyiminin karmaşıklığının ve birçok etkenden etkilendiğinin kavranması ağrı ile baş etmede hasta ve hekim için yararlı olacaktır (9).

Birçok insan hayatlarının farklı dönemlerine ağrı ile karşılaşabilmektedir. Kohlmann ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları çalışmada kronik ağrı prevalansını %2 saptarken, Brattberg ve arkadaşları ise 1989'da yaptıkları çalışmada %40 olarak saptamışlardır (11).

2.2. Ağrının Tarihi

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. “Pain-ağrı” sözcüğü Poine’den gelen ceza anlamındadır ve yunan tanrıçası olan Poine ölümlüleri cezalandırmak için yeryüzüne yollanmıştır (12,13).

Ağrı her çağda tümüyle gerçek ve yalın bir olgu olarak karşımıza çıktığı halde, insanların ağrıya ilişkin tavır ve düşünceleri dönemlere göre değişen ağırlıklarla büyüünün, dinin, batıl inançların, felsefenin etkisinde kalmıştır (12, 13).

İlkel toplumlarda, ağrıya doğaüstü anlamlar yüklenirdi ve ağrının kaynağının içsel değil dışsal olduğu sanılmaktaydı. Buna göre bedene büyü ve kötü güçler gibi dışsal olaylar hükmediyor ve bunlar ağrıya neden oluyordu (12, 13).

Mısırlılarda ağrı ilkel inanışlara benzer biçimde tanrılar tarafından insan vücudundaki deliklerden içeri sokulmaktaydı. İlk defa 500’lü (MÖ:570-500) yıllarda Pythagoras periferik sinirlere benzer tanımlar yapmıştır. Hindistan’da MÖ.400’lü yıllarda hastaların anatomi çerçevesinde değerlendirilmesi ve fizyolojik açıklamalar kullanılmış olmasına rağmen; M.Ö. 5. Yüzyılda Budizm’in ortaya çıkışıyla tıbbi düşünce yeniden ruhani yollara sapmıştır (12,13).

Eski Çin uygarlıklarında ağrının Yang ve Yin arasındaki uyumsuzluğun yansımasıyla olduğu düşünülmüştür. Buna göre inanılan ağrı anatomisi halen bazı alternatif ağrı tedavi yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır (12,13).

Antik Yunan medeniyetler sanat, mimarlık, astronomi, edebiyat, felsefe yanında tıp alanında da tarihte önemli yer sahibidirler. Hipokrat (MÖ.460-360) ağrının sağlıklı bir bedendeki doğal denge durumunun bozulması sonucu ortaya çıktığını düşünmüştür. Ağrıyı dindirmek için afyon, adamotu, baldıran gibi ilaçları kullanmış, fizyoterapi üzerinde uzun çalışmalar yapmıştır (12,13).

İskenderiye döneminde kadavralar üzerinde uygulanan diseksiyonlar ile motor ve duyuşal işlevlerin merkezinin beyin olduğu belirlenmiştir (12,13).

Roma döneminde Bergamalı bilgin Galen (MÖ.200-130) duyu fizyolojisini merkezi sinir sistemi üzerine kuran İskenderiyelilerin görüşlerini geliştirmiş, omurilik ve periferik sinirler üzerine birçok deneyler yapmıştır. Roma’nın çöküşü ile Rönesans arasına rastlayan karanlık çağlar dönemi tıp açısından da gerileme ile sonuçlanmıştır.

Bu dönemde İran’da İslamiyet’in kültürel gelişimi ile birlikte ağrı konusunda da ilerlemeler devam etmiştir. MS. 80/81’de Aretaeus migren baş ağrısını ve trigeminal

neuraljiyi ilk kez tanımlamıştır. Zamanın en önemli bilim adamı İbn-i Sina (980-1063) Hipokrat, Aristo, Galen ve Nemeseius'un çalışmalarına dayanarak 15 çeşit ağrı saptamıştır. İlk defa yamı, batıcı, kesici, ısırtıcı gibi ağrı çeşitlerinden bahsetmiştir (12,13).

On birinci yüzyılda Yahudi bilim adamları tıp ve felsefe alanlarında büyük gelişmeler kaydetmiştir. Rönesans döneminde de hem bilim hem tıp alanında aydınlanma dönemine girilmiştir. Descartes günümüzde de kabul edilen, ateşe değildiğinde hızlı ilerleyen partiküllerin sinir boyunca geçerek beyine kadar ulaştığı düşüncesini tanımlamıştır (12,13).

Günümüzdeki ağrı tıbbının kurucusu Bonica sayılabilir. Bonica (1917-1994) ağrı konusunda yaptığı çalışmalar ve yayınlarla ağrı konusundaki günümüz seviyelerine ulaşmamızı sağlamıştır. Ağrının tarihi gözden geçirildiğinde Bonica ile ağrının multimodal ve multidisipliner bir yapı kazandığı ve ancak ondan sonra yeni ilaçların ve yeni tekniklerin geliştirildiği görülmektedir (12,13).

Zamanın akışıyla birlikte, ağrı ve tedavisine ilişkin belgeler kat ve kat artmasına rağmen halen açıklığa kavuşmayı bekleyen birçok noktanın bulunduğu yadsınamaz (12,13).

2.3. Ağrı Mekanizmaları

Nosisepsiyon, bedenin bir bölgesinde oluşan doku hasarının, nosiseptörler aracılığıyla alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarla entegrasyonu sonucu bu zararlı durumun algılanması; buna karşı gereken fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Bu durum ağrının, nosisepsiyon olayının bir unsuru olduğunu göstermekle beraber, nosiseptif olmayan ağrılarda vardır (1,2,14,15,16).

Ağrı algılanmasında başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptörler periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Ağrı periferden üst merkezlere iletilirken beş aşamadan geçer. Bunlar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon ve ekspresyon olarak sıralanabilir (2,14,15,17,18).

Çizelge 2.1. Ağrı iletiminin aşamaları (19).

Evre	Tanımlama
Transdüksiyon (Reseptör aktivasyonu)	Termal mekanik yada kimyasal uyarının primer afferentlerde elektrokimyasal olarak sinir impulslarına (aksiyon potansiyeli) çevrilmesi.
Transmisyon (İletim)	Ağrılı uyarının primer afferent liflerden spinal kordun arka boynuzuna, beyin sapına, talamusa ve yüksek kortikal merkezlere iletilmesi.
Modülasyon (Düzenleme)	Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde bir değişime uğraması ve bu değişim sonunda uyarının daha üst merkezlere iletilmesi.
Persepsiyon (Algılama)	Ağrılı uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip duyu korteksini aktive etmesi ve ağrı olarak algılanması
Ekspresyon (Dile getirme)	Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayı.

2.3.1. Transdüksiyon

Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesi olayıdır. Ağrı; stimulusun periferik terminalleri ağrılı uyarana duyarlı afferent sinir uçları ile algılanması ve elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Bu sinir uçları ince miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin distal uzantılarıdır. Aδ liflerinin uçları olan nosiseptörler termal ve mekanik nosiseptörler; C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise mekanik, termal, kimyasal, sıcak ve soğuk gibi birçok uyarana ile aktive olduklarından polimodal nosiseptörler adını alırlar (1,17,18,19,20).

Transdüksiyon nosiseptörlerin bir uyarana ortamdaki fiziksel ve kimyasal değişikliklerin etkisi ile daha duyarlı hale gelmesini ifade eder. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsızken ısının artışı ile daha duyarlı hale gelir. Nosiseptör aktivasyonu sürecinde çeşitli etkenler devreye girer. Örneğin, bir cilt hasarını takiben tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intraselüler maddeler salgınır. Bunların bazıları potasyum, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerdir. Salınan bu maddeler ve nosiseptör uçlarından salınan P maddesi, Nörokinin A, Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi nöropeptitlerin etkisiyle nosiseptörlerin uyarılma eşikleri düşer. Periferik sensitizasyon denilen bu olay sonunda düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrı oluşturmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar (1,17,18,19,20).

2.3.2. Transmisyon

Nosiseptörler tarafından algılanan impulsların duysal veya sempatik sinirler ile daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde myelinli Aδ lifleri ve myelinsiz C lifleri önemli rol üstlenirler. Aδ lifleri myelinli olduğundan impulsları daha hızlı iletirler. C lifleri ise çok ince ve myelinsiz olduğundan impulsları çok düşük hızda iletirler. Ağrıyı ileten bu lifler arka kök gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra arka kökler ile medulla spinalise girerler. Medulla spinaliste arka boynuzun gerisinde yer alan Lissauer traktusunda, birkaç segment yukarı veya aşağı inerler. Temel olarak dokunma duyusuna duyarlı Aδ lifleri de zaman zaman ağrı iletiminde de rol alır (1,17,20).

2.3.3. Modülasyon

Medulla spinalis seviyesinde gerçekleşmektedir. Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde bir değişime uğraması ve bu değişim sonunda uyarının daha üst merkezlere iletilmesidir. Medulla spinalis dorsal boynuzunda ağrı iletimi ve modülasyonunda yer alan çeşitli nöronlar ve laminalar vardır. Dorsal boynuzda yer alan nöronlar başlıca üç grupta incelenebilir: 1) Projeksiyon nöronları, 2) İnhibitör ara nöronlar, 3) Lokal ekstatör ara nöronlar. Dorsal boynuz biyokimyasal özelliklerine göre ise on laminaya ayrılır. Rexed laminaları da denen bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri mevcuttur. Lamina I, II, III ve V ağrının algılanmasında daha belirgin rol almaktadır. Modülasyon sürecindeki etkileşimler sonucu “ağrı” etiketi alan duyu; çeşitli psikolojik faktörler ile de şekillenecektir (1,2,20,21).

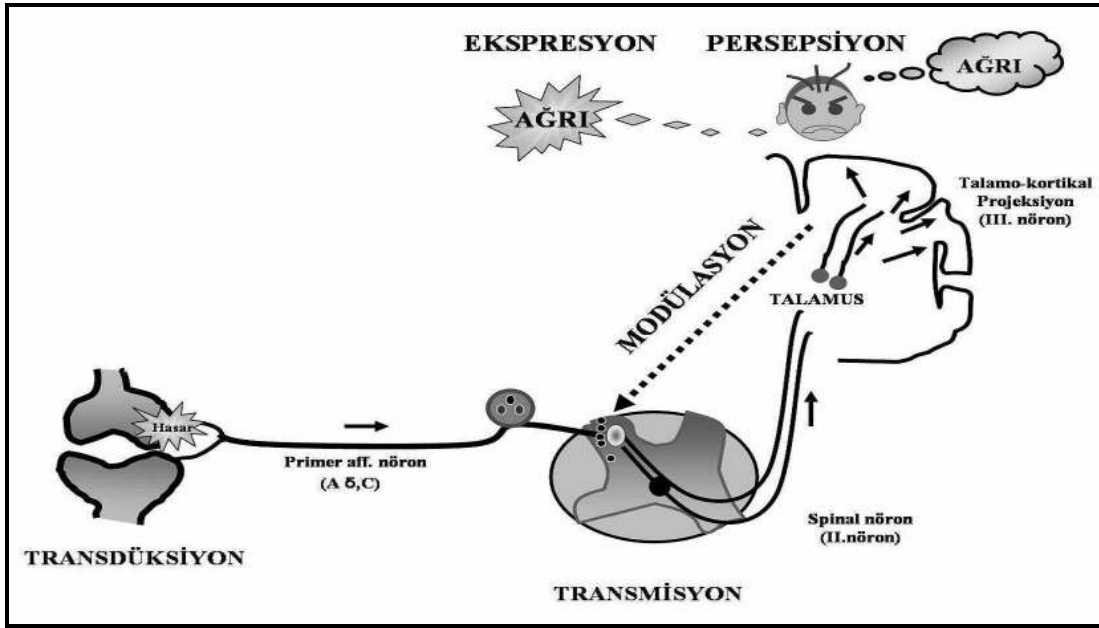
2.3.4. Persepsiyon

Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrı olarak algılanmasıdır. Ağrılı impulslar sinir sisteminin üst merkezlerine nosiseptif çıkıcı sistemler ile iletilir. Bunların başlıcaları spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur. Spinomezensefalik yol antinosiseptif mekanizmalar içinde yer alır (1,17).

2.3.5. Ekspresyon

Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayıdır. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenmektedir (21).

Bu aşamalar ağrı mekanizmasında yer alan anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik yapıların karmaşık fonksiyonları sonucu gerçekleşir.



Şekil 2.1. Ağrı oluşum süreçleri (26).

2.4. Ağrının Anatomisi ve Fizyolojisi

Ağrının medikal tedavisi, ağrı olayının fizyolojisi ve nöroanatomisinin anlaşılması ile kolaylaşmıştır. Ağrı kavramı farklı şekillerde tanımlanabilirse de nörofizyolojide ağrı çoğunlukla “nosisepsiyon” olarak tanımlanır. Nosisepsiyon terimi ilk kez Sherrington tarafından kullanılmıştır (1,18,22).

2.4.1. Periferik yerleşimli reseptörler

Nosiseptörler, nosisepsiyonun ilk basamağını oluşturan ve ağrıya hassas olan ağrı reseptörleridir. Nosiseptörler başlıca iki tiptedirler. Çok ince myelinsiz yavaş ileten C lifleri ve ince myelinli ve hızlı ileten Aδ lifleri. Her iki primer ağrı reseptörlerinin periferik uçları da serbesttir. Bu reseptörler üç ana kategoriye ayrılmaktadır: Mekanoreseptörler, termoreseptörler ve polimodal nosiseptörler. Mekanoreseptörler ve termoreseptörler sırayla zararsız mekanik termal uyarılarla aktive edilir. Mekanik uyarılar hem Aδ, hem de C liflerince taşınır, termal uyarılar ise daha çok C liflerince taşınır. Polimodal nosiseptörler ise zararlı uyarılara yanıtta rol alırlar ve mekanik, termal, kimyasal, sıcak ve soğuk gibi birçok uyarı ile aktive olabilirler. Polimodal nosiseptörlerin uyarılmalarında hidrojen iyonları, bradikinin, histamin, prostaglandin, lökotrienler, serotonin ve sitokinler gibi birçok kimyasal görev almaktadır. C liflerinin

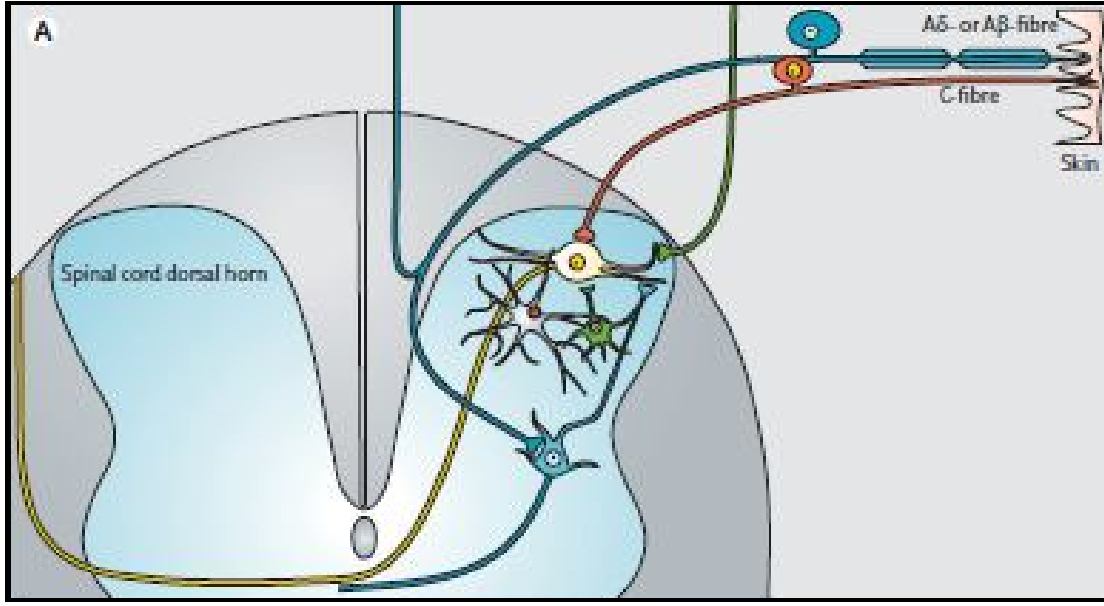
çoğu polimodaldır ve en fazla ağrılı veya doku hasarına neden olan uyaranlarla eksite olurlar. Kısaca Aδ liflerinin oluşturduğu ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (1,16,18,23).

Çizelge 2.2. Sinir liflerinin özellikleri (24).

Lifler	Lif Çapı (μm)	Myelinli myelinsiz	İleti Hızı (m/sn)	Motor fonksiyonu	Duyu fonksiyonu
A α 1a/1b	10-20/ 10-20	Evet/Evet	0-120/ 50-120	Alt motor nöron/-	Kas içiği aferentleri golgi tendon organları, dokunma, basınç
A β	4-12	Evet	25-100	İntrafuzal ve ektrafuzal kas liflerine giden motor nöronlar	Sekonder kas içiği aferentleri, dokunma, basınç, vibrasyon
A γ	2-8	Evet	10-50	İntrafuzal kas liflerine giden motor nöronlar	-
A δ	1-5	Hafif	3-30	-	Dokunma, ağrı ve ısı
B	1-3	Hayır	3-15	Pregangliyonik otonom lifler	-
C	>1	Hayır	0,5-2	Postgangliyonik otonom lifler	Ağrı ve ısı

2.4.2. Periferik afferent iletim

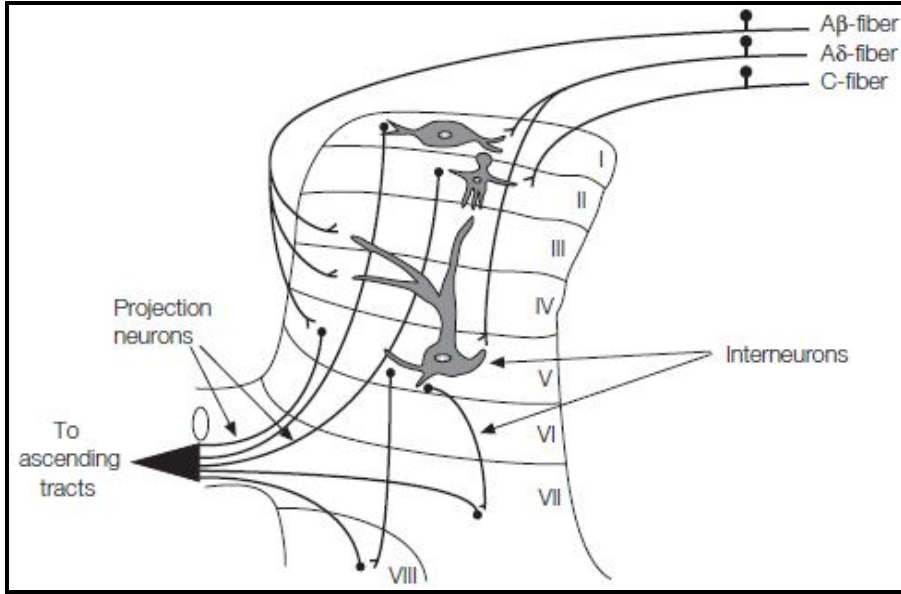
Nosiseptörlerin terminalleri aksonları oluşturmak için birleşirler. Bu aksonların hücre gövdeleri dorsal kök veya trigeminal ganglionda bulunur. Aδ ve C liflerinden oluşan periferik afferent lifler spinal kord arka boynuzda sonlanır. Dorsal köke giriş yapan bu lifler, kök giriş bölgesinin başlıca lateral bölümünü kaplarlar ve spinal kord içinde Lissauer traktusu denen ayrı bir sarmal oluştururlar. Lissauer traktusu ağırlıklı olarak bir ağrı yoludur. Bu kökler çıkan ve inen dallara ayrılırlar. Bu dallar, spinal korda giriş yaptığı segmentin bir ya da iki segment yukarı veya aşağısından arka boynuza katılırlar (10,23,25,26).



Şekil 2.2. Periferik afferent liflerin spinal kord arka boynuzda sonlanmaları (43).

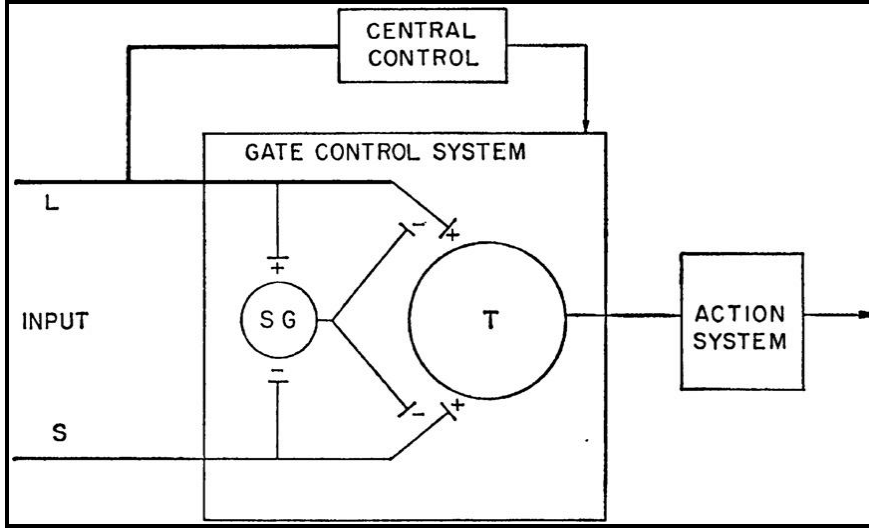
2.4.3. Arka boynuz

Medulla spinalisin arka boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Arka boynuz histolojik görünümüleri baz alınarak on adet laminaya ayrılır. Bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri tanımlanmıştır. Lamina I, II, III ve V ağrının algılanmasında daha ön planda rol almaktadır. Nosiseptif ağrı bilgilerini taşıyan tip 1 (peptiderjik) C lifleri lamina I (marjinal zon) ve lamina II'nin (substansiya jelatinoza) dış tabakalarında sinaps oluştururlar. Tip 2 (non peptiderjik) C lifleri lamina II'nin iç tabakalarındaki internöronlarda sonlanırlar. Aδ liflerinin çok küçük bir bölümü lamina I'de sinaps yapsalar da asıl bölümü lamina IV ve V'te sonlanır. Lamina I'deki nöronların büyük kısmı zararlı uyarılara (%75'i ağrı, %15'i zararlı soğuk ile ilgili) karşı spesifiktir, oysa lamina IV ve V'teki ikinci sıra duysal nöronlar geniş bir dinamik dizilim gösteren (WDR: wide dynamic range) nöronlar olup hem zararlı hem de zararsız uyarıların iletilmesinde rol oynarlar (1,10,21,26,27).



Şekil 2.3. Ağrı liflerinin spinal kord arka boynuz laminalarına girmeleri (25).

Hem küçük, hem de büyük çaplı liflerden afferent girdiler alan laminalar ağrı modülasyonu ve lokalizasyonu için önemli bir kavşak bölgesidir. Ağrılı periferel uyarıların merkeze ne ölçüde iletileceği ve ağrı olarak algılanıp algılanmayacağı arka boynuzda kapı kontrol sistemi ile belirlenir. Geçmişte medulla spinalisin ağrının santral sinir sistemine iletiminde yalnızca bir ara durak olduğu sanılmaktaydı. Ancak Melzack ve Wall 1965’de “kapı kontrol teorisi” denilen ve arka boynuzun substansiya jelatinoza tabakasında bulunan inhibitör ara nöronların periferden gelen nosiseptif uyarıların üst merkezlere iletiminde çok önemli rol üstlendiği bir model öne sürdüler. Fizyolojik anlamda buradaki “kapı” nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılardır. Buna göre; Aβ lifleri ağrı dışındaki duyu impulslarının iletiminden, Aδ ve C lifleri ise ağrı impulslarının iletiminden sorumludurlar. Nosiseptif sinyaller üst merkezlere projeksiyon nöronları tarafından iletilmektedir. Bu nöronların ateşlenme hızı Aβ lifleri yanında Aδ ve C lifleri ile inhibitör internöronlar tarafından belirlenir. Bu internöronlar dokunma duyusunu taşıyan düşük uyarılma eşikli Aβ lifleri tarafından aktive edildiğinde projeksiyon nöronlarının ateşlenmesi azalır. Bunun aksi olarak C lifleri bu inhibitör internöronları inhibe ederek indirekt yoldan projeksiyon nöronlarının ateşlenmesini artırır. Ayrıca bu iki lif projeksiyon nöronları üzerinde eksituar bağlantılar yaparlar ve onların ateşlenme hızlarına bağlı olarak projeksiyon nöronlarının aktive olup olmayacağı belirlenmiş olur. Sonuçta periferden devamlı gelen nosiseptif impulsların üst merkezlere iletimi düzenlenmiş olur (10,14,17,28,29).



Şekil 2.4. Kapı kontrol mekanizması (16).

Bu mekanizma, TENS (transkutanöz elektriksel sinir uyarımı), spinal kord stimülasyonu ve akupunktur gibi tedaviler ile ağrının nasıl inhibe edildiğini açıklamaya yardımcı olur.

2.4.4. Çıkan traktus

Spinotalamik ve spinoretiküler yol uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Diğer yollar yeni tanımlanmıştır. Bu yolları 5 ana başlıkta tanımlayabiliriz (14).

1. Spinotalamik yol: Nosiseptif uyarı geldiğinde I, V ve VII. laminalardan köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde sonlanır. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (14, 30).

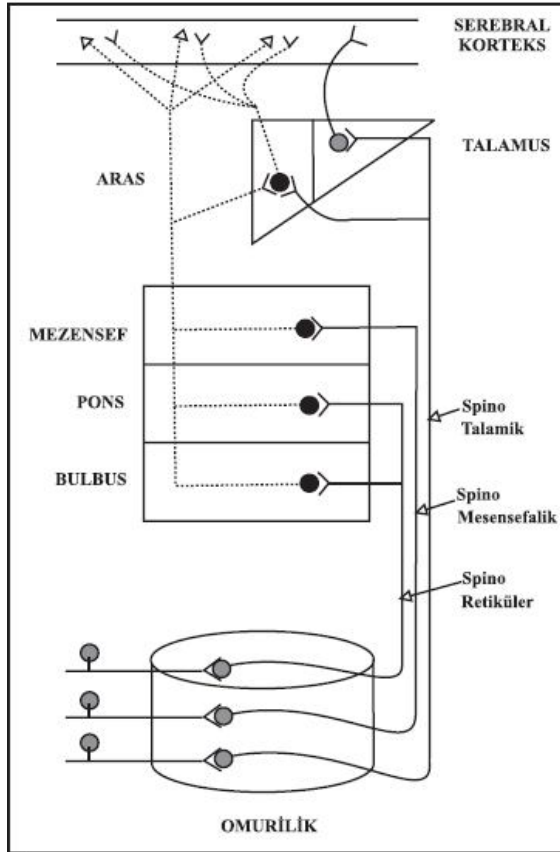
2. Spinoretiküler yol: Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Buradan bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına kadar uzanır. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok kortikal ve subkortikal yapılara ulaşır. Bu yolak acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir (14,15).

3. Spinomezencefalik yol: Lamina I ve V'ten köken alan nosiseptif projeksiyon nöronları orta hattan karşı tarafa geçerek mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu nöronlar ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olurlar. Bu yolun periaquaduktaya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği önemli bölgelerden biridir (14,15).

4. Dorsal kolon yolu: Visseral nosisepsiyonu ve somatik dokunma ve pozisyon duygusunu talamusa taşıdığı düşünülmektedir (14,15).

5. Spinohipotalamik yol: Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarları, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa götürür (14,15).

Sonuç olarak arka boynuzdaki ikinci nöronların lifleri genel olarak anterolateral kord içinde yukarıya çıkarlar ve beyin sapı retiküler formasyonu çekirdeklerine ulaşırlar. Buradan da ilerleyerek talamusa, hipotalamusa ve talamik intralaminar çekirdeklere ve en son tüm serebral kortekse projekte olurlar (26,31).



Şekil 2.5. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler; Çıkan ağrı yolları (ARAS: Assenden retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinergic, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin (14).

2.4.5. Beyin

Son on yıla kadar korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi olduğu gösterilememiş durumdaydı. Ancak nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde beyin ve ağrı ilişkisi hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. 1991 yılında pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) ile yapılan çalışmalarda korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi daha iyi ortaya konabilmiştir. Talamus somatosensoryal bilgilerin işlendiği anahtar bölgedir. Talamik çekirdeklerdeki nöronlar primer ve sekonder somatosensoryal korteks, insular korteks, anterior singulat korteks (ACG) ve prefrontal kortekse projekte olurlar (26,32).

Lateral talamustan projekte olan nöronlar primer ve sekonder somatosensoryal kortekte sonlanırlar. Primer somatosensoryal korteks genellikle ağrının ayrımı ile sekonder somatosensoryal korteks ise afektif/kognitif motivasyonel fonksiyonlar ile dikkat, değerlendirme ve tahminde bulunma ve ağrının şiddeti ve lokalizasyonu gibi ağrının bazı kognitif yönleri için önemlidir. Medial talamustan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme uğrayarak anterior singulat korteks ve prefrontal kortekte sonlanırlar. Anterior singulat korteks ağrının emosyonel boyutunda önemli rol oynamaktadır ve ağrının algılanmasında ve ağrıya karşı verilecek yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir bölgedir. Ayrıca korku ve anksiyete gibi ağrıya karşı verilen emosyonel tepkiler üzerinde amigdala ile olan bağlantılarda etkilidir (26,27,32).

Sonuçta prefrontal korteks, anterior singulat korteks, insular korteks, amigdala ve hipokampus yanısıra primer ve sekonder somatosensoryal korteks ve talamus ağrının algılanması, işlenmesi ve ağrıya verilecek cevabın hazırlanmasında rol alan önemli merkezlerdir (26,32).

2.4.6. Antinosiseptif inisi sistemler

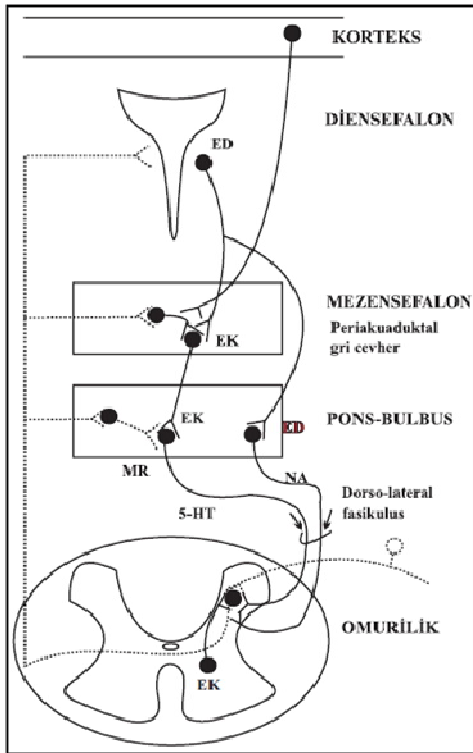
Nosisseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyaranlara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar 3 gruba ayrılırlar;

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlardır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Mezonsefalonda, sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki

retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikülaris gigantosellularisteki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar (14,33).

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerdir. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalinidir. Bu nöronların uzantıları da dorsal funikulus içerisinde inerek projeksiyon nöronlarını inhibe ederler. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir (14,33).

3. Antinosiseptif spinal segmet diğer bir inhibitör sistemdir. Bu kısımda spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğunudur. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C hem de Aδ liflerinden gelen kollateraller ile eksite olur ve böylece hem presinaptik, hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon yapar. Spinal enkefalinerjik nöronlar serotonin ve noradrenalin taşıyan inisi inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerine inhibisyon meydana getirir (14,33).



Şekil 2.6. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler; İnen ağrı yolları (ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinerjik, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin) (14)

2.4.7. Nosisepsiyonda yer alan kimyasallar

Ağrının algılanmasında yer alan oldukça fazla sayıda kimyasal bulunmaktadır ve bu maddelerin etki mekanizmaları ile ilgili bilgiler ağrı tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturur (10, 34,35).

Nöronların çoğu eşzamanlı olarak salınan birden fazla nörotransmitter içerir. Nörotransmitter görevi olan moleküller, ağrının iletiminde ve algılanmasında eksitator veya inhibitör etki gösterebilirler.

P maddesi, Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP), glutamat, aspartat, adenosin trifosfat (ATP), sitokinler [İnterlökin-1 β , İnterlökin-6, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)- α] ve kolesistokinin eksitator etkisi olan nörotransmitterlerdir. Bunlardan glutamat en önemli eksitator aminoasittir (36).

Enkefalinler, β -endorfin, noradrenalin, serotonin(5-HT), adenosin, somatostatin, asetilkolin, GABA, glisin, galanin, nöropeptid Y, sitokinler (interlökin- 2) ve nosiseptin ise inhibitör etkili nörotransmitterlerdir (36).

Çizelge 2.3. Nosipsiyonda rol alan önemli kimyasallar (10)

Aminler; Noradrenalin; Ağrının inisi sistem modülasyonunda görev alır, muhtemelen α_2 reseptörleri aracılığı ile etki eder Serotonin (5HT); Ağrının inisi sistem modülasyonunda görev alır, muhtemelen bütün 5HT reseptör alt grupları üzerinde etkili olur
Endojen opioid peptidleri Enkefalinler, B-endorfin, Dinorfinler; Nöron gövdesinde biyolojik olarak inaktif olan bir peptitten üretilirler ve akson terminaline taşırlar. Merkezi sinir sisteminde daha ağrı ile alakalı merkezlerde bulunurlar. Opioid reseptörlere (μ , δ ve κ) bağlanırlar. İnhibitör etki gösterirler.
Non– opioid peptidler Substans-P; Nosiseptif yollarda yaygın dağılım gösterirler. Salınımı enflamatuvar reaksiyona neden olur. Galanin, Kolesistokinin, Anjiotensin-II, Oksitosin, Somatostatin, Vazoaktif intestinal Peptid (VIP); Merkezi sinir sistemi, spinal traktus ve arka boynuzda yaygın olup antinoseptif etkileri vardır, viseral ağrının algılanmasında rolleri olabilir, sinir yaralanması arka boynuzdaki bu maddelerin azalmasına neden olur.
Eksitator aminoasitler Glutamat; NMDA ve Non-NMDA reseptörlerine etki eder. Gelişim, hafıza ve nöronal plastisitede etkilidir.
İnhibitör aminoasitler GABA, Glisin; Ağrısız uyarılarla oluşturulan davranışları düzenler ör. GABAerjik ve glisinerjik nöronlarda tonik aktivite ile düşük eşik düzeyli afferent iletim. Bu maddelerin antagonistleri ağrısız uyarıları takiben ağrı davranışına yol açar.
Diğerleri Nitrik oksit (NO), Duysal nöronlar ve dorsal boynuzda bulunan NO sentetaz tarafından L-arjininden sentezlenir. Hasara cevap olarak gelişen periferik ve santral sensitizasyonda yer alır ve NMDA aktivitesi ile ilişkilidir. Kannabinoidler; CB1 reseptörü spinal kordda ve primer afferent nöronlarda saptanmıştır. Antinosepsiyonda rol alır.

2.5. Ağrının Sınıflaması

Ağrının sınıflandırılmasında farklı kategoriler söz konusudur. En sık 4 ana başlıkta incelenmektedir.

1. Fizyolojik klinik,
2. Süresine göre,
3. Kaynaklandığı bölgeye göre,
4. Mekanizmalarına göre (1,14,34,35,)

2.5.1. Fizyolojik - klinik ağrı sınıflandırması

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Örneğin vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyaranlardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir korunma, hem de uyarı sistemidir (37).

Klinik ağrıda ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır.

2.5.2. Süresine göre ağrı sınıflaması

2.5.2.1. Akut ağrı

Ani doku hasarı ile ilişkili olup, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki bulunmaktadır. Yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Akut ağrı; bir sendrom ya da bir hastalık değil, bir semptomdur (9,37,38).

2.5.2.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı, akut hastalık olayının beklenenden uzun sürmesidir. Akut bir hastalığın veya lezyonun iyileşmesi için uygun bir süre geçmesine rağmen devam eden ağrılar ile kronik bir hastalığa eşlik eden ağrılar veya ay ve yıllarla ifade edilen periyotlarla tekrarlayan ağrılara kronik ağrı denir. Sıklıkla 6 aydan uzun süreli ağrı olarak tanımlanır. Kronik ağrıda fizyolojik değişiklikler ile ağrı arasındaki ilişki azalır. Tabloya depresyon, anksiyete, sosyal ve ekonomik problemler de eklenir ve hastanın değerlendirilmesi güçleşmektedir. Kronik ağrılı hastada ağrı etiyojisinde dokuda tahribat oluşturan hastalıklar, fonksiyonel somatik faktörler, sinir harabiyeti oluşturan hastalıklar, psikiyatrik faktörler, kişilik ve davranış faktörleri gibi çok çeşitli etiyolojik faktörler rol oynayabilir (1,9,37,39,40).

2.5.3. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflaması

2.5.3.1. Somatik ağrı

Somatik sinirlerden kaynaklanmaktadır. Somatik ağrı, sinir uçlarının mekanik veya kimyasal uyarı ile stimüle olması, konnektif dokuda kronik gerilme oluşturan patolojik olay veya innerve yapıların inflamasyonu ile oluşur. Ani başlangıçlı keskin ve iyi lokalize edilebilen ağrıdır. Bu ağrılara travma, kırık gibi ağrılar örnek verilebilir (9,14,37).

2.5.3.2. Visseral ağrı

İç organlardan başlayan ağrıdır. İç organlardan kalkan ağrılı uyaranlar, otonom sisteme ait afferent yollarla taşınırlar. Kolon, rektum ve mesaneden kalkan uyarılar sakral parasempatik sinirlerle m.spinalise taşınır. Farenks, trakea ve ösefagusun üst kısmından kalkan uyarılar, glossofaringeus ve vagus sinirleri ile, geri kalan bütün organlardan kalkan uyarılar sempatik sinirlerle medulla spinalise taşınırlar. Kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması nedenler arasında sayılabilir. Viseral ağrı yavaş başlayan, künt, lokalizasyonu güç olan, kolik veya kramp tarzındaki ağrılardır. Yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir (9,14).

2.5.3.3. Sempatik ağrı

Sempatik sinir sisteminin rol aldığı ağrılardır. Damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir (9,14,37).

2.5.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

2.5.4.1. Nosisseptif ağrı

Zararlı uyaranların ağrı reseptörlerini uyarması ile ortaya çıkan ağrıya nosisseptif ağrı denir. Doku hasarına bağlı olarak gelişen ağrılardır. Spor yaralanmaları ile ilişkili ağrılar, mekanik bel ağrısı, artrit ağrısı veya cerrahi sonrası olan ağrılar örnek olarak verilebilir (1,9).

2.5.4.2 Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı somatosensoryal sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır. Nosisseptif ağrıdan en önemli farkı sürekli bir nosisseptif uyarının bulunmamasıdır. Kronik bir ağrıdır. Periferik nöropatiler, nevraljiler, refleks sempatik distrofi ve santral ağrı örnekleridir (14,41).

2.5.4.3. Deafferantasyon ağrısı

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoriyal uyaran iletiminin merkezi sinir sistemine girdisinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, fantom ağrıları örnektir (14).

2.5.4.4. Reaktif ağrı

Motor ya da sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Myofasial ağrılar reaktif ağrılar arasında sayılabilir (14,37).

2.5.4.5. Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı)

Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı), ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir sebep olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının yol açacağı ağrının çok daha fazla şiddette hissedilen ağrı duyusudur. Genellikle hastanın farkında olmadığı bir emosyonel sorun veya stres mevcuttur. Somatizasyon, hipokondriyazis örnekleridir (1,35).

2.6. Nöropatik Ağrı

2.6.1. Nöropatik ağrı tanımı

IASP (International Association for the Study of Pain - Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği), 1994 yılında nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır. Ancak bu tanım 2008 yılında Treede ve arkadaşları tarafından revize edilmiş ve yeni bir tanım önerilmiştir. Buna göre nöropatik ağrı “somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlanmıştır (10,42,43).

Bu tanıma göre nöropatik ağrısı olan her hastada ağrıyı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır;

1. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımı olan ağrı,
2. Periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye,
3. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımın, en az bir doğrulayıcı test ile gösterilmesi,
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonun en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi gerekmektedir.

Buna göre;

4 parametrenin bulunması halinde kesin nöropatik ağrı, 1 ve 2. parametrelere ek olarak, 3 ve 4. parametrelerin de bulunması halinde olası nöropatik ağrı, yalnızca 1. ve 2. parametrelerin bulunması halinde düşük olasılıklı nöropatik ağrı denilebilecektir (10).

2.6.2. Nöropatik ağrının tarihçesi

Nöropatik ağrıdan bahseden en erken yazılı kayıt Hititlere ait bir tablette mevcuttur. M.Ö. 1250 yılına ait olduğu tahmin edilen bu yazıtta kraliçe Putuheba, kocası Hattuşili'nin yanan ayaklarından yakınmaktadır (13,44,45).

Nöropatik ağrı kavramından bilinebildiği kadarıyla günümüz tıbbında kullanılan şekli ile ilk bahseden, 1864 yılında Amerikan iç savaşında edindiği bilgileri yayınlayan Weir-Mitchell olmuştur. Savaşta yapılmak zorunda kalınan çok sayıda amputasyon sonrası hastaların iyileşme döneminde tarifledikleri dayanılmaz ağrılardan bahsetmiştir. Hafif bir yel ya da üfleminin bile bu ağrıları başlatabildiği söyleniyordu. Ordu cerrahları bu ağrıya “hardal acısı ağrısı” diyordu (13,44,45).

1980'li yıllardan itibaren nöropatik ağrının tanınmasında daha belirgin ilerleme kaydedilmiştir. 1983'te Wall, hasara uğramış aksonlarda aktivite artışı olduğunu saptadı. Bennet ve Xie (1988), Kim ve Chung (1992), Weir-Mitchell'in yaptıkları çalışmalarda insanlarda gözlemledikleri bulguları hayvan modellerinde de gördüler. Böylelikle yapılan çalışmalar ışığında nöropatik ağrıda sodyum kanallarındaki artış fark edildi ve sistemik sodyum kanal blokajının terapötik amaçlı kullanımı başladı. Chaplan adlı araştırmacı 1997'de spontan afferent uyarının, spinal düzeyde glutamat artışına yol açtığını ve glutamat reseptörlerinin bloke edilmesi ile nöropatik ağrının azaltılabileceğini gösterdi (13,44,45).

Gün geçtikçe eldeki veriler önceki yıllara göre ne kadar çok ilerleme kaydedildiğini gösterse de aslında nöropatik ağrının henüz yeterince aydınlatılamamış yüzünü de bize göstermektedir.

2.6.3. Nöropatik ağrı epidemiyolojisi

Kronik nöropatik ağrı klinik pratikte sık görülen bir durumdur. Ancak gerçek prevalans epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik araştırmalara göre genel popülasyonun %6-8 kadarı nöropatik özellikleri olan kronik ağrıya sahiptir. Farklı çalışmalarda ise nöropatik ağrı prevalansı

%11.8-%17.9 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, batı toplumlarında yapılan çalışmalarda insidans %3,3-8,2 arasında bildirilmektedir. ABD’de ise prevalansın %0,6-1.5 olarak değiştiği bilinmektedir (4,46,47,48).

Ayrıca nöropatik ağrının sıklığı yaşlı popülasyonda artış göstermektedir ve en sık 50-64 yaşlarında görülmektedir. Bilindiği gibi nöropatik ağrıya neden olan diyabet, human immun yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu, multiple skleroz gibi hastalığı olanlarda ve trigeminal nevralji veya postherpetik nevralji gibi sinir hasarı olanlarda insidans çok daha yüksek saptanmaktadır. Nöropatik ağrı, travmatik sinir yaralanmalarının %5 kadarında, inme hastalarının %8’inde, multiple skleroz hastalarının %28’inde ve siringomyeli hastalarının %75’inde bildirilmiştir. Kronik ağrılı olgularda da insidansın %25’lere kadar çıkabildiği bilinmektedir. Torakotomi, inguinal herni onarımı ve mastektomi gibi bazı cerrahi girişimlerden sonra da insidans yükselmektedir. Postmastektomi ağrı sendromu meme cerrahisi geçiren kadınların %20’sinde görülebilmektedir. Bu değişken sonuçların nedeni farklı nöropatik ağrı durumlarının ölçülmesindeki zorluklardır (4,46,47,48,49).

Devam eden çalışmalar göstermektedir ki, nöropatik ağrı sıklığı artmaktadır. Bunun olası nedenleri arasında artan cerrahi uygulamaları, toplum yaşının artması ve yaşlı nüfusta görülme sıklığı artan diyabetin etkisi önemli pay sahibidir. Bunlar yanında kanser hastası sayısının artması ve kullanılan kemoterapi tedavilerinin nöropatiye yol açması da nöropatik ağrı sıklığının artmasına etki etmektedir (42,48,50).

Nöropatik ağrılı hastalarda kronik ağrının yanı sıra uyku bozuklukları, depresyon ve duyu durum bozuklukları ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalma sıklıkla karşılaşılan problemlerdir. Bu durum hastanın günlük iş ve ev yaşantısındaki performansını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından nöropatik ağrının önemi giderek artmaktadır (46,47).

2.6.4. Nöropatik ağrı mekanizmaları

Kronik ağrı durumlarında nosiseptif ağrının nöropatik ağrıya dönüşümü ve bu durumun sürdürülmesi periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar olan duyu yollarıyla ilgili tüm yapıların ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörlerin işe karıştığı kompleks bir süreçtir. Bu yolların her birinin aktivasyonu statik ve dinamik allodini,

hiperaljezi ve spontan ağrı gibi nöropatik ağrı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuzu, spinal kord yolları, beyin sapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapılardaki plastik değişikliklere bağlıdır (51,52,53).

Nöropatik ağrının ortaya çıkmasından sorumlu mekanizmalar periferik ve santral değişikliklerden oluşur ve 5 ana başlıkta incelenebilir;

1. Periferik sensitizasyon,
2. Ektopik deşarjlar,
3. Aβ liflerinin reorganizasyonu,
4. Santral sensitizasyon ve
5. Spinal korddaki inen modülatuar ağrı yollarındaki değişiklikler (51,54,55)

Bu mekanizmalar birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler ve çoğu zaman içiçe geçmiş durumdadırlar.

2.6.4.1. Periferik sensitizasyon

Periferik sensitizasyona yol açan mekanizmalar bir periferik sinir ya da doku hasarından sonra gelişen olaylar kaskadını izler. Periferik siniri etkileyen hastalıklar demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açar. İlk olarak hasarlı periferik sinirden H^+ iyonları ve ATP açığa çıkar ve bu durum bir dizi reseptör uyarımı sonrası sinir uçlarının depolarize olmasına yol açar. Periferik hasarın sonraki aşamasında sinir hasarı bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immun sistem hücreleri göç eder. Bu aşamada inflammatuar sürecin bir parçası olarak; nörokinin A, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, noradrenalin ve histamin salgılanır. Bu mediatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinirin aktive olmasına neden olurlar ve periferik sensitizasyonun gelişmesinde önemli rol oynarlar. Bu şekilde primer hiperaljeziye yol açabilirler. Bu inflammatuar mediatörler ve sitokinlere yanıt olarak periferik sinir ucundan substans P ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi substanslar salgılanır. Bu peptidlerin salgılanması sadece etkilenen akson ucunda olmaz. İnflammatuar substanslar sonucu sinir ucunda oluşan depolarizasyon dalgası proksimale doğru giderken akson refleksi yoluyla aynı sinire ait diğer hasarsız sinir uçlarına da yayılarak bu bölgelerde de substans P ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) salgılanmasına neden olur. Periferde açığa çıkan substans P, mast hücrelerinin üzerinde NK-1 reseptörlerine bağlanarak mast hücrelerinden histamin salgılanmasına ve dolayısıyla lezyon bölgesindeki olaylar kaskadının sağlam bölgelerde de oluşmasına

neden olur. Bu durum hiperaljezinin yayılması (sekonder hiperaljezi) ile sonuçlanır (55,56).

Periferik sensitizasyon allodini ve hiperaljezi gibi zararlı ve zararsız uyaranlara karşı abartılmış yada uzamış yanıtlar şeklinde anormal ağrı yanıtlarına yol açar. Bu stimulus bağımlı artmış duyarlılık reseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürerek basit ısı değişiklikleri ve kan damarlarının pulsasyonu ile tetiklenebilen ve görünüşte stimulustan bağımsız spontan ağrı durumlarına da yol açar. Bunun yanında periferik sensitizasyonda çalışan mekanizmalar periferik sinir terminallerinde aksiyon potansiyelleri oluşturarak da spontan ağrının ortaya çıkmasına yardımcı olurlar (55,56,57).

2.6.4.2. Ektopik deşarj

Nosiseptörler sadece periferik sinir sonlanmalarında aktivite başlatabilirken sinir hasarı sonrası oluşan demyelinizasyonda ise tüm sinir lifi boyunca ektopik uyarılar yayılabilir (55,58,59,60).

Periferden kaynaklanan ektopik deşarjlar periferik sinir hasarından sonra iyon kanallarının kinetiklerinin değişmesi sonucu gelişen anormal membran eksitabilitesinden kaynaklanır. Değişen kinetikleri nedeniyle ektopik deşarjların oluşumundan sorumlu en önemli yapı voltaj bağımlı sodyum kanallarıdır. Potasyum kanalları da sodyum kanallarına yardımcı olur (14,55,58,59).

Ektopik deşarjlar sadece hasarlı sinirden değil komşu sağlam C liflerinden de kaynaklanabilir. Bu durum olasılıkla lezyon bölgesindeki inflamatuvar mediatörlerin etkisine bağlıdır (55,58,59).

Bu ektopik deşarjlar hasar sonrası çok uzun süre (aylar, yıllar) devam edebilir. Bu durum ile zararsız uyarılar ağrı oluşturabilmekte ve ağrılı uyarı ile oluşan ağrı da daha fazla algılanabilmektedir (55,58,59).

2.6.4.3. Aβ liflerinin reorganizasyonu

Sinir hasarından sonra afferent nöronların hem periferik hem de santral kısımlarında aksonal filizlenmeler ortaya çıkar. Bu durum sinirin tekrar hedefine ulaşabilmesi için gereklidir. Eğer bu süreç başarı ile sonuçlanırsa rejenerasyon gerçekleşir. Ancak aksonun hedefiyle bağlanması engellenirse periferik sinir ucundaki filizlenme bir nöroma oluşumuna neden olur. Oluşan nöroma ektopik deşarjlar gibi spontan aktiviteye yol açabilir. Rejenerasyon sırasında hasarlı sinirin gelişimini uyarmak için salgılanan NGF (Nerve Growth Factor) sadece lokal etkilere sahip

değildir. Sağlam sinirlerin üzerindeki reseptörler aracılığı ile dorsal kök gangliyonunun hücre gövdesine taşınır ve trofik faktörlere maruz kalan arka boynuzun derin laminalarındaki A β liflerinde de filizlenme süreci başlar. Böylelikle A β liflerinin santral terminallerinde yapısal bir reorganizasyon başlar. Bunun sonucu olarak düşük uyarılma eşiği olan ve hızlı ileten A β liflerinden gelen taktıl uyarılar arka boynuzun süperfisyal tabakasına ulaşarak buradan kortikal merkezlere iletilir. Sonuçta klinik olarak taktıl allodini oluşur (55,61).

2.6.4.4. Santral sensitizasyon

Nosiseptörlerin santral sonlanmaları spinal kordun süperfisyal arka boynuzunda bulunurlar ve periferik zararlı uyarılar hakkındaki bilgiyi ikinci duysal nöronlara geçirmek için sinaptik olayları yönetirler. Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinalise devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. Substans P, glutamat, Calsitonin gene related peptide (CGRP), gama amino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonunda temel basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon kaskadı primer afferent input sonucu presinaptik substans P, glutamat ve Calsitonin gene related peptide (CGRP) salgılanmasıyla başlar. Post sinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine, substans P nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca iyonları salınımı başlar. Normalde istirahat potansiyelinde Mg iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanalı Mg tıkaçının kalkışı ve NMDA reseptör aktivasyonu ile açılarak hücre içine Ca girmeye başlar. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Proteinkinaz C NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını devamlı kaldırır, nitrik oksit presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Aynı zamanda nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumludur. Artan fosfolipaz C, prostaglandilerin artışına yol açar ve prostaglandinler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumludurlar (55,61,62,63,64).

2.6.4.5. Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler

Nöropatik ağrı oluşmasında frontal lob, anterior singulat korteks, insula, amigdala ve hipokampus gibi beyin merkezleri ile periakvaduktal gri cevher, raphe nükleusu ve lokus sereleus gibi beyin sapı merkezlerinin rostral ventromedial medulla (RVM) aracılığı ile spinal kord arka boynuzu üzerinde uyguladıkları kontroldeki değişiklikler nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunurlar. Beyin sapından medulla spinalise inen çok önemli iki tane inhibitör yol bulunur. Bunlar, mezensefalonda periakvaduktal gri bölgeden başlayıp majör nörotransmitter olarak serotonini kullanan inici yollardır. Serotonerjik nöronlar bu inen inhibitör yolda rostral ventromedial medullada daha yoğun bulunurken, noradrenerjik nöronlar ise dorsolateral pontin tegmentum bölgesinde daha yoğun olarak bulunurlar. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antidepresanlar; serotonerjik ve noradrenerjik etkileri sayesinde inen inhibitör yollara etkileri ile nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadırlar (61,65,66).

Periakvaduktal bölgede serotonin ve noradrenalin reseptörlerinin yanı sıra opioid reseptörlerde bulunurlar. Özellikle beyin sapı ve spinal kord arka boynuzundaki opioid reseptörler antinosisepsiyonda önemli rol oynarlar. Periferik sinir hasarlarından sonra arka boynuzdaki opioid reseptör sayısında azalma görülür. Buda hiperaljezi ve allodini gelişimine yardımcı olur. Aynı şekilde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan opioid ilaçlar; periakvaduktal gri bölgedeki opioid reseptörlerini aktive ederler ve enkefalin salınımına yol açarlar. Enkefalinlerde morfin reseptörü alt tiplerine bağlanarak etkilerini gösterirler ve nöropatik ağrının azaltılmasına yardımcı olurlar (61,65).

Eksitator ve inhibitör inputlar periferden beyine hangi bilginin gideceğini belirler. İnhibitör etkiler spinal korddaki inhibitör internöronlardan kaynaklanır ve bunlar gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin gibi nörotransmitterler ile fonksiyon görürler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar (61,65).

2.6.5. Nöropatik ağrı nedenleri

Nöropatik ağrıyı öncelikle anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayırmak; sonra bu başlıklar altında etiyolojik bir alt sınıflama yapmak daha uygundur. Bu şekilde mevcut

nöropatik ağrının ayırıcı tanısı yapılabildiği gibi, etiyolojiye yönelik tedavi kararında da yol gösterici olacaktır (67,68).

2.6.5.1. Periferik nöropatik ağrı nedenleri

Periferik nedenler nöropatik ağrının en sık nedenleridir. Periferik nöropatik ağrı nedenleri:

2.6.5.1.1. Metabolik ve endokrin hastalıklar

Diabetes mellitus

Hipotroidizm

Üremi

Karaciğer hastalığı

2.6.5.1.2. Beslenme yetersizliği, emilim bozuklukları ve alkolizm

Alkolizm

B1 (Tiamin), B6 (piridoksin) ve diğer vitamin eksiklikleri

Çölyak hastalığı

2.6.5.1.3. İlaçlar ve toksinler

İsoniazid (piridoksin eksikliği),

Vinkristin, Sisplatin,

Nitrofurantoin, Disulfiram, Kloramfenikol, Metronidazol,

Arsenik, Talyum, Kurşun, Civa

2.6.5.1.4. Enfeksiyonlar

Herpes zoster ve postherpetik nevralji

HIV, HBV ve HCV, HTLV-1

Lepra, Lyme hastalığı

2.6.5.1.5. İnflamatuvar demiyelinizan hastalıklar

Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barre sendromu)

2.6.5.1.6. Kollojen doku hastalıkları ve vaskülitler

Romatoid artrit,

Sjögren sendromu,

Sistemik lupus eritematozu,

Sarkoidoz,

Poliarteritis nodoza, Churg-strauss vaskülit, Wegener granulomatozu, Temporal arterit

2.6.5.1.7. Paraproteinemiler

Monoklonal gammapatiler: Multiple Miyelom, MGUS(Anlamı belirsiz monoklonal gamapati), Waldenstrom makroglobülinemi)

Primer ve sekonder amiloidoz,

Kriyoglobulinemi

2.6.5.1.8. Kanser

Direkt etki ya da paraneoplastik etki (küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma)

İdiopatik küçük lif nöropatisi

2.6.5.1.9. Kalıtsal

Charcot-Marie-Tooth Tip 5,tip 2B, HSAN tip 1(herediter duysal otonomik nöropati)

Fabry hastalığı,

Familyal amiloid polinöropati,

Porfirik nöropati

2.6.5.1.10. Diğer nedenler

Kompleks bölgesel ağrı sendromları,

Fantom ağrısı,

Trigeminal ve glassofarengial nevraljiler,

Radikülo-pleksopatiler,

Tuzak nöropatiler,

İdyopatik küçük lif nöropatisi (67,68)

2.6.5.2. Santral nöropatik ağrı nedenleri

Santral ağrı, santral sinir sisteminin lezyonu ile ortaya çıkan nöropatik ağrıdır. Anatomik olarak düşünüldüğünde medulla spinalisten serebral kortekse kadar uzanan yolaklar veya yapılar üzerindeki bir lezyona bağlı gelişen ağrılar santral nöropatik ağrı olarak sınıflanır (67,68,69).

2.6.5.2.1. Spinal Kök / Dorsal Kök Gangliyonu

Prolabe disk hernisi, kök avulsiyonu,

Nevraljiler (post herpetik nevralji, Trigeminal nevralji)

Tümörler,

Cerrahi rizotomi,

Araknoidit

2.6.5.2.2. Spinal Kord

Spinal kord yaralanması, spinal stenoz,

Syrngomiyeli ve intrinsik tümörler,

Multiple skleroz,

Vitamin B12 eksikliği,

HIV (insan immun yetmezlik virüsü),

Sifiliz,

Vasküler nedenler [infarkt, hemoraji, Arteriovenöz malformasyon (AVM)]

2.6.5.2.3. Beyin sapı, talamus ve subkortikal / kortikal

İskemik ya da hemorajik inme,

Travmatik beyin hasarı,

AVM, hemoraji,

Multiple skleroz,

Parkinson hastalığı,

Tümörler (primer veya metastazik),

Cerrahi lezyonlar,

İnfeksiyonlar, abse, tüberküloma (67,68,69).

Klinik olarak periferik nöropatik ağrı ve santral nöropatik ağrı keskin sınırlar ile birbirlerinden ayıramamaktadır. Aslında nöropatik ağrı tek bir olayın etiyolojik sonucundan ziyade hem periferik, hem de santral sinir sisteminin multiple değişikliklerinin bir sonucudur. Zaman içinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Bu klinik saptama periferik sinir hasarı ile oluşan patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini ve sekonder periferik olaylara yol açtığını göstermektedir (53, 67,68,69).

2.6.6. Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri

Nöropatik ağrı etiyolojisi çok çeşitli ve farklıdır. Sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan farklı patofizyolojik mekanizmalar farklı nöropatik ağrı semptomlarına yol açar. Ancak değişik etiyoloji ve mekanizmalar olsa da klinik özellikler benzerdir (70,71).

2.6.6.1. Nöropatik ağrı semptomlarının başlıca özellikleri (70,71);

- a) **Kalite:** Sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi veya daha seyrek olarak künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı şeklinde hissedilebilir.
- b) **Şiddet:** Hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişken şiddette olabilmektedir.
- c) **Ağrının Paterni:** Sürekli, uzun-kısa süreli, saplanıcı, şimşek çakar tarzda anlık veya saniyeler süren ağrı, keskin ağrı olabilir.
- d) **Negatif sensoryal semptomlar:** Duyu kaybı ile giden semptomlardır; örneğin hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma
- e) **Pozitif sensoryal semptomlar:** Spontan ve uyarı ile oluşan 2 farklı şekli vardır.

Spontan ağrı: Parestezi, dizestezi, iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı,

Uyarılmış ağrı: Allodini {mekanik (statik, punktat, dinamik, basınç) ve termal (sıcak-soğuk)} ve hiperaleji {mekanik (statik, punktat, dinamik, basınç) ve termal (sıcak-soğuk)} şeklindedir.

Ağrılar sürekli olabileceği gibi paroksizmal de olabilir. Bazen ağrılar günlerce sürebildiği gibi bazen de saniyeler dakikalar sürer.

Aynı hastada farklı nöropatik ağrı semptomları olabileceği gibi farklı hastalıklarda benzer semptomlar görülebilir. Ayrıca aynı hastalığın farklı dönemlerinde farklı semptomlar da görülebilir (70,71).

2.6.6.2. Nöropatik ağrının tanımlanmasında kullanılan semptom terminolojisi

Parestezi: Karıncalanma, iğnelenme gibi anormal duyuları tarif eder. Spontan veya bir uyaran varlığında ortaya çıkabilir.

Dizestezi: Karıncalanma, iğnelenme gibi anormal duyuların ağrılı veya nahoş olarak hissedilmesidir. Spontan veya bir uyaran varlığında ortaya çıkabilir.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

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

Elektrik çarpar gibi veya saplanıcı ağrı: Saniyeler veya dakikalar süren genellikle orta şiddette şiddetli ağrılı duyular. Spontan ortaya çıkar. Bazen uyaran ile görülebilir.

Hiperaljezi: Ağrılı bir uyarının olması gerektiğinden veya normal bölgelere kıyasla daha şiddetli bir ağrı uyandırmasıdır. Uyarın ile ortaya çıkar. Alt tipleri mevcuttur. Basınç hiperaljezisi; künt bir prob veya cisim ile tonik uyarıya karşı oluşan hiperaljezi, Dinamik hiperaljezi; pamuk veya fırça ile ortaya çıkan hiperaljezi, Punktat hiperaljezi; noktasal bir uyarın ile ortaya çıkan hiperaljezi (ör: Von Frey problemleri) (57,70,72).

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı uyandırmasıdır. Örneğin; giysinin vücuda temasında ağrı oluşması. Allodini de hiperaljeziye benzer şekilde alt tiplere ayrılarak tanımlanmaktadır (dinamik, punktata, statik, basınç) (57,70,72).

Hiperpati: Uyarının gecikmiş olarak algılanmasını, sumasyonu (eş değeri uyarınların giderek artan bir ağrı şeklinde hissedilmesi) ve uyarının ortadan kalkmasından sonra da devam eden ağrıyı içeren kompleks duyuşsal bir deneyimdir (53,70,72).

Sinir sistemi hasarına bağılı olarak ortaya çıkan bu belirtiler negatif ve pozitif kayıpları içerir, örneğin; dokunma duyusunda azalma, normalde var olan duyuşsal yetilerde azalma gibi. Negatif semptomlar nöropatik ağrı kavramı içinde değeriendirilmeseler de nöropatik ağrısı olan hastalarda sık olarak gözlenirler ve altta yatan nöropatinin klinik olarak değeriendirilmesi için önemlidirler. Pozitif semptomlar ise normalde ortaya çıkmayan, uyarıcı bir belirti olarak veya hastalık, hasar durumlarında ortaya çıkan duyuları içerir. Örneğin; yanma hissi, ağrı, karıncalanma, uyuşma gibi (53,69,72).

Çizelge 2.4. Nöropatik ağrıda pozitif ve negatif semptomlar.

Negatif semptomlar	Pozitif semptomlar
Analjezi Hipoaljezi Anestezi Hipoestezi	Dizestezi Parestezi Hiperaljezi Hiperestezi Allodini

2.6.6.3. Nöropatik ağrıda semptomları oluşturan mekanizmalar

Periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon, santral reorganizasyon, inhibitör kontrollerin kaybı ve ektopik deşarjlar nöropatik ağrı semptomlarından sorumlu mekanizmalardır. Farklı nöropatik ağrı semptomlarının oluşumunda farklı mekanizmalar rol oynamaktadır (70).

Çizelge 2.5. Nöropatik ağrıda semptomları oluşturan mekanizmalar.

Semptom	Mekanizma
Parestezi	Ektopik deşarj
Dizestezi	Ektopik deşarj, santral sensitizasyon
Elektrik çarpar gibi veya saplanıcı ağrı	Ektopik deşarj, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperaljezi	Periferik ve santral sensitizasyon
Allodini	A-beta liflerinin santral sensitizasyonu, A-beta liflerinin santral reorganizasyonu, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperpati	Periferik ve santral sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Sürekli yanıcı ağrı	Ektopik deşarj, periferik sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı

2.6.6.4. Ağrılı hastanın klinik değerlendirilmesi

Ağrılı bir hastanın değerlendirilmesinde amaç ağrı tipinin ve etiyolojisinin belirlenmesi, ağrı ile ilişkili sosyal, emosyonel ve psikolojik faktörlerin ortaya konmasıdır. Ağrı değerlendirmesi, en uygun tedavinin seçiminde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde köşe taşır.

Ağrının akut, kronik veya nöropatik nitelikte olmasına göre farklılıklar bulunmaktadır. Akut ağrı genellikle saatler, günler veya haftalarca sürer ve bir doku hasarı, inflamasyon, cerrahi işlem veya kısa süreli hastalıklarla ilişkilidir. Klinik uygulamada çoğu zaman ağrının yerinin, şiddetinin ve zamansal özelliklerinin belirlenmesi yeterli olmaktadır. Kronik ağrı ise; ağrı zamanla kötüleşir ve aylar, yıllar sürebilir. Kronik ağrının fiziksel, ruhsal, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri ve sosyoekonomik sonuçları nedeniyle ve altta yatan nedenin ortaya konması için daha kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Nöropatik ağrı ise birden fazla etiyolojiye bağlı olarak ortaya çıkan spesifik semptomlar ve bulguların bir bütünü olup tek bir hastalıktan ziyade bir sendromu ifade eder. Bu nedenle nöropatik ağrının diğer ağrı tiplerinden ayırt

edilmesi ve altta yatan nedenin ortaya konması için daha spesifik araçlara ihtiyaç vardır (73,74).

Ağrı bilişsel, emosyonel ve eğitim düzeyi ile ilgili faktörlerden etkilenen karmaşık ve sübjektif bir deneyim olduğundan objektif olarak ölçülmesi zordur. Bu nedenle son yıllarda kronik ağrının değerlendirilmesine yönelik klinik araçların geliştirilmesi, bu alandaki araştırmaların en aktif yönlerinden birini oluşturmaktadır (74,75).

Ancak ağrı değerlendirmesinde hikâye ve fizik muayene esastır. Ağrıya özgü hikâye, ağrının yerini, şiddetini, tipini, zamansal özelliklerini, muhtemel patofizyolojik ve etiyolojik faktörleri içermelidir. Ağrı hikayesi sorgulanırken dikkat edilmesi gereken ana başlıklar şunlardır;

Ağrının yeri ve yayılımı: Hasta tarafından sözel olarak ifade edilebileceği gibi, tüm vücudu gösteren resimler üzerinde hastanın ağrısının yerini ve yayılımını işaretlemesi yoluyla da değerlendirilebilir. Bu değerlendirme muhtemel patolojinin gösterilmesinde yol göstericidir. Örneğin; eldiven çorap tarzı bir dağılım periferik nöropati ile ilişkili olabilir.

Ağrının şiddeti: Hem akut hem de kronik ağrılı hastalarda ağrı şiddetinin sayısal olarak ifade edilmesi esastır. Ağrının şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılan birçok ölçek bulunmaktadır. Bu ölçeklerden en çok bilinenler; görsel analog ölçek {Visual Analog Scale (VAS)}, sayısal ağrı değerlendirme ölçeği {Numerical Rating Scale (NRS)}, sözel ağrı değerlendirme ölçeği {Verbal Categorical Rating Scale (VRS)} ve yüz ölçeği (Wong-baker Faces Pain Rating Scale)'dir (73,74,75,76).

VAS en yaygın kullanılan ölçektir. 10 cm'lik dikey veya yatay bir çizginin başında "ağrı yok", sonunda "olabilecek en şiddetli ağrı" ifadesi yer alır. Hastanın o anda hissettiği ağrı düzeyini en iyi ifade eden noktayı işaretlemesi istenir. Bu nokta cetvel ile ölçülerek 0-10 arasından puanlanır.

Ağrının başlangıcı ve seyri: Ağrının ne zaman başladığı, başlangıcında eşlik eden bir hastalık, travma veya stres olup olmadığı, ağrının başlangıcı ile travma veya hastalık arasında geçen süre sorgulanmalıdır. Ağrının daha önce kullanılmış tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkmış olabileceği akılda tutulmalıdır (73).

Ağrının tanımlanması: Ağrı tipinin ve altta yatan nedenin belirlenmesine yardımcı olur. Nöropatik ağrı genellikle yanıcı, tırmalayıcı, keskin, batıcı ifadeleriyle tanımlanır ve sıklıkla uyuşma ve elektriklenme eşlik eder. Somatik ağrı genellikle iyi

lokalize edilir ve künt, derin, zonklayıcı olarak ifade edilir. Viseral ağrı ise basıcı ve kramp şeklinde ifade edilir (73).

Ağrıyı azaltan artıran faktörler: Ağrı tipinin belirlenmesinde, tanı ve tedavide önemlidir (73).

Ağrının zamansal özellikleri: Ağrının günlük, aylık veya mevsimsel özellikleri sorgulanmalıdır (73).

Hastanın ağrı konusundaki inanç ve düşünceleri: Hastanın ağrı algısında ve tedaviye yanıtta önemli rol oynar (73).

Ağrının günlük yaşam aktiviteleri ve ruhsal durum üzerine etkileri: Uyku ve iştah bozuklukları, yorgunluk, konsantrasyon güçlükleri, sosyal ilişkiler, fiziksel fonksiyonlar, mesleki aktiviteler, ekonomik durum, aile yaşantısı sorgulanmalıdır (73).

Uygulanmış tedaviler: Daha önce uygulanan tedavilerin yan etkileri ve etkinliği sorgulanmalıdır (73).

Tıbbi özgeçmiş: Eşlik eden hastalıkların bilinmesi ağrıya muhtemel katkısı açısından önemlidir (73).

Ağrılı bir hastanın değerlendirilmesinde hikaye kadar fizik muayenenin önemi de büyüktür. Fizik muayenede, ağrıya neden olabilecek olası patolojilerin varlığının ve yerinin ortaya konması amaçlanır. Muhtemel nosiseptif veya nöropatik ağrı ayrımı yapılması için ağrı kaynaklarına yönelik organlar ve kas iskelet sistemi muayene edilmelidir. Somatosensoryal sistemde bir lezyon veya hastalık olup olmadığının anlaşılması amacıyla detaylı nörolojik muayene yapılmalıdır.

2.6.6.5. Nöropatik ağrının tanısı

Nöropatik ağrı, pozitif ve negatif duysal bulguların birlikteliği ile karakterizedir ve her hastada değişik patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan farklı ağrı özellikleri gösterir. Nöropatik ağrı tanısı için altın standart bir prosedür olmaması tanınmasında güçlüklerle yol açmaktadır. Bu nedenle değerlendirmede ilk basamak, nöropatik ağrının diğer ağrı tiplerinden ayırt edilmesidir. Son yıllarda, nöropatik ağrının diğer ağrılardan ayırt edilmesine ve değerlendirilmesine yönelik çok sayıda araç geliştirilmiş ve özellikle anket şeklindeki tarama araçları, tanı konmamış hastaların belirlenmesinde önemli bir adım olmuştur. Ayrıca nöropatik ağrı varlığının gösterilmesinde hikaye ve klinik muayene yapılması önemlidir. Hikayede ağrının karakterinin ve yayılımının nöropatik özellikte olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hikaye ve nörolojik muayene ile nöropatik

ağrıya sebep olabilecek bir somatosensoryal sistem lezyonu veya hastalığı olup olmadığının anlaşılması amaçlanmalıdır (73,77,78,79).

2.6.6.6. Nöropatik ağrı skalaları

Ağrının nöropatik ağrı olup olmadığının saptanmasında ve ağrı şiddetinin beraberce değerlendirileceği skala ya da sorgu formu gerekliliği giderek artmaktadır. Özellikle nöropatik ağrı sorgu formlarının yatak başı muayene kısımlarının eksikliği, hem semptom şiddetini hem de sorgu formlarını içeren yeni skalaları gündeme getirmiştir. Bunların kalabalık poliklinik şartları ya da epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir olmaları güncelliklerini artırmıştır. Hatta IASP (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü / International Association for the Study of Pain) Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu, nöropatik ağrı konusunda yapılan klinik çalışmalarda bu skalaların kullanılmasını önermiştir. Bu skalalar kısa sürede ağrının nöropatik karakteri hakkında bilgi verdiklerinden tarama testleri olarak adlandırılmaktadırlar. Özellikle nöropatik ağrı konusunda uzman olmayan hekimlerce kullanıldığında olası nöropatik ağrısı olan hastaların belirlenmesinde işe yaradığı gösterilmiştir (79,80).

Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda nöropatik ağrı varlığını göstermek amaçlı kullanılabilecek çok sayıda tarama anketi geliştirilmiş ve geçerliliği gösterilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar; (50,73)

2.6.6.6.1. LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve S-LANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs): Nöropatik ağrılı hastaları taramak amacıyla geliştirilmiş ilk test, 2001 yılında geliştirilen “LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)” ölçeğidir. İlk kez M. Bennet tarafından geliştirilip kullanılmıştır. Hasta yatak başında uygulanabilecek kısa süreli anket verilerinin analizine dayanan bir ölçektir. Özellikle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrı ayrımını yapmakta oldukça faydalıdır (81-85).

LANSS skalası toplam 7 sorudan oluşmaktadır. İlk 5 madde semptomları sorgulayan sorulardan oluşurken, son 2 madde klinik muayeneye yöneliktir. Her bir sorunun puanı farklıdır. Toplam skor 24’tür. Toplam skorun 12 ve daha yüksek olması nöropatik ağrıyı düşündürür (73,81-85).

LANSS’ta yer alan klinik muayene gereksinimi bu skalanın kullanımını sınırlamış bu nedenle muayene maddeleri çıkarılmış ve böylelikle Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) oluşturulmuştur. S-

LANSS kendi kendine değerlendirme aracı olarak güncellenmiştir ve geçerliliği gösterilmiştir.

S-LANSS toplam 7 sorudan oluşmaktadır. İlk 5 maddede sorulan sorularla semptomlar sorgulanırken son 2 soruda hastanın basitçe kendini muayene etmesi sağlanır ve sorulan soruya verilen cevaba göre puan verilir. Her bir sorunun puanı farklıdır. Toplam skor 24'tür. Toplam skorun 12 ve daha yüksek olması nöropatik ağrıyı düşündürür (73,81-85).

S-LANSS özellikle geniş topluluk çalışmalarında nöropatik ağrı prevalansını belirlemede kullanılabilmektedir (84,85).

Her iki skalanın da Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır (82).

2.6.6.6.2. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions): DN4 skalası Fransız nöropatik ağrı Grubu klinisyenleri tarafından geliştirilmiştir. DN4 ağrı anketi ağrıya ilgili duysal tanımların ve belirtilerin değerlendirildiği bir testtir. Semptomlarla ilişkili 7, klinik muayene ile ilişkili 3 maddeden oluşur. Her soru bir puandır. Toplam skorun 10 üzerinden 4 ve üzeri olması nöropatik ağrıyı düşündürür. Genel popülasyondaki epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. Sensitivitesi %83, spesifitesi %90 olarak belirlenmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (84-88).

2.6.6.6.3. PainDETECT: Hastanın doldurduğu bir ankettir ve klinik muayene içermez. 9 soruluk bir anket yanı sıra, ağrının şundaki şiddeti, geçmiş 4 hafta içindeki şiddeti ve ortalama şiddetleri sorgulanmakta, ağrının yeri, yayılımı ve paterni irdelenmektedir. 19 ve üzeri skor nöropatik ağrıyı düşündürür. Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %80 olarak kabul edilmektedir. Ağrının radiküler niteliğinin sorgulanması ön plandadır. Freynhagen tarafından orijinal olarak bel ağrısında nöropatik komponentin gösterilmesi amacıyla Almanca geliştirilmiş, daha sonra birçok dile uyarlanmıştır. Kullanılması nispeten daha zordur (42,79,84).

2.6.6.6.4. Nöropatik Ağrı Anketi (The Neuropathic Pain Questionnaire) (NPQ): 10 adet duysal, 2 adet affektif olmak üzere 12 madde içerir. 3 maddeden oluşan (uyuşma, karıncalanma ve ağrının dokunmayla artması) kısaltılmış formunun ayırt edici özelliğinin benzer olduğu rapor edilmiştir. Sensitivitesi %66 ve spesifitesi %74 olarak belirlenmiştir (42,84).

2.6.6.6.5. ID Pain: Hasta tarafından doldurulan bir ankettir. 6 tanımlayıcı maddenin 5'i ağrının duysal yönünü tanımlayan ve 1 tanesi nosiseptif ağrıya yöneliktir.

3 ve üzeri puan alınması nöropatik ağrı düşündürür. Sensitivite ve spesifitesi rapor edilmemiştir (42,80,84).

2.6.6.6. StEP (Standardized Evaluation of Pain): Genel olarak bel ağrılarının radiküler ya da nonradiküler olup olmadığını sorgulamak amacıyla geliştirilmiş olan bu test diğerlerine göre çok daha gelişmiş yatak başı muayeneleri içermekte, vibrasyon, pinprick, ısı ve temporal sumasyonda değerlendirilmektedir. Sadece aksiyel ve radiküler bel ağrısı ayırımında geçerliliği yapılmıştır ve genel anlamda tüm nöropatik ağrı hastalarının tanımlanmasında faydalı değildir (80,84).

Çizelge 2.6. Nöropatik ağrıda kullanılan geçerliliği gösterilmiş tarama anketleri (73).

	Uygulama şekli	Semptom	Muayene	Skorlama	Duyarlılık	Özgünlük	Ötör	Türkçe geçerlilik
LANSS	Klinisyen	5 evet/hayır	2 evet/hayır	Toplam:24 ≥12: nöropatik	%85	%80	Bennett, (2001)	Yücel et al, (2004)
S-LANSS	Kendi kendine değerlendirme	7 evet/hayır		Toplam: 24 ≥12:nöropatik	%74	%76	Bennett, (2005)	Koc et al, (2010)
NPQ	Kendi kendine değerlendirme	12	-	0:ağrı yok 100: en kötü ağrı	%66,6	%74,4	Krause et al, (2003)	
DN-4	Klinisyen	7 evet/hayır	3 evet/hayır	Toplam:10 ≥4: nöropatik	%83	%90	Bauhassira et al, (2005)	Unal-Çevik et al, (2010)
ID-Pain	Kendi kendine değerlendirme	6 evet/hayır	-	≥3: nöropatik	-	-	Portenoy et al, (2006)	
Pain-DETECT	Kendi kendine değerlendirme	Ağrı karakteri: 7 Ağrının seyri: 4 Radiküler ağrı: 1	-	≥19: nöropatik	%85	%80	Freynage n et al, (2006)	

Sonuç olarak ağrı skalalarının kullanımı, ağrının çok boyutlu olarak değerlendirilebilmesini sağlaması ile klinisyene semptomların şiddetini belirleme, tedavi başarısını izleme ve klinik çalışmalarda kullanma gibi faydalar sağlamıştır. Ancak değerlendirmede kullanılacak tek bir skala yada yöntemden söz edilemez. Her klinisyen kendi ihtiyacına ve hastalarının profiline göre güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış testlerden bir veya birkaçını ihtiyaca göre kullanabilir.

2.6.7. Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrı, ağrı sendromları içinde tedavisi zor olanlardan birisidir. Hastalar için etkili olduğu kanıtlanmış terapötik bir ilaç ya da ilaç grubu yoktur. Bunun nedeninin ağrı semptomunun farklı mekanizmalardan kaynaklanıyor olması ve altta yatan mekanizmanın birçok farklı semptomu oluşturabilmesi olduğu düşünülmektedir. Diğer bütün kronik ağrı tipleri gibi hastanın psikolojik durumu da etkilenmektedir. Bu nedenle tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tanı ve tedavide deneyimli bir hekim, bilişsel ve davranışsal tedavide deneyimli psikiyatrist, fiziksel rehabilitasyon için fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimi ve ekibi, cerrah, nörolog gibi nöropatik ağrıda uzmanlaşmış bir ekip oluşturulmalıdır (77,89,90).

Kronik nöropatik ağrı tedavisi belirgin bir toplum sağlığı sorunudur. İşe devamsızlık, iş veriminde azalma, ilaç maliyeti ekonomik bir yüke neden olmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde amaç; ağrının azaltılması ya da dindirilmesi, fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesi, eşlik eden komorbid durumların tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Uyku ve psikososyal yönleri de düzeltmek hedeflenmelidir. Nöropatik ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler genel olarak farmakolojik olmayan ve farmakolojik yöntemler olarak ikiye ayrılır (77,89,90,91).

2.6.7.1. Farmakolojik olmayan yöntemler

Fizik tedavi modaliteleri, egzersiz tedavileri, TENS, perkütan elektriksel sinir stimülasyonu, kognitif davranışsal tedaviler ve girişimsel tedaviler en sık kullanılan ilaç dışı tedavilerdir.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uygulamaları kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon, hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur. Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akupunktur, vibrasyon, elektrik stimülasyonu, masaj, kontrast banyo, yüzeysel ve derin ısıtıcılar, soğuk uygulamalar kullanılabilen yöntemlerdir. TENS, diadinami ve Galvani gibi alçak frekanslı akımların analjezik etkilerinden yararlanılabilir. TENS ile özellikle hasar bölgesinin yakınında sinir gövdesi uyarılarak, fokal sinir hasarı olan bazı hastalarda fayda sağlanabilir (77,92,93,94,95).

Bilişsel ve davranışsal tedaviler özellikle yaşlı hastalarda nöropatik ağrı için kullanılabilir. Davranışsal tedaviler; gevşeme eğitimi, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri ve meditasyon olarak sayılabilir (77).

Farmakolojik tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda ya da ilaçların tolere edilememesi durumlarında girişimsel tedavi yöntemleri de kullanılabilir. Bunlardan en sık uygulananları faset blokları, periferik sinir blokları, ganglion blokları, epidural/intratekal ilaç uygulamaları, periferik sinir yada spinal kord stimülasyonudur. Bunun yanında nöromanın eksplere edilmesi, dorsal omirilik stimülasyonu, nörektomi, rizotomi, DREZ (dorsal root entery zone) ameliyatı, kordotomi, myeletomi, talatomi gibi cerrahi teknikler kısa sürede ağrının geçmesini sağlayabilir (96,97,98).

Ayrıca mevcut yöntemlerin etkili olmadığı ve kronik nöropatik ağrısı olan hastalar alternatif ve tamamlayıcı tıp yöntemlerini kullanabilmektedirler. Bu yöntemler akupunktur, iyileştirici dokunma, manyetik alan tedavileri, biyofeedback, hipnoz, masaj, refleksoloji veya çeşitli bitkisel tedaviler olabilmektedir. Nöropatik ağrılı birçok hasta tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanmasına rağmen ciddi kanıtlar ilaç dışı tedavinin etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir (99).

2.6.7.2. Farmakolojik tedavi

Nöropatik ağrı tedaviye oldukça dirençlidir. En iyi durumda mevcut tedaviler ağrıda %30-50 arasında bir azalma sağlayabilmektedir. Hasta takiplerinde takip ölçütlerinin ve ağrı skalalarının kullanılması tedavinin etkinliğini belirlemede kolaylık sağlayabilmektedir.

Alta yatan nedene bakılmaksızın tüm ağrılı nöropatilerde ağrı tedavisi benzer özellikler göstermektedir. Farklı etki mekanizmaları olan mevcut ilaçların saptanmış kanıtlar ışığında birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. İlaç seçimi her hasta için değişmekle birlikte, deneyime ve beklenen yan etkilere göre yapılmalıdır. Hangi tedavi kullanılırsa kullanılsın temel hedef en düşük dozda başlamak, dozu aralıklarla yavaşça yükseltmek ve tolere edilebilecek en yüksek doza çıkmak olmalıdır. İlaçların hızlı titre edilmesi yan etkilerin ortaya çıkmasına ve etkin doza ulaşılmadan tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Bu ağrı tedavisinin etkin bir şekilde yapılamamasına neden olan en önemli durumlardan biridir. Gerekli durumlarda hasta bazlı karar verilerek ilaç kombinasyonları da kullanılabilir (48,77,92,93,100).

2.6.7.2.1. Trisiklik antidepresan ilaçlar

Nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ilk ilaç grubudur. 1999'a kadar trisiklik antidepresanlar nöropatik ağrı tedavisinde altın standart olarak kabul edilmekteydi. Serotonin ve noradrenalin gerialımını bloke ederler ve sodyum kanal inhibisyonu yaparak etkili olurlar. Aynı zamanda periferde sodyum kanallarını modüle ederler ve N-Metil-D-Aspartik asit (NMDA) antagonistleri gibi davranırlar. Trisiklik antidepresanlar bu şekilde hem arka boynuz inhibisyonunu artırarak, hem de periferik sensitizasyonu azaltarak etki gösterirler. Bu ilaçların analjezik etkileri antidepresan etkiden bağımsızdır. Analjezik amaçla kullanıldıklarında depresyon tedavisinden daha düşük dozlarda etkilidir ve depresyona verilen yanıttan daha kısa sürede yanıt verilir. Ayrıca bu ilaçlar ağrı, hiperaleji ve allodini yanında uyku bozukluklarında da etkilidir (48,77,92,93,100,101,102,103).

Trisiklik antidepresanların ağırlı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, ağırlı polinöropati ve postmastektomi ağrısında faydalı etkileri gösterilmiştir. Bununla birlikte nöropatik ağrı sebeplerinin hepsinde aynı etki görülmemektedir. Fantom ağrısı, nöropatik kanser ağrısı, kronik lomber kök ağrısı, kemoterapinin indüklediği ağrı ve HIV nöropatisinde negatif sonuçlar alınmıştır. Amitriptilin en sık kullanılan antidepresandır (4,77,89,102,103).

Trisiklik antidepresanların en sık görülen yan etkileri antikolinerjik etkiler, postural hipotansiyon, refleks taşikardi, sedasyon, kilo alma, denge ve bilişsel bozukluklardır. Yan etkiler yaşlı hastalarda daha çok ortaya çıkmaktadır. Yan etkilerin önlenmesi için düşük doz ilaç başlama ve çok yavaş doz yükseltilmesi önerilmektedir (4,77,89,102,103).

2.6.7.2.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Trisiklik antidepresanlara nazaran daha az etkilidirler ancak daha az yan etkileri olduğundan daha iyi tolere edilebilirler. Serotonin geri alımının blokajı ile seçici olarak serotonin iletimini artırır ve postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya yol açarlar. Adrenerjik, histaminerjik, muskarinik reseptörlerle iletişime girmezler. Bu nedenle trisiklik antidepresan ilaçların antikolinerjik yan etkileri, kardiyak yan etkileri, kilo alımı ve sedasyon gibi yan etkilerine oranla daha az yan etkiye neden olurlar. Fluoksetin, paroksetin ve sitalopram en çok kullanılanlardır. Diyabetik nöropatik ve radiküler ağrıda yararlı olduğu gösterilmiştir (77,92,103,104,105,106).

En sık görülen yan etkiler ajitasyon, sersemlik, terleme, sedasyon ve gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (77, 92,103,104,105,106).

2.6.7.2.3. Selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörleri (SNRI)

SNRI'lerden duloksetin ve venlafaksin ile ilgili çalışmalar periferik nöropatik ağrılı hastalarda yapılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Milnasipran ise sadece fibromyaljide çalışılmıştır. Bu ilaçların ağrı tedavisindeki etkisi serotonin geri alım inhibisyonundan çok noradrenalin geri alım inhibisyonu ile ilişkilidir. Yan etkiler trisiklik antidepresanlara göre daha azdır (4,89,93,103,105,106).

2.6.7.2.4. Antiepileptikler

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları inhibitör GABA reseptörü aracılığıyla ve Na^+ kanallarının bloke olmasıyla gerçekleşir. Bunun dışında arka kök gangliyon hücrelerinin deşarjında azalma ve sinaptik transmisyonun inhibisyonu gibi etkilerle de gerçekleşir. En sık karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproat, felbamat, gabapentin, pregabalin, lamotrijin kullanılmaktadır. Bunların arasında; karbamazepin trigeminal nevraljide, lamotrijin santral ağrıda, gabapentin diyabetik nöropatide ve postherpetik nevraljide daha yararlı olduğu bilinmektedir. Hastanın ağrısı keskin, delici ya da elektrik şoku benzeri ise antiepileptik ilaçlar yarar sağlayabilir ve kullanılması önerilir (77,93,100,107).

2.6.7.2.5. Gabapentin

Nöropatik ağrı tedavisinde son zamanlarda en sık kullanılan antiepileptik ilaçtır. Gabapentin bir GABA reseptör agonistidir. Diğer antiepileptiklerin aksine Na^+ kanalları üzerine etkisi yoktur. Analjezik ve antiepileptik etkisi voltaja bağımlı L tipi Ca^+ kanallarının blokajı ile gerçekleşir (77,100,108,109).

Gabapentinin tüm nöropatik ağrı sendromlarında etkili ve güvenli olduğu ve nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih olarak kullanılması yönünde görüş birliği mevcuttur. Diyabetik nöropatilerde, postherpetik nevraljide, trigeminal nevraljide ve kansere bağlı ağrılarda etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca nöropatik ağrıya bağlı uyku bozukluğu, depresyon gibi belirtilerde de etkili olduğu düşünülmektedir. Uykuyu artırıcı etkisi, özellikle gece ağrılarının daha yoğun olduğu nöropatik ağrı durumlarında tedaviye olumlu katkı sağlayan bir etkidir (48,100,107,108).

Genel olarak etkili doz 1800-3600 mg'dır. Günlük doz en az üçe bölünmelidir. Gabapentin karaciğerde metabolize edilmediğinden minimal ilaç etkileşimlerine sahiptir. Bununla beraber atılımı böbrek yoluyla olduğundan, böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. Sedasyon en yaygın görülen yan etkidir. Sersemlik ve baş dönmeside sıklıkla karşılaşılan yan etkiler olup düşük dozla başlamak ve yavaş titrasyonla bu yan etkiler azaltılabilir. Yaşlı hastalar bu yan etkilere daha eğilimlidir ve bu durum kognitif fonksiyonları kötüleştirebilir ve düşme gibi durumlara yol açabilir. Günde üç kez kullanım şeması olması, yavaş titrasyon gerektirmesi, sedasyon, ödem, kilo artışı ve baş dönmesi gibi yan etkiler ilacın kullanımını sınırlayabilir (4,89,100,108,109).

2.6.7.2.6. Pregabalin

Analjezik etkisini primer afferent sinirler üzerindeki voltaja bağımlı Ca^{+} kanallarına bağlanıp santral terminallerden nörotransmitter salınımını engelleyerek gösterir (107,110,111).

Pregabalin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve fibromyalji tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hiperaleji, allodini ve dizesteziyi etkili bir şekilde azaltması yanında uykusuzluk ve anksiyete gibi komorbid durumlarda da faydalı olabilir. Gabapentine benzer bir etki mekanizmasına sahip olmasına rağmen gabapentine göre tolerabilitesi ve etkinliği daha yüksektir. Biyoyararlanımı gabapentinden daha yüksektir (48,107,110,111).

Karaciğerde metabolize edilmez ve ilaç etkileşimi azdır. En sık görülen yan etkiler sedasyon, ödem, kilo artışı ve baş dönmesidir. Bu yan etkiler sıklıkla yüksek dozlarda görülür. Bu nedenle düşük dozlarla başlamak ve yavaş doz titrasyonu ile özellikle sedasyon gibi yan etkiler minimize edilebilir (48,107,110,111,112).

2.6.7.2.7. Karbamazepin

Karbamazepin voltaja bağlı Na^{+} kanallarını bloke ederek etki gösterir. Özellikle nöral membranların stabilizasyonunu sağlar ve ektojik deşarjları azaltır. En önemli kullanım alanı trigeminal nevraljidir. Hızlı analjezik etkilidir (77,100).

En sık görülen yan etki baş dönmesi, bulantı, bulanık görme ve ataksidir. Karaciğer enzimlerini yükseltebildiğinden ve lökopeniye neden olabildiğinden tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı ve 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Yan etkileri azaltmanın yolu düşük dozla başlamak ve yavaş doz artırılmasıdır (77,100, 113).

2.6.7.2.8. Okskarbazepin

Karbamezepine benzer şekilde voltaja bağılı Na^+ kanallarını ve K^+ kanallarını bloke ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Trigeminal nevralji ve ağırlı diyabetik polinöropatide etkinliğı gösterilmiştir (100,107).

Karbamezepine göre daha az olmakla birlikte baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülür (100,107).

2.6.7.2.9. Fenitoin

Membran stabilizasyonu yoluyla etki eden Na^+ kanalları üzerine etkilidir ve nöronal eksibilibiteyi artırır. Trigeminal nevralji, postherpetik nevralji ve santral ağrıda kullanımı bildirilmektedir (77,94,100).

En sık yan etkileri Steven Johnson sendromu, hepatotoksisite, uyku hali ve sersemlik halidir. İnsülin serbestleşmesini inhibe ederek hiperglisemi yapabilir. Bu nedenle ağırlı diyabetik nöropatilerde kullanımı önerilmez (77,94,100).

2.6.7.2.10. Lamotrijin

Voltaj bağımlı Na^+ kanallarını modüle ederek tekrarlayıcı ateşlemeyi engellediğı kabul edilmektedir. Ayrıca glutamatın presinaptik salınımını inhibe etmektedir. Özellikle HIV nöropatisinde, santral inme sonrası ağrıda ve spinal kord yaralanmasına bağılı nöropatik ağrıda kullanılabilir (77,94,100).

Lamotrijinin ilk basamak tedavi olarak kabul edilmemesinin en önemli nedeni yavaş ve özel doz titrasyonu yapılması gerekliliğıdir. Aksi takdirde şiddetli döküntü, stevens-johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz riski söz konusudur (77,94,100).

2.6.7.2.11. Topiramat

Geniş etki spektrumu olan yeni bir antiepileptiktir. Voltaj kapılı Na^+ kanalları, Ca^+ kanalları ve glutamat aracılı nörotransmisyonu baskılar. Yapılan çalışmalar başlıca diyabetik nöropatilerde etkinliğini göstermiştir (94,100,107).

En sık görülen yan etkileri diare, iştah azalması, kilo kaybı, bulantı, konsantrasyon kaybı ve samnolanstır. Ayrıca renal klirensi yaşlılarda azalır. Düşük dozlarda başlanıp yavaş titre edilmeli ve ağrı kontrolü sağlandığında doz arttırılması durdurulmalıdır (94,100,107).

2.6.7.2.12. Opioid analjezikler

Opioid analjezikler presinaptik ve postsinaptik opioid reseptör agonistidir. Opioidler arasında çapraz bir tolerans vardır. Eğer bir opioid etkisiz ise veya tolere edilemeyen yan etkileri varsa diğer bir opioide iyi cevap verebilir. Opioidler kansere bağlı şiddetli nöropatik ağrılar ve akut alevlenmeler gibi bazı seçilmiş durumlarda birinci basamak ilaç olarak kullanılabilir. Randomize kontrollü çalışmalar oksikodon metadon, morfin ve leverfanol gibi opioidlerin diyabetik nöropatik ağrı, post herpetik nevralji, spinal kord yaralanmaları, multiple skleroza bağlı ağrılar ve fantom ağrısı gibi durumlarda etkinliği gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlar ve gabapentin ile karşılaştırıldığında ise benzer etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir. Uygun doz hastadan hastaya değişiklik gösterir. Tipik olarak uzun etkili opioidler ve düşük dozlar tercih edilmelidir (4,114,115).

Yaygın yan etkileri sedasyon, konstipasyon ve bulantıdır. Bu ilaçlar yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda azalma ve düşme gibi problemlere sebep olabilir. Opioidlerin kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %5-50 arasında değişmektedir. Bu nedenle potansiyel bağımlılık açısından dikkatli kullanılmalıdır. Opioidlerin istenmeyen bu yan etki profili(suiistimal, bağımlılık, immun sistem disfonksiyonu) ile ilgili endişeler, nöropatik ağrı tedavisinde opioidlerin kullanılmasını kısıtlayan en önemli faktördür (4,114,115,116,117).

2.6.7.2.13. Tramadol

Tramadol, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü ve santral etkili bir analjeziktir. Hem direkt opioid etkisi, hem de indirekt monoaminerjik etkisi vardır. Akut ve kronik ağrıda kullanılabilir. Diyabetik nöropatili hastalarda ağrının giderilmesi, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (77,104,114).

Yan etkileri sersemlik hissi, baş dönmesi, uyku hali, konstipasyon ve ortostatik hipotansiyondur. Ayrıca yaşlılarda kognitif disfonksiyona sebep olabilir (14,77,114).

2.6.7.2.14. Lokal anestezipler

Na⁺ kanallarını bloke ederek akson membranındaki aksiyon potansiyelini inhibe eder. Böylece analjezik etki oluşturur. Santral ve periferik nöropatik ağrılarda kullanılırlar (89,114).

Lidokain en sık kullanılan lokal anesteziptir. Bunun yanında diğer lokal anestezipler de (markain, bupivakain, meksiletin ve diğerleri) nöropatik ağrıda etkilidir.

%5'lik lidokain bant genelde allodininin ön planda olduğu lokalize periferik nöropatik ağrı durumlarında, özellikle post herpetik nevraljide etkili bulunmuştur. Oral formlarının olmaması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Sistemik yan etkilerinin olmaması ise en önemli avantajlarıdır (89,114).

2.6.7.2.15. Alfa-2 adrenerjik agonistler (Klonidin ve tizanidin)

Bu grup ilaçların analjezik etkileri spinal ve supraspinal düzeyde alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Klonidin en sık kullanılan α_2 adrenerjik agonisttir. Ancak istenmeyen sedatif etki, ağız kuruluğu, postural hipotansiyon sık görülür. Morfinin yetersiz kaldığı nörojenik ağrılarda, nöropatik kanser ağrısında kullanılmaktadır (77).

2.6.7.2.16. Kombinasyon tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisi çalışmaları genellikle tek ilaç ile yapılan çalışmalardır. Ancak klinik uygulamada yeterli bir analjezi için genellikle iki veya daha fazla ilacın kombinasyonuna ihtiyaç vardır. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada birlikte kullanımın tek ilaca üstün olduğu kombinasyonlar; gabapentin ve morfin, oksikodon-pregabalin, nortriptilin-gabapentin ve gabapentin -%5 lidokain gibi ilaç kombinasyonlarıdır. Bu kombinasyonlar daha çok post herpetik nevralji ve ağrılı diyabetik nöropatilerin tedavisinde denenmiştir. Benzer sonuçlar pregabalin ve topikal lidokain kombinasyonu ile de elde edilmiştir (4,89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 05.10.2010 tarihli ve 05.10.2010/142 sayı numaralı onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine kas iskelet sistemi ağrısı şikâyeti ile başvuran 451 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve hastalardan onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek (çalışıp çalışmadığı) gibi demografik özellikleri kaydedildi.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındı, genel fizik muayeneleri, kas iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayenesi ve ağrı sorgulaması yapıldı.

Nöropatik ağrı varlığını belirlemek için tüm hastalara S-LANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası ve DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) ağrı skalası uygulandı. S-LANSS skalası ve DN4 ağrı skalası nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan ölçekler olup kolay uygulanır ve Türkçe geçerliliği yapılmış testlerdir.

S-LANSS skalası toplam 7 sorudan oluşmaktadır. S-LANSS skalasını hasta kendi kendine doldurmaktadır. İlk 5 soru ağrı semptomlarını sorgulayan sorulardan oluşurken, son 2 soru hastanın kendi kendine uyguladığı klinik muayeneye yöneliktir. Sorulara cevap evet/hayır şeklindedir. Her bir sorunun puanı farklıdır. Skalada toplam skor 24'tür. Toplam skorun 12 ve daha yüksek olması nöropatik ağrıyı düşündürür. Bizde çalışmamızda S-LANSS skala skoru 12 ve üzeri olan hastalarda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik.

Çizelge 3.1. S-LANSSS skalası.

1. Ağrınızın olduğu bölgede sızlama, iğnelenme veya karıncalanma da hissediyor musunuz?	
a) HAYIR - Hissetmiyorum - <i>Bu tür hislerim yok.</i>	(0)
b) EVET - Sık sık hissediyorum.	(5)
2. Ağrı çok şiddetlendiğinde, ağrılı bölgede renk değişikliği oluyor mu (kızarma veya benek benek olma olabilir)?	
a) HAYIR - Ağrı cildimin rengini etkilemiyor.	(0)
b) EVET - Ağrının cildimin normalden farklı görünmesine sebep olduğunu fark ettim.	(5)
3. Ağrı, etkilenen deri bölgesini dokunmaya karşı aşırı hassas yapıyor mu? Derinize hafif dokunma ile ortaya çıkan ağrı veya hoş olmayan hisler bunu tanımlayabilir.	
a) HAYIR - Etkilenen bölgedeki ağrı dokunmaya karşı anormal hislere neden olmuyor.	(0)
b) EVET - Etkilenen bölgedeki cildim dokunmaya karşı hassas.	(3)
4. Ağrınız, siz tamamen hareketsiz halde iken ve belirli neden olmaksızın ani ve patlamalar halinde mi gelir? Elektrik çarpması, sıçrama ve patlama gibi kelimeler ile tarif edilebilir.	
a) HAYIR - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.	(0)
b) EVET- Sıklıkla bu şekilde hissederim.	(2)
5. Ağrınızın olduğu bölgede, cildinizde yanıcı ağrı gibi alışık olmadık şekilde sıcaklık oluyor mu?	
a) HAYIR - Yanıcı ağrım yok.	(0)
b) EVET - Sıklıkla yanıcı ağrım olur.	(1)
6. Ağrı olan bölgeyi işaret parmağınızın ucu ile hafifçe ovalayın ve daha sonra ağrısız bir bölgeyi aynı şekilde ovalayın (örneğin, ağrılı bölgeye daha uzak bir bölgeyi veya tam karşıt tarafını). Ağrılı bölgeyi ovaladığınızda ne hissediyorsunuz?	
a) Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.	(0)
b) Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.	(5)
7. Ağrı olan bölgeye hafifçe işaret parmağınızın ucu ile bastırın ve daha sonra ağrısız bir bölgeye aynı şekilde bastırın (örneğin, ağrılı bölgeye uzak bir bölgeyi veya tam karşıt tarafını). Ağrılı bölgeye bastırduğunuzda ne hissediyorsunuz?	
a) Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.	(0)
b) Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.	(3)
Puanlama: Toplam puanınız 12 ve üzerinde ise ağrınızın nöropatik ağrı olma olasılığı yüksektir. Lütfen doktorunuza danışınız.	

DN4 ağrı skalası ağrıya ilgili duysal tanımların ve belirtilerin değerlendirildiği bir testtir. Hastaya semptomlarla ilişkili 7, klinik muayene ile ilişkili 3 maddeden oluşan 10 adet soru sorulur. Doktor tarafından hastaya sorulan soruların evet ya da hayır şeklinde cevaplanması ile doldurulur. Her soru bir puandır. Toplam skorun 10 üzerinden 4 ve üzeri olması nöropatik ağrıyı düşündürür. Biz de DN4 ağrı skalası uyguladığımız hastalarda 4 ve üzeri skor saptadıklarımızda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik.

Çizelge 3.2. DN4 skalası.

HASTA İLE GÖRÜŞME		
Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?		
1. Yanma	☐ EVET	☐ HAYIR
2. Ağrılı soğuk hissi	☐ EVET	☐ HAYIR
3. Elektrik çarpması	☐ EVET	☐ HAYIR
Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?		
4. Karıncalanma	☐ EVET	☐ HAYIR
5. İğnelenme	☐ EVET	☐ HAYIR
6. Hissizlik	☐ EVET	☐ HAYIR
7. Kaşınma	☐ EVET	☐ HAYIR
HASTANIN MUAYENESİ		
Soru 3. Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?		
8. Dokunma hipoestezisi	☐ EVET	☐ HAYIR
9. İğne hipoestezisi	☐ EVET	☐ HAYIR
Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?		
10. Fırçalama	☐ EVET	☐ HAYIR
Hastanın puanı:/10		
Sonuç: "Evet" işaretlerinizin toplamı 4 ve üzerinde ise hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olma olasılığı çok yüksektir. ¹		

Hastaların ağrı düzeyinin belirlenmesi için hastalara VAS (görsel analog skala) uygulandı. Ağrının şiddetinin belirlenmesinde VAS en yaygın kullanılan ölçektir. 10 cm'lik dikey veya yatay bir çizginin başında "ağrı yok", sonunda "olabilecek en şiddetli ağrı" ifadesi yer alır. Bu hat numaralandırılmamış düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada hat üzerine konan tanımlama kelimelerine veya numaralarına sahip olabilir. Hastanın o anda hissettiği ağrı düzeyini en iyi ifade eden noktayı işaretlemesi istenir. Bizde çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalara VAS ağrı ölçeği uygulayarak ağrı şiddetini belirledik.

Çizelge 3.3. VAS skalası.

Ağrınız hiç yoksa "0" ve olabilecek en şiddetli ağrınız için "10".												
Ağrı yok	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	En şiddetli ağrı

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan tüm hastalara hastaların ağrısı ile ilişkili olabilecek sorulardan oluşan bir anket uygulandı.

Tanımlayıcı istatistikler, frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Kategorik veriler Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. İki grup arasındaki farklar Mann-Whitney-u testi ile değerlendirilmiştir. Ölçümler arasındaki ilişkilerde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) windows 18.0 programı ile yapılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

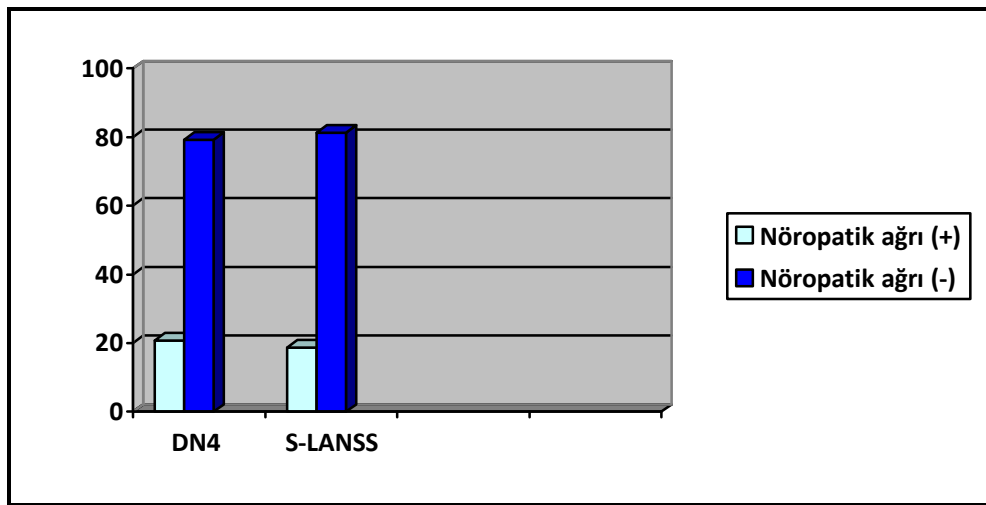
4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine kas iskelet sistemi ağrısı şikayeti ile başvuran 451 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara DN4 skalası ve S-LANSS skalası uygulandı. Her iki skala ile ayrı ayrı nöropatik ağrısı olan hastalar tespit edildi. DN4 skalası ile ≥ 4 skor alan hastalar DN4 (+), <4 skor alanlar DN4 (-) ve S-LANSS skalası ile ≥ 12 skor alan hastalar S-LANSS(+), <12 skor alanlar ise S-LANSS(-) olmak üzere hastalar gruplandırıldı.

DN4 skalasına göre tüm hastaların 94 (%20.8)'ünde nöropatik ağrı varlığı saptanırken S-LANSS skalasına göre ise 85 (%18.8)'inde nöropatik ağrı varlığı saptandı. DN4 skalası ve S-LANSS skalası arasında korelasyon testi yapıldı. İki test arasında nöropatik ağrılı hastaları saptama açısından fark olmadığı saptandı (p değeri > 0.01).

Çizelge 4.1. DN4 ve S-LANSS skalası için toplam grup içerisindeki yüzde dağılımları.

	n	%	Toplam
DN4(+)	94	(%20.8)	451 (%100)
DN4(-)	357	(%79.2)	
S-LANSS (+)	85	(%18.8)	451 (%100)
S-LANSS (-)	366	(%81.2)	



Şekil 4.1. DN4 ve S-LANSS skalası için toplam grup içerisindeki yüzde dağılımları.

4.1. Demografik Özellikler

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hal ve meslek özellikleri sorgulandı. Çizelge 11’de çalışmaya alınan tüm hasta grubunun demografik özellikleri gösterilmiştir.

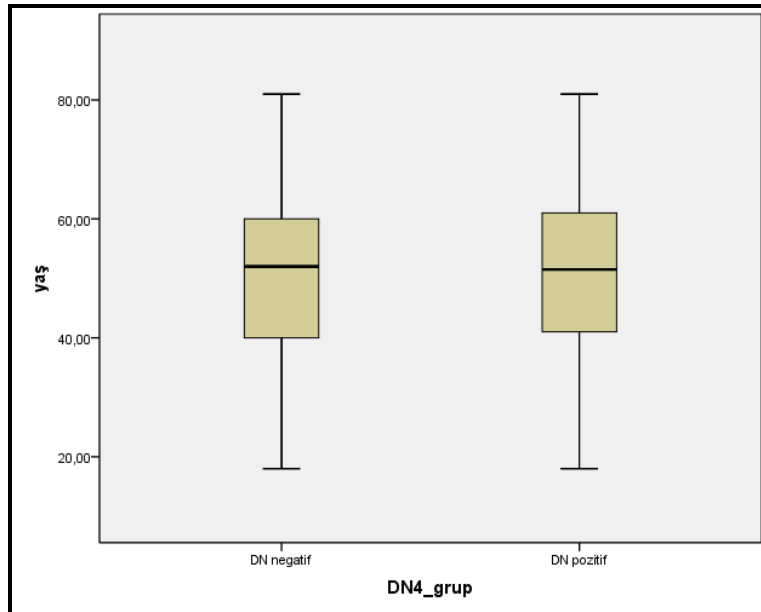
Çizelge 4.2. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri.

		DN4 (+)	S-LANSS (+)	Toplam
Cinsiyet	Kadın	7 (%21,1)	65 (%19,3)	336 (%74,5)
	Erkek	23 (%20,0)	20 (%17,4)	115 (%25,5)
Medeni Hal	Evli	82 (%21,9)	74 (%19,8)	374 (%82,9)
	Bekar	4 (%9,5)	3 (%7,1)	42 (%9,3)
	Dul	8 (%22,9)	8 (%22,9)	35 (%7,8)
Meslek	Çalışıyor	43 (%21,1)	39 (%19,1)	247 (%54,8)
	Çalışmıyor	51 (%20,6)	46 (18,6)	204 (%45,2)

4.1.1. Yaş

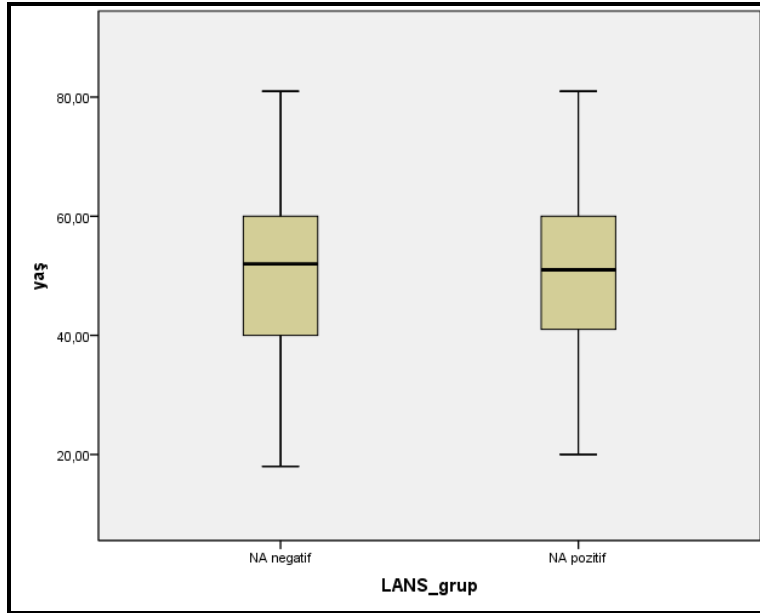
Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastadan en küçük yaş 18 en büyük yaş 81 olarak saptandı. Ortalama yaş 49,9 saptandı.

DN4 (+) grupta yaş ortalaması 50,8, DN4 (-) grupta yaş ortalaması 49,7 saptandı. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.2. DN4 (+) ve DN4 (-) hastaların ortalama yaş aralıkları.

S-LANSS (+) grupta yaş ortalaması 50,8, S-LANSS (-) grupta yaş ortalaması 49,7 saptandı. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.3. S-LANSS (+) ve S-LANSS (-) hastaların ortalama yaş aralıkları.

Çizelge 4.3. Çalışmaya katılan hastaların yaş özellikleri.

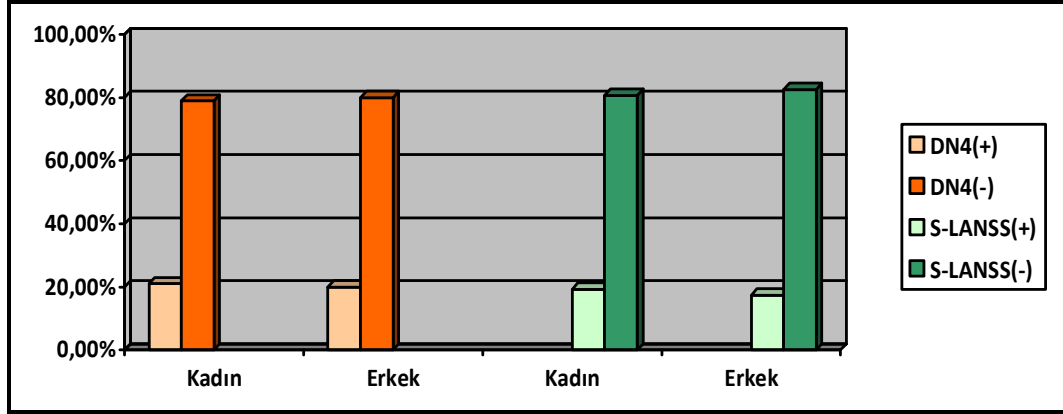
Grup		Mean (std. deviation)	Min-max (Median)	p değeri
DN4	DN4+	50.8 ±13,7	18-81(51,5)	0,726
	DN4-	49.7 ±14,3	18-81 (52)	
S-LANSS	S-LANSS +	50,8 ±13,6	20-81 (51)	0,806
	S-LANSS -	49.7 ±14,3	18-81 (52)	
Toplam		49,9 ±14,2	18-81 (52)	

4.1.2. Cinsiyet

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 336'sı kadın, 115'i erkek hastalardan oluşuyordu.

Kadın hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 71 (%21,1), erkek hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 23 (%20,0) saptandı. Kadın hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 265 (%78,9), erkek hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 92 (%80,0) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan kadınlar ile erkekler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kadın hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 65 (%19,3), erkek hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 20 (%17,4) saptandı. Kadın hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 271 (%80,7), erkek hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 95 (%82,6) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan kadınlar ile erkekler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



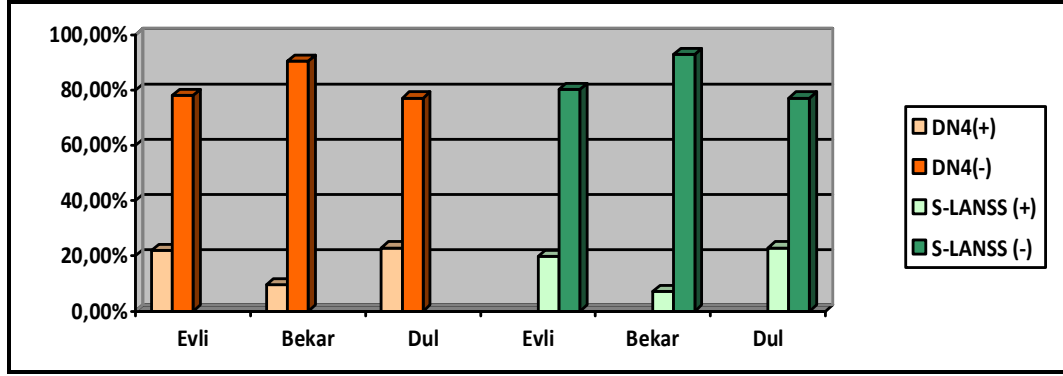
Şekil 4.4. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet özellikleri.

4.1.3. Medeni hal

Hastaların 374'ü evli 42'si bekar ve 35'i dul olarak saptandı.

Evli hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 82 (%21,9), bekar hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 4 (%9,5), dul hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 8 (%22,9) saptandı. Evli hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 292 (%78,1), bekar hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 38 (%90,5), dul hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 27 (%77,1) saptandı. Gruplar arasında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Evli hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 74 (%19,8), bekar hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 3 (%7,1), dul hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 8 (%22,9) saptandı. Evli hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 300 (%80,2), bekar hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 39 (%92,9), dul hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 27 (%77,1) saptandı. Gruplar arasında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



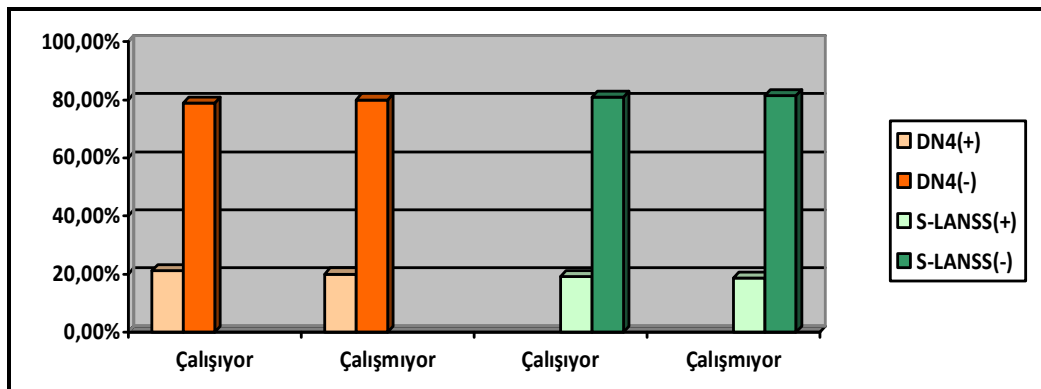
Şekil 4.5. Çalışmaya katılan hastaların medeni hal özellikleri.

4.1.4. Meslek

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 204'ü çalışırken, 247'si çalışmıyordu.

Çalışan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 43 (%21,1), çalışmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 51 (%20,6) saptandı. Çalışan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 161 (%78,9), çalışmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 196 (%79,4) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan çalışan ile çalışmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 39 (%19,1), çalışmayan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı ise 46 (%18,6)saptandı. Çalışan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 165 (%80,9), çalışmayan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı ise 201 (%81,4) saptandı. S- LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan çalışan ile çalışmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.6. Çalışmaya katılan hastaların meslek özellikleri.

4.2. Özgeçmiş

Çalışmaya katılan tüm hastaların diyabet, hipotroidi, kanser, depresyon, tuzak nöropati, fibromyalji gibi eşlik eden hastalıkları, daha önce geçirilmiş ameliyat öyküleri ve alışkanlıkları sorgulandı.

Çizelge 4.4. Çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş özellikleri.

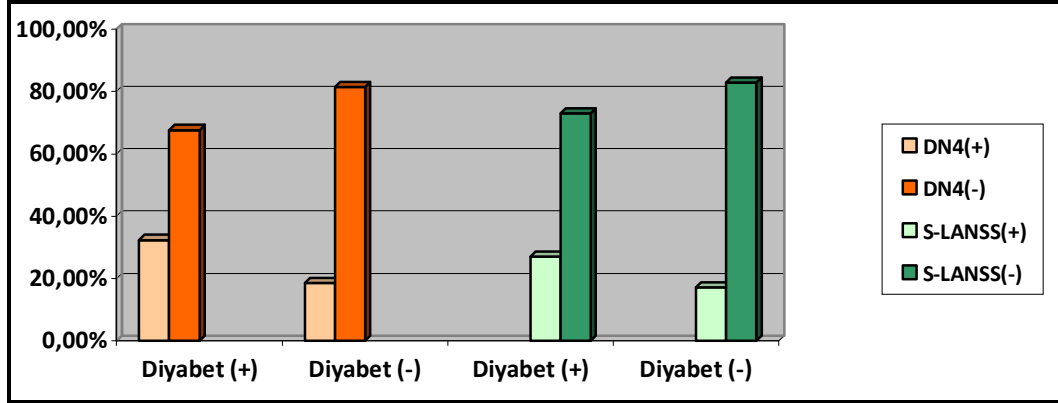
		DN4(+)	S-LANSS(+)	Toplam
Diyabet		24 (%32,4)	20 (%27,0)	74 (%16,4)
Hipotroidi		15 (%24,6)	13 (%21,3)	61 (%13,5)
Kanser		10 (%25,0)	8 (%20,0)	40 (%8,9)
Depresyon		21 (%29,6)	21 (%29,6)	71 (%15,7)
Tuzak nöropati		20 (%51,3)	19 (%48,7)	39 (%8,6)
Fibromyalji		13 (%30,2)	14 (%32,6)	43 (%9,5)
Alışkanlıklar	Sigara	27 (%24,3)	22 (%19,8)	111 (%24,6)
	Alkol	7 (%16,3)	6 (%14,0)	43 (%9,5)
	Egzersiz	14 (%21,9)	11 (%17,2)	64 (%14,2)
Ameliyat öyküsü	Bel ameliyatı	9 (%40,9)	9 (%40,9)	22 (%4,9)
	Diğer	41 (%30,4)	40 (%29,6)	135 (%29,9)

4.2.1. Diabetes mellitus

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 74'ünde diyabet öyküsü varken 377 hastada yoktu.

Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 24 (%32,4), diyabet öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 70 (%18,6) saptandı. Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 50 (%67,6), diyabet öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 307 (%81,4) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde diyabetin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).

Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 20 (%27,0), diyabet öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı ise 65 (%17,2) saptandı. Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 54 (%73,0), diyabet öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı ise 312 (%82,2) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde diyabetin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).



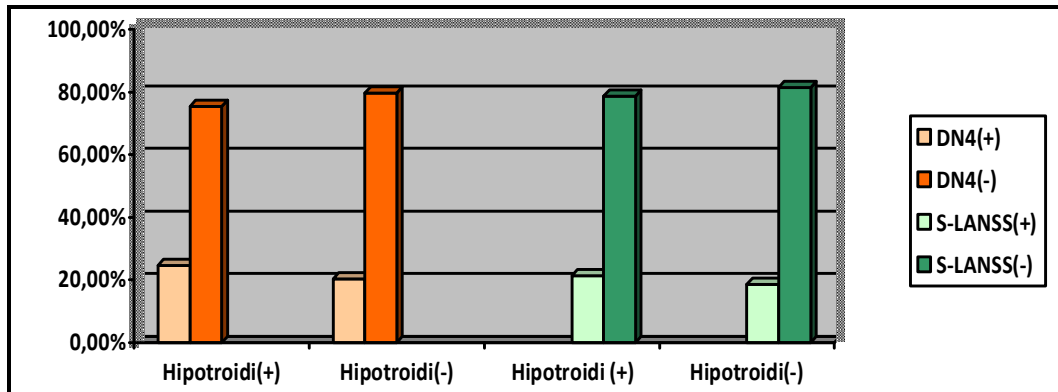
Şekil 4.7. Diyabet tanısı olan ve olmayan hastalar içinde ki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.2. Hipotiroidi

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 61'inde hipotiroidi hastalığı var iken, 390'ında yoktu.

Hipotiroidi hastalığı olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 15 (%24,6), olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 79 (%20.3) saptandı. Hipotiroidi hastalığı olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 46 (%75.4), olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 311 (%79.7) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde hipotiroidi hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hipotiroidi hastalığı olan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 13(%21,3), olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı ise 72 (%18,5) saptandı. Hipotiroidi hastalığı olan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 48 (%78.7), olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı ise 318 (%81,5) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde hipotiroidi hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.8. Hipotroidi hastalığı olan ve olmayan hastalar içindeki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.3. Human Immün Yetmezlik Virus Hastalığı (HIV)

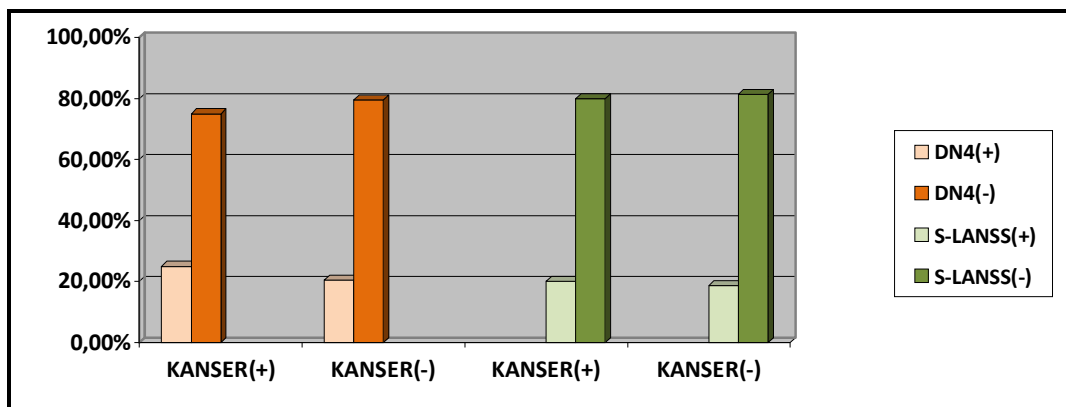
Çalışmaya katılan hastalar arasında özgeçmiş sorgulamasında HIV tanılı hasta saptanmadığından değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

4.2.4. Kanser

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın özgeçmiş sorgulamasında 40 hastada herhangi bir kanser öyküsü mevcut iken, 411 hastada mevcut değildi.

Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 10 (%25,0), kanser öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 84 (%20,4) saptandı. Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 30 (%75,0), kanser öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 327 (%79,6) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde kanser öyküsü olan hastalar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı 8 (%20,0), kanser öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı ise 77 (%18,7) saptandı. Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 32 (%80,0), kanser öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise 334 (%81,3) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde kanser öyküsü olan hastalar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



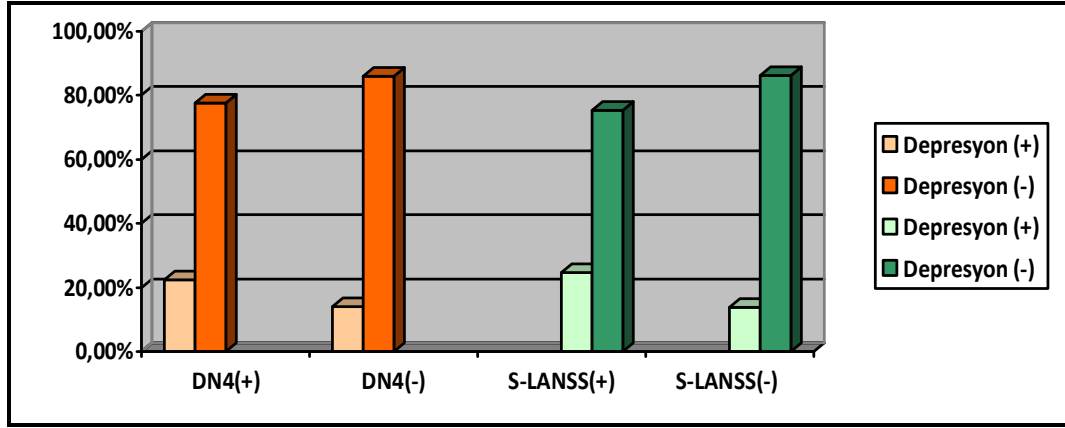
Şekil 4.9. Özgeçmişte kanser öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.5. Depresyon

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 71'inde depresyon hastalığı var iken, 380'inde yoktu.

DN4 (+) hasta grupta 21 (%22,3) hastada depresyon varken, 73 (%77,7) hastada yoktu. DN4(-) grupta ise 50 (%14,0) hastada depresyon varken, 307 (%86,6) hastada yoktu. DN4(+) grupta depresyon hastalığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

S-LANSS (+) grupta 21 (%24,7) hastada depresyon varken 64 (%75,3)'ünde yoktu. S-LANSS (-) grupta 50 (%13,7) hastada depresyon varken 316 (%86,3)'sında yoktu. S-LANSS (+) grupta depresyon istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).



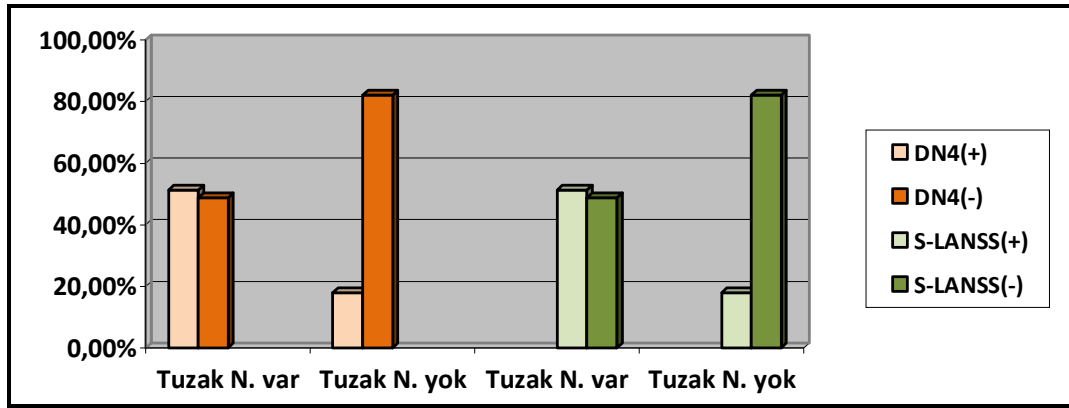
Şekil 4.10. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasındaki depresyon sıklığı.

4.2.6. Tuzak nöropati

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 39'unda tuzak nöropati var iken 412'sinde yoktu.

Tuzak nöropatisi olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 20 (%51,3), tuzak nöropatisi olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 74 (%18,0) saptandı. Tuzak nöropatisi olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 19 (%48,7), tuzak nöropatisi olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 338 (%82,0) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde tuzak nöropatinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).

Tuzak nöropatisi olan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 19 (%48,7), Tuzak nöropatisi olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı ise 66 (%16,0) saptandı. Tuzak nöropatisi olan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı 20 (%51,3), Tuzak nöropatisi olmayan hastalar arasındaki S-LANSS (-) hasta sayısı ise 346 (%84,0) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde tuzak nöropatinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).



Şekil 4.11. Tuzak nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

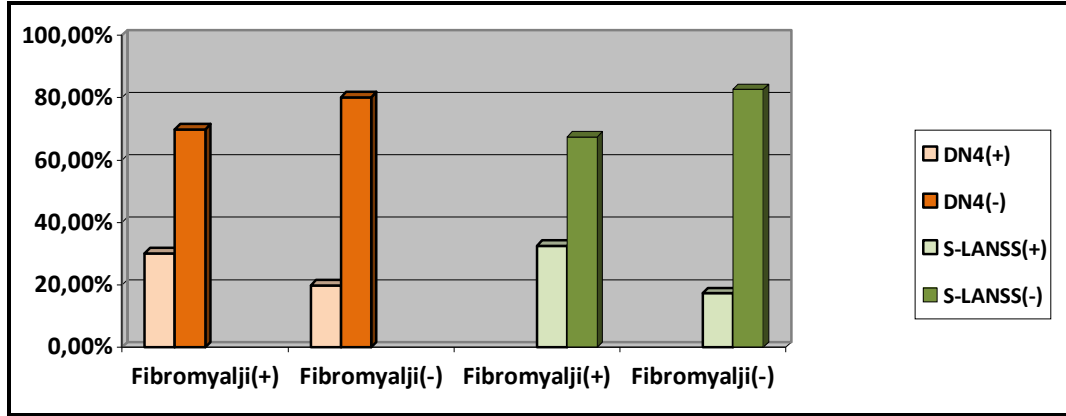
4.2.7. Fibromyalji

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın özgeçmiş sorgulamasında 43 hastada fibromyalji mevcut iken 408 hastada mevcut değildi.

Özgeçmişinde fibromyalji olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 13 (%30,2), fibromyalji olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 81 (%19,9) saptandı. Özgeçmişinde fibromyalji olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 30 (%69,8), fibromyalji olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 327 (%80,1) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde fibromyaljinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$).

Özgeçmişinde fibromyalji olan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı 14 (%32,6), fibromyalji olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı ise 71 (%17,4) saptandı. Özgeçmişinde fibromyalji olan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 29 (%67,4), fibromyalji olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise

337 (%82,6) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde fibromyaljinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).



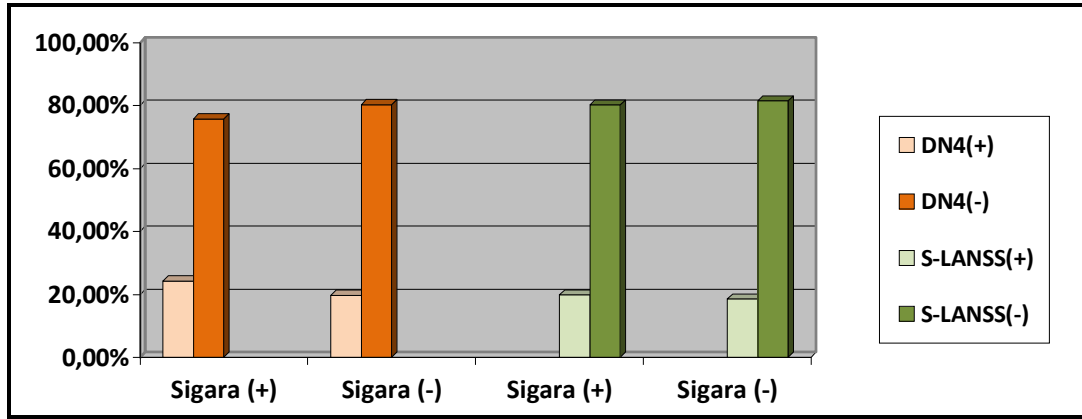
Şekil 4.12. Fibromyalji hastalığı olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.8. Sigara kullanımı

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 111'i sigara kullanıyorken 340'ı sigara kullanmıyordu.

Sigara kullanan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 27 (%24,3), sigara kullanmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 67 (%19,7) saptandı. Sigara kullanan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 84 (%75,7), sigara kullanmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 273 (%80,3) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan sigara kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sigara kullanan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı 22 (%19,8), sigara kullanmayan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı ise 63 (%18,5) saptandı. Sigara kullanan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 89 (%80,2), sigara kullanmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise 277 (%81,5) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan sigara kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



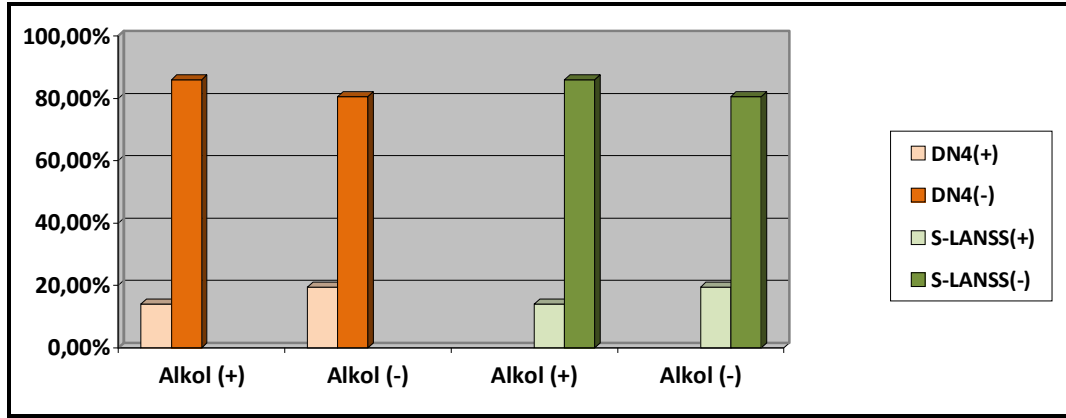
Şekil 4.13. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.9. Alkol kullanımı

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 43'ü sigara kullanıyorken 408'i sigara kullanmıyordu.

Alkol kullanan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 7 (%16,3), alkol kullanmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 87 (%21,3) saptandı. Alkol kullanan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 36 (%83,7), alkol kullanmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 321 (%78,7) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan alkol kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Alkol kullanan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı 6 (%14,0), alkol kullanmayan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı ise 79 (%19,4) saptandı. Alkol kullanan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 37 (%86,0), alkol kullanmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise 329 (%80,6) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan alkol kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



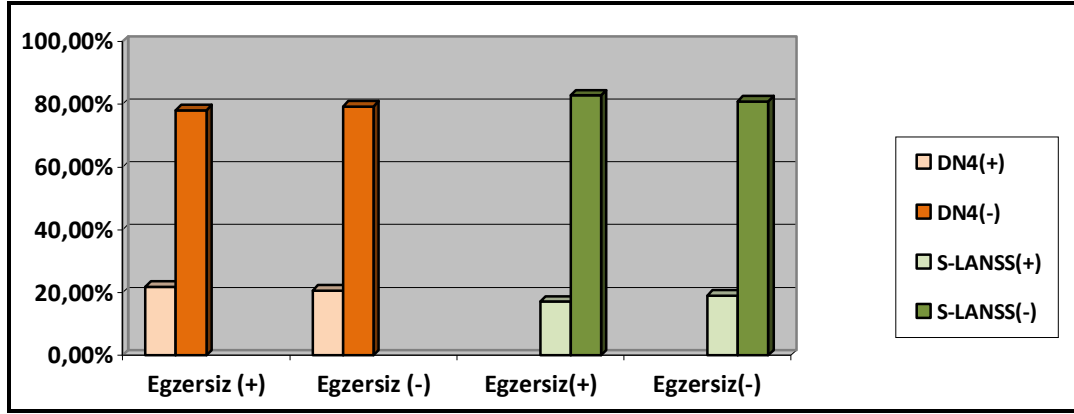
Şekil 4.14. Alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.10. Egzersiz

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 64'ü düzenli egzersiz yapıyor iken 367'si yapmıyordu.

Düzenli egzersiz yapan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 14 (%21.9), düzenli egzersiz yapmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 80 (%20.7) saptandı. Düzenli egzersiz yapan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 50 (%78,1), düzenli egzersiz yapmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 307 (%79.3) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan düzenli egzersiz yapan ve yapmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Düzenli egzersiz yapan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı 11 (%17,2), düzenli egzersiz yapmayan hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı ise 74 (%19.1) saptandı. Düzenli egzersiz yapan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 53 (%82,8), düzenli egzersiz yapmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise 313 (%80.9) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan düzenli egzersiz yapan ve yapmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



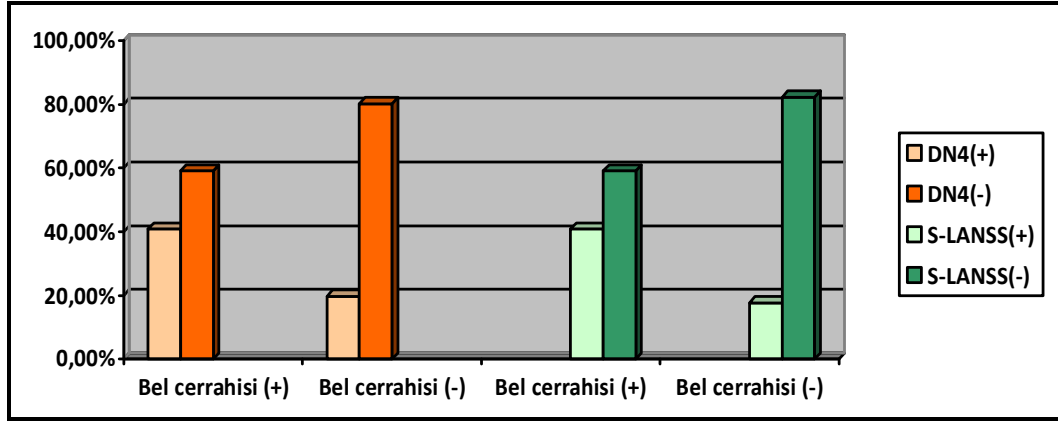
Şekil 4.15. Egzersiz yapan ve yapmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.2.11. Bel cerrahisi öyküsü

Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 22'sinin özgeçmişinde geçirilmiş bel cerrahisi öyküsü varken 263'ünde yoktu.

Bel cerrahisi öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı 9 (%40,9), bel cerrahisi öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı ise 85 (%19,8) saptandı. Bel cerrahisi öyküsü olan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı 13 (%59,1), bel cerrahisi öyküsü olmayan hastalar arasındaki DN4 (-) hasta sayısı ise 344 (%80,2) saptandı. DN4 skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde geçirilmiş bel cerrahisi öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).

Bel cerrahisi öyküsü olan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı 9 (%40,9), bel cerrahisi öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(+) hasta sayısı ise 76 (%17,7) saptandı. Bel cerrahisi olan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı 13 (%59,1), bel cerrahisi öyküsü olmayan hastalar arasındaki S-LANSS(-) hasta sayısı ise 353 (%82,3) saptandı. S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde geçirilmiş bel cerrahisi öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).



Şekil 4.16. Bel cerrahisi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki nöropatik ağrı yüzdeleri.

4.3. Başvuru Şikâyeti

Çalışmaya katılan hastalar başvuru şikâyetlerine göre ayrıldığında 100 hastada üst ekstremité ağrısı 177 hastada alt ekstremité ağrısı ve 236 hastada omurga ağrısı saptandı.

Çizelge 4.5. Çalışmaya katılan hastaların başvuru şikâyetlerine göre durumları.

Üst ekstremité ağrısı	Omuz	47 (%10,4)	100
	Dirsek	17 (%3,8)	
	Elbilek	29 (%6,4)	
	El	38 (%8,4)	
Alt ekstremité ağrısı	Kalça	37 (%8,2)	177
	Diz	92 (%20,4)	
	Ayakbilek	26 (%5,8)	
	Ayak	53 (%11,8)	
Omurga ağrısı	Boyun	88 (%19,5)	236
	Sırt	60 (%13,3)	
	Bel	138 (%30,6)	

DN4(+) hasta sayısı üst ekstremité ağrısı olanlarda 29 (%30,9), alt ekstremité ağrısı olanlarda 35(%37,2), omurga ağrısı olanlarda 48 (%51,1) saptandı. S-LANSS(+) hasta sayısı üst ekstremité ağrısı olanlarda 29 (%34,1), alt ekstremité ağrısı olanlarda 31 (%36,5), omurga ağrısı olanlarda 43 (%50,6) saptandı.

DN4 skalası ve S-LANSS skalasına göre üst ekstremité ağrısı olanlarda anlamlı olarak nöropatik ağrı daha fazla saptandı ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Başvuru şikayetlerine göre nöropatik ağrı dağılımı.

Gruplar	DN4		S-LANSS	
	+	-	+	-
Üst ekstremité ağrısı olanlar	29(%30,9)	71(%19,9)	29(%34,1)	71(%19,4)
Alt ekstremité ağrısı olanlar	35(%37,2)	142(%39,8)	31(%36,5)	146(%39,9)
Omurga ağrısı olanlar	48(%51,1)	188(%52,7)	43(%50,6)	193(%52,7)

4.4. Ağrı Şiddeti

Çalışmaya katılan hastaların ağrı şiddetini belirlemek için tüm hastalara VAS uygulandı. Hastaların VAS ortalaması 3,8 saptandı. En düşük VAS skoru 0 en büyük VAS skoru ise 9 saptandı.

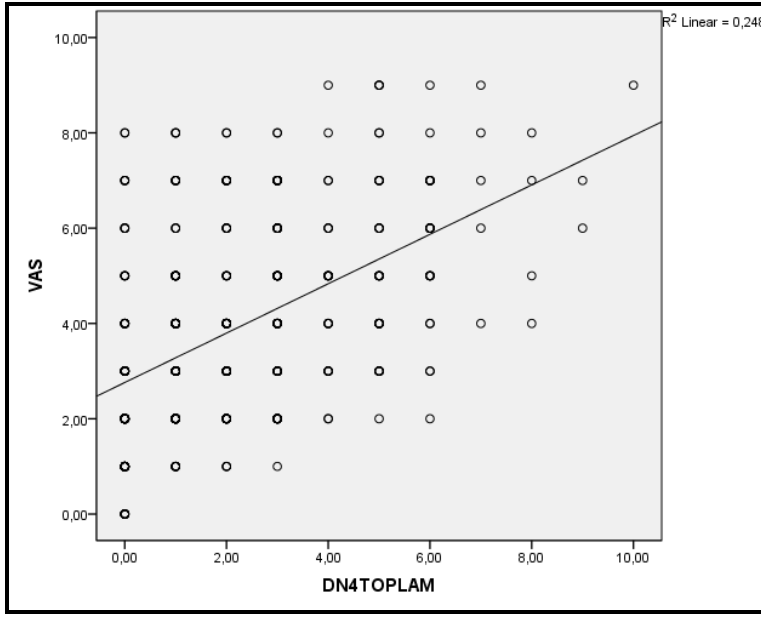
DN4(+) grupta VAS ortalaması 5,4, DN4 (-) grupta VAS ortalaması 3,4 saptandı. DN4(+) grupta VAS ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

S-LANSS (+) grupta VAS ortalaması 5,4, S-LANSS (-) grupta VAS ortalaması 3,5 saptandı. S-LANSS (+) grupta VAS ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.7. Çalışmaya katılan hastaların VAS skoru özellikleri.

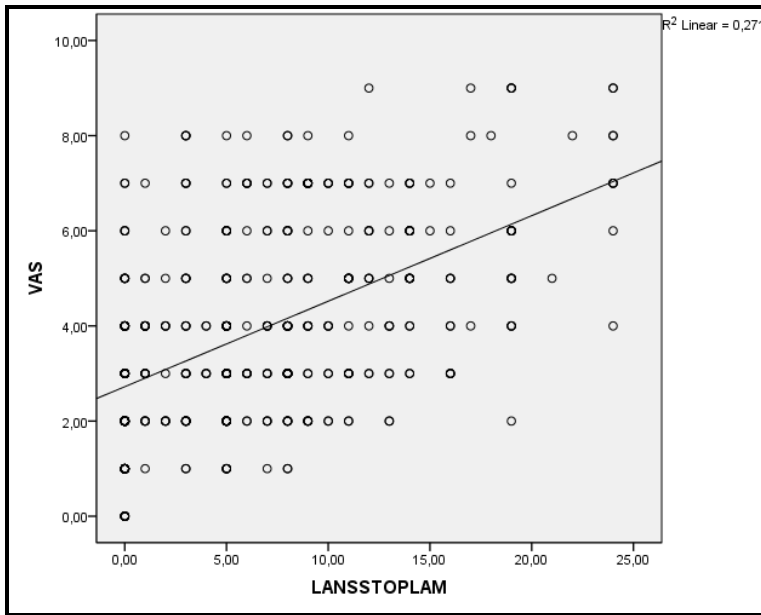
		Mean (std. deviation)	Min.-max. (median)	p değeri
DN4	NA +	5,4043±1,87983	2-9 (5,0)	<0,05
	NA -	3,4930±1,92794	0-8 (3,0)	
S-LANSS	NA +	5,4941±1,82980	2-9 (5,0)	<0,05
	NA -	3,5191±1,93975	0-8 (3,0)	
Toplam		3,8914±2,06	0-9 (4,0)	

DN4 skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastaların DN4 skalasından aldıkları toplam skor ile VAS skoru arasında korelasyon testi uygulandı. DN4(+) gruptaki hastaların toplam skoru arttıkça VAS skorunun da arttığı saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0,01$).



Şekil 4.17. DN4 toplam skoru ile VAS toplam skoru arasında korelasyon testi.

S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastaların S-LANSS skalasından aldıkları toplam skor ile VAS skoru arasında korelasyon testi uygulandı. S-LANSS (+) gruptaki hastaların toplam skoru arttıkça VAS skorunun da arttığı saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p > 0,01$).

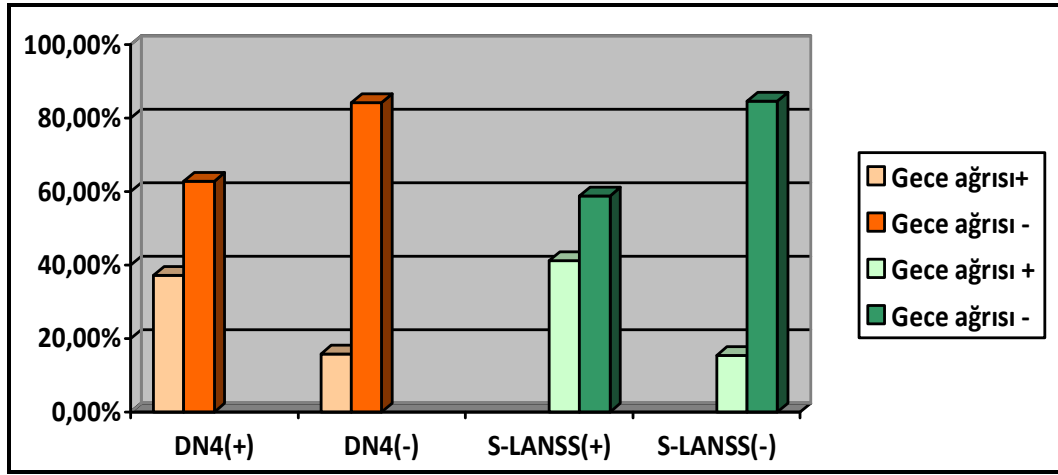


Şekil 4.18. S-LANSS toplam skoru ile VAS toplam skoru arasında korelasyon testi.

Hastaların ağrı şiddetini belirlemek için gece uykudan uyandıran şiddette ağrı hissedip hissetmedikleri sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 91’inde gece uykudan uyandıran şiddetli ağrı varken 360’ında yoktu.

DN4(+) grupta 35 (%37,2) hastada gece ağrısı varken, 59 (%62,8)’unda yoktu. DN4(-) grupta 56 (%15,7) hastada gece ağrısı varken 301 (%84,3)’inde yoktu. DN4(+) grupta gece ağrısı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

S-LANSS (+) grupta 35 (%41,2) hastada gece ağrısı varken 50 (%58,8)’sinde yoktu. S-LANSS (-) grupta 56(%15,3) hastada gece ağrısı varken 310 (%84,7)’unda yoktu. S-LANSS (+) grupta gece ağrısı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).



Şekil 4.19. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalarda gece uykudan uyandıran ağrı yüzdeleri.

5. TARTIŞMA

Somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanan nöropatik ağrı oldukça sık görülen bir durumdur. Ancak ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği nedeniyle prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda bölgemizde fizik tedavi polikliniğine kas iskelet sistemi ağrısı ile başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığı ve hastaların demografik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

Ağrının nöropatik ağrı olup olmadığının saptanmasında kullanılabilecek çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Nöropatik ağrı varlığını belirlemeyi amaçlayan skalalar kısa sürede ağrının nöropatik karakteri hakkında bilgi verdiklerinden tarama testleri olarak adlandırılmaktadırlar. Bu skalalar özellikle epidemiyolojik çalışmalarda nöropatik ağrı varlığını göstermek amaçlı kullanılabilmektedir. Hatta IASP (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü / International Association for the Study of Pain) Nöropatik ağrı çalışma grubu, nöropatik ağrı konusunda yapılan klinik çalışmalarda bu skalaların kullanılmasını önermiştir (49,73,79,80).

Biz de, çalışmamıza katılan tüm hastalara aynı doktor tarafından doldurulan DN4 ağrı skalası ve hasta tarafından doldurulan S-LANSS ağrı skalası uygulayarak nöropatik ağrısı olan hastaları saptamayı amaçladık. DN4 ağrı skalası uyguladığımız hastalarda 4 ve üzeri skor saptadıklarımızda, S-LANSS ağrı skalası uyguladıklarımızda ise 12 ve üzeri skor saptadığımız hastalarda nöropatik ağrı varlığını kabul ettik.

Torrance ve arkadaşları S-LANSS kullanarak yaptıkları çalışmada nöropatik ağrı sıklığını %8 saptamışlardır (50). Hecke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel popülasyonda nöropatik ağrı sıklığı %3-17 arasında bulunmuştur (46). Bouhassira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöropatik ağrıyı belirlemek için DN4 ağrı skalası kullanılmış ve nöropatik ağrı prevalansı %6.6-7.2 arasında saptanmıştır (7). Bouhassira ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada ise kesin bir nörolojik yada somatik lezyona bağlı ağrı şikayeti olan 160 hastada DN4 skalası kullanarak nöropatik ağrı bakmışlar. Hastaların %55,6'sında nöropatik ağrı saptamışlardır (83). Haanpaa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DN4 ve S-LANSS skalası kullanılarak nöropatik ağrı sıklığı %3.3-8.2 arasında bulunmuştur (42). Hall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöropatik ağrı sıklığı %10.7-25 arasında saptanmıştır (47). Lecomte ve arkadaşları acil

servise başvuran 533 hastada DN4 skalası kullanarak nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladıkları çalışmada %21.4 hastada nöropatik ağrı saptamışlardır (119). Dieleman ve arkadaşları Hollanda genel popülasyonunda nöropatik ağrı sıklığını belirlemek için yaptıkları çalışmaya 362,693 kişi dahil etmişler, çalışma sonucunda hastaların %0.8'inde nöropatik ağrı saptamışlardır (120). Bizde yaptığımız çalışmada DN4 skalası ve S-LANSS skalası kullandık. Bizim yaptığımız çalışmada DN4 skalasına göre tüm hastaların %20.8'inde nöropatik ağrı varlığı saptanırken S-LANSS skalasına göre ise %18.8 hastada nöropatik ağrı varlığı saptandı. DN4 skalası ve S-LANSS skalası arasında hasta belirleme açısından korelasyon testi yapıldı. İki test arasında hasta belirleme açısından istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (p değeri > 0.01). Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı Hall ve arkadaşlarının ve Lecomte ve arkadaşlarının sonucuna benzer saptanırken diğer çalışmalara göre daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebi olarak çalışmaya katılan hastaların polikliniğe ağrı nedeniyle başvuran hastalar arasından seçilmiş olması, çalışmaya katılan hastalarda kronik ağrı sıklığının da fazla olması, çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının fazla olması, hastanemizin bölge hastanesi olması nedeniyle periferik hastanelerde değerlendirilip tedavi edilemeyen hastaların polikliniğimize başvurmuş olması gösterilebilir.

Torrance ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöropatik ağrı saptanan hastaların yaş ortalaması 52,9 saptanmıştır (50). Bouhassira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 50 yaş üzeri hastalarda 50 yaş altındaki hastalara göre daha fazla nöropatik ağrı görüldüğü saptanmış, buna göre nöropatik ağrı sıklığının artan yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (7). Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 49,9 saptandı. Torrance ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmada da DN4 (+) ve S-LANSS (+) grupta yaş ortalaması 50.8 saptandı. Hem DN4 hem de S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bouhassira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöropatik ağrı sıklığı kadınlarda %8,0, erkeklerde %5,7 saptanmış ve kadınlarda daha sık olduğu belirlenmiştir (7). Torrance ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöropatik ağrı saptanan hastaların %63,9'u kadın, %36,1'i erkek saptanmış ve nöropatik ağrının kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamıza katılan hastaların 336'sı kadın, 115'i erkekti. Kadın hastalar arasındaki DN4 (+) hasta sayısı %21,1, erkek hastalar arasındaki

DN4 (+) hasta sayısı ise %20,0 saptandı. Kadın hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı %19,3, erkek hastalar arasındaki S-LANSS (+) hasta sayısı %17,4 saptandı. Hem DN4 skalası, hem de S-LANSS skalasına göre kadınlarda daha fazla nöropatik ağrı olduğu görüldü ancak nöropatik ağrı tanısı alan kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Torrance ve arkadaşlarının nöropatik ağrı saptamak amaçlı yaptıkları çalışmada nöropatik ağrı saptanan hastaların %16,7'si bekar, %62,5'u evli ve %20,8'inin dul olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan evli hastalarda daha fazla nöropatik ağrı görüldüğü saptanmıştır (50). Çalışmamıza katılan hastaların 374'ü evli 42'si bekar ve 35'i dul olarak saptandı. Evli hastaların %21,9'unda, bekar hastaların %9,5'unda, dul hastaların %22,9'unda DN4 skalasına göre nöropatik ağrı varlığı belirlendi. Evli hastaların %19,8'inde, bekar hastaların %7,1'inde, dul hastaların %22,9'unda S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Bizim çalışmamızda evli ve dul hastalarda daha yüksek oranda nöropatik ağrı saptandı ancak her iki skalaya göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Torrance ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nöropatik ağrı saptadıkları hastaların %45,4'ünün çalışan hastalar olduğunu bildirmiştir (50). Bizim çalışmamızda ise çalışan hastaların %21,1'inde, çalışmayan hastaların %20,6'sında DN4 skalasına göre nöropatik ağrı varlığı belirlendi. Çalışan hastaların %19,1'inde, çalışmayan hastaların %18,6'inde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı varlığı belirlendi. Her iki skalaya göre nöropatik ağrı tanısı alan çalışan ile çalışmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Dünyada yaklaşık 220 milyon insanı etkileyen diyabet Amerikan toplumunda 40 yaş altında %7,8 ve 40 yaş üstünde ise %12-14 oranında görülmektedir. Backonja ve arkadaşlarının 4400 hasta ile yaptıkları çalışmada diyabet tanısı sonrası hastaların 20-25 yıl içinde %45'ine yakınında nöropatik ağrı geliştiği, Raskin'e göre ise bu hastaların %10-20'sinde nöropatik ağrı görüldüğü saptanmıştır (121,122). Satman ve arkadaşlarının çalışmasında Türkiye'de erişkin nüfustaki diyabet prevalansının kadınlarda %8 erkeklerde %6,2 olduğu saptanmıştır (122). Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı saptanmıştır (122). Shaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise diyabetik nöropati prevalansı %10-20 arasında bildirilmiştir (122). Değirmenci ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada diabetik hastalarda nöropatik ağrı oranı %10-20 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre sinir disfonksiyonunun patogenezinde metabolik faktörlerin ve hipergliseminin etkili olduğu saptanmış fakat hangi basamakta etkili olduğu anlaşılamamıştır (123). Bizim çalışmamıza katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 74 (16.4)'ünde diyabet öyküsü vardı. Çalışmamıza katılan hastalardaki diyabet sıklığı Satman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan fazla saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlandı. Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastaların %32,4'ünde, diyabet öyküsü olmayan hastaların %18,6'sında DN4'e göre nöropatik ağrı saptandı. Özgeçmişinde diyabet öyküsü olan hastaların %27,0'sinde diyabet öyküsü olmayan hastaların ise %17,2'sinde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Literatüre benzer şekilde diyabet hastalığı olan hastalar içinde hem DN4 skalası, hem de S-LANSS skalası ile nöropatik ağrısı olan hastalar ile nöropatik ağrısı olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$).

Baron ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipotroidizmi nöropatik ağrı nedenleri arasında göstermiştir (125). En sık görülen endokrinal hastalıklarından biri olan hipotroidinin toplumdaki prevalansı %0.5-1 arasında değişmektedir. Hipotroidi hastalığı merkezi sinir sistemi, periferik sinirler ve kaslar ile ilgili çok çeşitli hastalığa neden olabilir. Penza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipotroidili hastaların hormon replasman tedavisi ile nöropatik ağrı şikayetinde gerileme olduğunu bildirmişlerdir (126). Duyff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hipotroidi hastalarında polinöropati prevalansı %10-70 arasında saptanmıştır (67). Bizim çalışmamıza katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 61 'inde hipotiroidi hastalığı vardı. Hipotiroidi hastalığı olan hastaların %24,6'sında, olmayan hastaların %20.3'ünde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı belirlendi. Hipotiroidi hastalığı olan hastaların %21,3'ünde, olmayan hastaların %18,5'inde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Çalışmamızda hipotroidi hastalığı olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı hipotroidi hastalığı olmayanlardan fazla saptanmıştır. Ancak hem DN4 skalası hem de S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde hipotiroidi hastalığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Nöropatik ağrı sendromları kanser tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri olmasına rağmen nöropatik kanser ağrısı inatçı değildir ve hastaların çoğunda tedaviye yanıt verir. Kanser hastalarının %48'inde erken dönemde %64-

75'inde ise geç dönemde ağrı şikayeti olmaktadır. Grond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 593 ağrısı olan kanserli hasta değerlendirilmiş, bunların 380'inde nosiseptif ağrı, 32'inde nöropatik ağrı ve 181 hastada ise mixt (nosiseptif ve nöropatik) karakterli ağrı saptanmıştır (127). Bennett ve arkadaşları 11,063 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %59.4'ünde nosiseptif ağrı %19'unda nöropatik ağrı ve %20.1'inde mixt tip ağrı saptamışlardır (128). Çalışmamızda 40 hastada daha önceden tanı koyulmuş herhangi bir kanser öyküsü mevcuttu. Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastaların %25,0'inde, kanser öyküsü olmayan hastaların %20,4'ünde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastaların %20,0'sinde, kanser öyküsü olmayan hastaların 18,7'sinde S-LANSS skalasına göre nöropatik saptandı. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak kanser nedeniyle tedavi gören hastalarda kanser olmayan hastalara göre nöropatik ağrı sıklığı daha fazla saptandı. Ancak hem DN4 hem de S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde kanser öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Depresyon ve anksiyete gibi ruh hali bozuklukları nöropatik ağrılı hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Genellikle depresyon nöropatik ağrının yaşam kalitesinde bozulma ve mesleki işlevsellikte bozulmayla ilişkilidir. Nöropatik ağrı tedavisinin son derece zor olmasının nedenlerinden biri ağrıya depresif ruh hali ve anksiyete gibi yandaş hastalıkların eşlik etmesidir (129,130). Bu nedenle psikososyal müdahaleler nöropatik ağrı tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır (131). Gormsen ve arkadaşları nöropatik ağrılı hastalarda depresyon ve anksiyetenin belirgin olarak daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (132). Çalışmamıza katılan tüm hasta grubu incelendiğinde 451 hastanın 71 'inde depresyon hastalığı saptandı. DN4 (+) hasta grupta %22,3 hastada depresyon varken, DN4(-) grupta ise %14,0 hastada depresyon vardı. S-LANSS (+) grupta %24.7 hastada depresyon varken S-LANSS (-) grupta %13,7 hastada depresyon vardı. Bizim çalışmamızda da nöropatik ağrısı olan hastalarda olmayan hastalara göre depresyon sıklığı daha fazla saptandı. Hem DN4 hem de S-LANSS (+) grupta depresyonun daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Bennett ve arkadaşlarının 200 hastayla yaptıkları çalışmada hastalara S-LANSS skalası uygulanmış ve 74 hastada nöropatik ağrı saptanmış. Nöropatik ağrı saptanan hastaların %25'inde Tuzak nöropati tespit edilmiş (133). Gürsoy ve arkadaşları 124 idiopatik karpal tünel sendromu olan hastayla yaptıkları çalışmada hastalara LANSS

skalası uygulamışlar ve hastaların %47,6'sında nöropatik ağrı saptamışlardır (134). Çalışmamıza katılan hastaların 39'unda tuzak nöropati vardı. Bizim çalışmamızda da Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuna benzer olarak tuzak nöropatisi olan hastaların %51,3'ünde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Tuzak nöropatisi olmayan hastaların ise %18,0'inde nöropatik ağrı saptandı. Tuzak nöropatisi olan hastaların %48,7'sinde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptanırken, tuzak nöropatisi olmayan hastaların %16,0'sında nöropatik ağrı vardı. Hem DN4 hemde S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar içinde tuzak nöropatinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).

Fibromiyalji sendromu etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış kronik bir sendromdur. Uzun yıllar hastalık kas kaynaklı bir rahatsızlık olarak görülmesine rağmen günümüzde santral sensitizasyon sendromları içinde ağrı regülasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Fibromiyalji sendromunda santral sinir sisteminde ağrı ve duysal iletinin işlenmesinde değişiklikler vardır. Klasik nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromunun mekanizmaları arasında birçok benzerlik mevcuttur. Ayrıca santral etkiye sahip değişik ilaçların hem nöropatik ağrı hem de fibromyaljide etkili olması aradaki bağlantı için kanıt olarak sunulmaktadır (135). Hatta fibromyaljinin bir nöropatik ağrı tipi olarak değerlendirilmesi yönünde yayınlarda bulunmaktadır (136,137). Koroschetz ve arkadaşlarının 3057 hastayla yaptığı çalışmada nöropatik ağrı ve fibromyaljinin etyolojileri ve diğer hastalıklarla bağlantıları arasında benzerlikler saptanmıştır (138). Özgeçmişinde fibromyalji olan hastaların %30,2'sinde, fibromyalji olmayan hastaların %19,9'unda DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Özgeçmişinde fibromyalji olan hastaların %32,6'ında, fibromyalji olmayan hastaların %17,4'ünde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Fibromyaljisi olan hastalarda hem DN4 hem de S-LANSS skalasına göre daha fazla nöropatik ağrı saptandı. Bu durum DN4 skalasına göre nöropatik ağrı tanısı alan hastalarda istatistiksel olarak fark oluşturmazken ($p>0,05$), S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sigara kullanımı sağlığı kötü yönde etkileyen ve çeşitli ağrı sendromlarına neden olabilen bir durumdur. Bunun yanında bazı ilaçların kullanımında doz ayarlaması gerektirerek ağrı tedavisini zorlaştıran bir durumdur. Literatürde sigara kullanımının nöropatik ağrıya yol açacağına dair yapılmış çalışma yoktur. Richards ve arkadaşları yaptığı çalışma sonucunda sigara kullanımının bırakılmasının sağlığı iyi yönde

etkileyerek nöropatik ağrıyı azaltılabileceğini belirtmişlerdir (139). Torrance ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöropatik ağrı saptanan hastaların %28,3'ünün sigara kullandığı, %27,5'inin sigarayı bıraktığı ve %44,2'si ise hiç sigara kullanmadığı saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda da sigara kullanan hastaların %24,3'ünde sigara kullanmayan hastaların ise %19,7'inde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Benzer olarak sigara kullanan hastaların %19,8'inde, sigara kullanmayan hastaların %18,5'inde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Bizim çalışmamızda da sigara kullanan hastalarda nöropatik ağrı daha yüksek saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Alkolün polinöropati yaptığı bilinmesine rağmen literatürde alkol ve nöropatik ağrı ilişkisi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında Dina ve arkadaşları ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada ağırlı alkolik nöropatide epsilon protein kinaz C'nin rolünü araştırmışlardır. Alkol kullanımının ağırlı periferik nöropatiye yol açabileceğine ve tedavi başarısızlığının sebebi olarak ta altta yatan mekanizmaların tam olarak bilinmemesine dikkat çekmişlerdir (140). Alkol kullanan hastaların %16,3'ünde, alkol kullanmayan hastaların ise %21,3'ünde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı varlığı saptandı. Alkol kullanan hastaların %14,0'ünde, alkol kullanmayan hastaların %19,4'ünde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı varlığı saptandı. Her iki skalaya göre nöropatik ağrı tanısı alan hastalarda alkol kullanımının istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı ($p>0.05$).

Düzenli egzersiz yapmanın genel sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Literatürde nöropatik ağrının egzersizle ilişkisine ait yayın bulunmamasına rağmen nöropatik ağrının egzersiz ile azaltılabileceğine dair deneysel çalışmalar mevcuttur. Kuphal ve arkadaşları kemirgenlerde yaptıkları çalışmada ve Chen ve arkadaşlarının syatik sinir yaralanması oluşturdukları ratlarda egzersizin nöropatik ağrıya azalmaya yardımcı olduğu saptanmıştır (141,142). Düzenli egzersiz yapan hastalarda %21.9 hastada, düzenli egzersiz yapmayan hastalarda ise %20.7 hastada DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. S-LANSS skalasına göre ise düzenli egzersiz yapan hastalarda %17,2 hasta, düzenli egzersiz yapmayan hastalarda %19.1 hastada nöropatik ağrı saptandı. DN4 ve S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan düzenli egzersiz yapan ve yapmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bel cerrahisi sırasında intraoperatif manipölasyonlar ve postoperatif instabiliteye bağlı kronik kök irritasyonu sonucu kök hasarı oluşabilmekte buna bağlı olarak nöropatik ağrı gelişebilmektedir. Sıssı ve arkadaşlarının kronik bel ağrılı 1134 hastada yaptıkları çalışmada 112 hastada daha önceden bel cerrahisi öyküsü olduğu saptanmış. Bu 112 hastanın 71 (%63,4)'inde LANSS skalası uygulanarak nöropatik ağrı varlığı saptanmış. Ancak bel cerrahisi öyküsü olan hastalarda nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış (143). Kaki ve arkadaşları ise 117 merkezde 1169 kronik bel ağrılı hastayla yaptıkları çalışmada 639 (%54,7) hastada LANSS skalası kullanarak nöropatik ağrı tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda nöropatik ağrı ile ilişkili faktörler arasında yaş, kadın cinsiyet, uzun boy, beyaz ırk, hipertansiyon ve diyabet, sigara ve geçirilmiş bel cerrahisi olduğu saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda bel cerrahisi öyküsü olan hastaların %40,9'unda, bel cerrahisi öyküsü olmayan hastaların %19,8'inde DN4 skalası ile nöropatik ağrı saptandı. Bel cerrahisi öyküsü olan hastaların %40,9'unda, bel cerrahisi öyküsü olmayan hastaların %17,7'sinde S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı saptandı. Daha önce geçirilmiş bel cerrahisi öyküsü hem DN4 hem de S-LANSS skalası ile nöropatik ağrı tanısı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,05$).

Bouhassira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöropatik ağrı saptamak için DN4 skalası kullanılmıştır. Hastalar ağrı lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, baş ağrısı olanlarda %8,9, boyun/omuz ağrısı olanlarda %42,9, üst ekstremité ağrısı olanlarda %46,9, toraks ağrısı olanlarda %8,6, karın ağrısı olanlarda %2,3, sırt ve bel ağrısı olanlarda %62,7 ve alt ekstremité ağrısı olanlarda %71,1 hastada nöropatik karakterli kronik ağrı saptanmıştır. Üst ekstremité ağrısı ve alt ekstremité ağrısı olanlarda nöropatik ağrı sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (7). Torrance ve arkadaşlarının kronik ağrılı hastalarda nöropatik ağrı sıklığını saptadıkları çalışmada ise 6000 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve %8 hastada S-LANSS skalası kullanılarak nöropatik ağrı varlığı tespit edilmiştir. Hastalar son 3 ay içindeki ağrı bölgesine göre değerlendirildiğinde hastaların %70,7'sinin bel ağrısı, %69,3'ünün boyun veya omuz ağrısı, %68,5'inin baş, yüz veya dental bölge ağrısı, %51,7'sinin karın ağrısı, %66,5'inin kollar ve ellerde ağrı, %31,3'ünün göğüs ağrısı, %45,4'ünün kalça ağrısı ve %86,4'ünün bacaklar veya ayaklarda ağrı şikayeti saptanmış. Kollar veya ellerde ve bacaklar veya ayaklarda ağrı şikayeti olan hastalarda nöropatik ağrı anlamlı olarak fazla

saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda üst ekstremité ağrısı olanların 29 (%30,9)'unda, alt ekstremité ağrısı olanların 35 (%37,2)'inde, omurga ağrısı olanların 48 (%51,1)'inde DN4 skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Üst ekstremité ağrısı olanların 29 (%34,1)'unda, alt ekstremité ağrısı olanların 31 (%36,5)'inde, omurga ağrısı olanların 43 (%50,6)'ünde S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrı saptandı. Bouhassira ve arkadaşlarının ve Torrance ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da DN4 skalası ve S-LANSS skalasına göre üst ekstremité ağrısı olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak nöropatik ağrı daha fazla saptandı ($p>0,05$).

Bouhassira ve arkadaşları kronik ağrısı olan 160 hastada DN4 skalasını kullanarak nöropatik ağrılı hastaları tespit etmişler. Nöropatik ağrısı olan hastalarda VAS ortalamasını $6,8\pm1,6$, non-nöropatik ağrılı hastalarda ise $6,7\pm1,5$ saptamışlardır. Her iki grupta VAS ortalaması benzer saptanmıştır (118). Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DN4 ve LANSS skalası ile nöropatik ağrı belirlenen hastalarda VAS ortalaması $5,9\pm1,7$ ve nöropatik ağrısı olmayan hastalarda ise VAS ortalaması $5,0\pm 1,9$ saptanmıştır. Buna göre nöropatik ağrısı olan hastaların VAS'a göre ağrı şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır (145). Amris ve arkadaşları ise fibromyalji hastalığı olan hastalarda Pain-DETECT skalasını kullanarak nöropatik ağrısı olan hastaları saptamışlar ve nöropatik ağrısı olan hastalarda VAS ortalamasının $8,4\pm1,1$ olarak saptamışlardır. Hastaların Pain-DETECT skalasından aldıkları skor ile VAS skoru arasında korelasyon testi uygulanmış ve hastalarda nöropatik ağrı şiddeti ile VAS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (146). Bizim çalışmamıza katılan hastaların ağrı şiddetini belirlemek içinde tüm hastalara VAS skoru uygulandı. Hastaların VAS ortalaması 3,8 saptandı. DN4(+) grupta VAS ortalaması 5,4, DN4 (-) grupta VAS ortalaması 3,4 saptandı. S-LANSS (+) grupta VAS ortalaması 5,4, S-LANSS (-) grupta VAS ortalaması 3,5 saptandı. Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak hem DN4, hem de S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrısı olmayan hastalara göre VAS ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

DN4(+) ve S-LANSS (+) gruptaki hastaların ağrı skalalarından aldıkları toplam skor ile VAS skoru arasında korelasyon testi uygulandı. DN4(+) gruptaki hastaların toplam skoru arttıkça VAS skorunun da arttığı saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0,01$).

Ayrıca çalışmamızda hastaların ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için hastaların gece uykudan uyandıran ağrılarının olup olmadığı sorgulandı. Literatürde nöropatik ağrının gece ağrısı yaptığına dair çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda ise DN4(+) grupta %37.2 hastada gece ağrısı varken %62,8'inde yoktu. DN4(-) grupta %15,7 hastada gece ağrısı varken %84,3'ünde yoktu. S-LANSS (+) grupta %41.2 hastada gece ağrısı varken %58,8'inde yoktu. S-LANSS (-) grupta %15,3 hastada gece ağrısı varken %84,7'sinde yoktu. DN4(+) ve S-LANSS (+) grupta gece ağrısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Bu durum nöropatik ağrısı olan hastaların VAS değerlerinin de daha yüksek saptanması ile uyumlu bulundu.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine kas iskelet sistemi ağrısı ile başvuran hastalarda DN4 ve S-LANSS skalası kullanılarak nöropatik ağrı sıklığını araştırmak için planlandı. DN4 skalası ve S-LANSS skalası arasında hasta belirleme açısından korelasyon testi yapıldı. İki test arasında nöropatik ağrılı hastaları saptama açısından fark olmadığı saptandı.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde nöropatik ağrı sıklığının yaşla birlikte arttığı, kadınlarda, evli veya dul kişilerde ve çalışan hastalarda daha fazla olduğu saptandı. Ancak nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet ve meslek özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastalar özgeçmişleri açısından incelendiğinde hipotroidi hastalığı olan hastalar, kanser hastalığı olan hastalar, alkol ve sigara kullanan hastalar, fibromyaljisi olan hastalar, diyabeti olan hastalar, daha önce bel cerrahisi geçiren hastalar ve tuzak nöropatisi olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı daha fazla saptandı. Diyabeti olan hastalar, daha önce bel cerrahisi geçiren hastalar ve tuzak nöropatisi olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı. Fibromyaljisi olan hastalarda ise DN4 skalasına göre nöropatik ağrı tanısı alan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı değilken, S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı.

Çalışmaya katılan hastalar başvuru şikâyetine göre değerlendirildiğinde üst ekstremité ağrısı olan hastalarda alt ekstremité ağrısı ve omurga ağrısı olan hastalara göre nöropatik ağrı sıklığı daha fazla saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya katılan hastalarda ağrı şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla VAS skoru kullanıldı. Nöropatik ağrısı olan hastalarda olmayanlara göre VAS skoru daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca DN4 ve S-LANSS skalaları ile VAS skoru arasında korelasyon testi yapıldı. Nöropatik ağrı saptanan hastaların DN4 ve S-LANSS'a göre toplam skoru arttıkça VAS skorunun da arttığı saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Fiziatrist olarak kas iskelet sistemi kaynaklı ağrılar günlük pratik yaşantımızda en sık karşı karşıya olduğumuz sorunlardır ve ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda

nosiseptif ağrı ile nöropatik ağrı ayrımı yapılmalıdır. Nöropatik ağrı sık görülen bir durumdur. Ancak ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ve prevalansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Gerçek prevalans epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Hastalarda nöropatik ağrıyı tanımda nöropatik ağrı skalaları kullanılabilir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada nöropatik ağrı sıklığı saptanması amaçlandı. Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı literatüre göre daha fazla saptandı. Bu durum çalışmaya katılan hastalarda kronik ağrı sıklığının da fazla olması ve çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının fazla olmasına bağlandı. Bununla birlikte gerek tek merkezli bir çalışma olması, gerekse hasta sayımızın azlığı bizim çalışmamızı sınırlamaktadır. Daha kesin ve doğru bilgiler için geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Fizik Tedavi Polikliniğine Kas İskelet Sistemi Ağrısı İle Başvuran Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı

Ağrı tüm toplumlarda önemli derecede iş gücü kaybına ve özürlülüğe sebep olmaktadır. Günlük pratikte kas iskelet sistemi hastalıklarından kaynaklanan ağrı şikâyeti olan hastalarla sıkça karşılaşmaktayız. Ağrı, oluşum mekanizmalarına göre nosiseptif, nöropatik veya mixt tipte olabilmektedir. Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ve prevalansı veri yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda kas iskelet sisteminden kaynaklanan ağrı şikayeti ile polikliniğe başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığının saptanması amaçlandı.

Çalışmaya kas iskelet sisteminden kaynaklanan ağrısı olan 451 hasta alındı. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındı, genel fizik muayeneleri, kas iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayenesi ve ağrı sorgulaması yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek (çalışıp çalışmadığı) gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların özgeçmiş bilgileri sorgulandı. Nöropatik ağrı varlığını belirlemek için tüm hastalara S-LANSS skalası ve DN4 skalası uygulandı.

Çalışmamızda nöropatik ağrı DN4 skalasına göre %20.8, S-LANSS skalasına göre %18,8 oranında saptandı. Nöropatik ağrı sıklığının yaşla birlikte arttığı, kadınlarda, evli veya dul kişilerde ve çalışan hastalarda daha fazla olduğu saptandı. Ancak nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet ve meslek özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların özgeçmiş sorgulaması sonucunda diyabeti olan hastalar, daha önce bel cerrahisi geçiren hastalar ve tuzak nöropatisi olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı. Fibromyaljinin ise S-LANSS skalasına göre nöropatik ağrısı olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı farka neden olduğu saptandı.

Sonuç olarak kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda nosiseptif ağrının dışında nöropatik ağrının da önemli bir yeri vardır. Ağrı şikayeti olan hastalarda nöropatik ağrı skalaları nöropatik ağrı karakterini belirlemede yardımcı olabilir. Hastalara bu skalaların uygulanmasının yanında, ayrıntılı fizik muayene, kas iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene yapılması ve hastalarda nöropatik ağrıya sebep olabilecek olası sistemik hastalıkların sorgulanması gerekliliği önemlidir.

Anahtar kelimeler: Nöropatik Ağrı, Prevalans, Epidemiyoloji.

8. ABSTRACT

The Neuropathic Pain Prevalence in Patients Applied to the Physical Therapy Clinic with Musculoskeletal Pain

Pain may cause significant loss of labor and disabilities in all societies. In daily practice, we frequently encounter patients with complaints of pain caused by musculoskeletal disorders. According to mechanism of formation, the pain may be considered under nociceptive, neuropathic and mixed type. The neuropathic pain incidence prevalence ratio in our country can not be known exactly due to lack of data.

In our study, we have aimed to determine the prevalence of neuropathic pain in patients applied to the clinic with musculoskeletal pain complaints.

451 patients with musculoskeletal pain were included to the study. The detailed anamnesis were taken for each patient, general physical examination, musculoskeletal system examination, neurological examination were conducted and medical pain history of all patients were taken. The demographic features of the all patients were recorded, such as their age, gender, occupational status (whether they are currently working or not). Background information of the patients were examined. In order to determine the neuropathic pain presence, all patients were underwent S-LANSS scale and DN4 scales.

In our study, the neuropathic pain was detected as 20.8% in terms of DN4 scale, and it was detected as 18.8% for S-LANSS scale. It was determined that the neuropathic pain prevalence increases as the age goes older, it is also determined to be seen much common on women, However, there weren't any statistically significant difference found among the patients with neuropathic pain or the patients without neuropathic pain in terms of age, gender and occupational status. As a result of the medical histories taken from the patients, we have determined that the neuropathic pain prevalence is found to be statistically significant for the patients having lumbar surgery and entrapment neuropathy history in the past. And fibromyalgia is found to cause a significant statistical difference for the patients who has neuropathic pain in accordance with S-LANSS scale.

Consequently, for the patients with the musculoskeletal pain, the neuropathic pain takes also a prominent place besides nociceptive pain they suffer. For the patients

suffering from the pain, the neuropathic pain scales may be helpful in determining the character of neuropathic pain. Besides the implementation of this scale for patients, it is also important to run detailed physical examination, musculoskeletal systemic examination and neurological examination, plus it is also quite necessary to question possible systemic diseases that may cause neuropathic pain in patients.

Key words: Neuropathic Pain, Prevalence, Epidemiology.

9. KAYNAKLAR

1. Demir H. FTR’de ağrı ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Derg 2011; 3(özel sayı): 1.
2. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Editör Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı 2003; 33-42.
3. Ergin S. Ağrı ve fizyatrik yaklaşım. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2011; 3: 15-8.
4. Baykal T, Şenel K. Nöropatik Ağrı ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2011; 3: 55-62.
5. Tan E. Nöropatik ağrı tanımı. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı. İstanbul 2013; 11-27.
6. Davis MP. What is new in neuropathic pain? Support Care Cancer 2007; 15: 363-72.
7. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008; 136: 380-7.
8. Çankaya B. Nöropatik ağrı modeli oluşturulan ratlarda Tramadol-parasetamol kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 2012.
9. Raj PP. Ağrı: Ağrı Taksonomisi. Erdine S (ed). Alemdar Ofset Nobel Tıp, İstanbul 2000; 12-9.
10. Stannard C. Ağrının anatomisi ve fizyolojisi. Ağrı. İstanbul Tıp Kitabevi 2007; 1. Baskı: 4.
11. Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: A review of the literature. Pain 1998; 77: 231-9.
12. Erdine S. Tarihçe: Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 3-18.
13. Tan E. Nöropatik ağrının tarihi: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 1-4.
14. Aydın O. Ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3(2): 37-48.
15. Oğuz H. Kronik Ağrı Tedavisi Editör Oğuz H. Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp 1. Baskı 1995; 685-96.

16. Perl E. Pain mechanisms: A commentary on concepts and issues. *Progress in Neurobiology* 2011; 94: 20–38.
17. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 39-48.
18. Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanism. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5): 359-71.
19. Önal SA. Nöropatik Ağrı: Önal SA (editör). Algoloji. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 83-7.
20. Vadivelu N. Pain pathways and acute pain processing. *Acute Pain Management*. Cambridge University Press 2009; 3-11.
21. İnalkaç S. Ratlarda intratekal melatonin uygulanmasının antinosiseptif etkisinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD* 2003.
22. Hayes AG. Multiple mechanisms have been tested in pain-how can we improve the chances of success?. *Current Opinion in Pharmacology* 2014; 14: 11–7.
23. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1-12.
24. Stanos SP. Kronik ağrı tedavisi. Editör Randall L. Braddom 2010; 951-88.
25. Johnson M. Physiology of chronic pain. In: Banks C: *Chronic pain management*. Whurr Publishers 2005; 36-73.
26. Aydın I. Ağrının fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp ve Rehab Der* 2005; 51(Özel ek B): 8-13.
27. Serpell M. Anatomy Physiology and pharmacology of Pain. *Pain* 2005; 7-10.
28. Melzack R. Wall PD. Pain mechanisms: A new theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Pain Forum* 1996; 5(1): 3-11.
29. Rosenow MJ. Physiology and Pathophysiology of Chronic Pain. *Neuromodulation* 1. Baskı 2009; 287-98.
30. Augustine PD. Central pain pathways: the spinothalamic tract. *Neuroscience* 2. Baskı 2001.
31. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1-12.
32. Neugebauer V, Galhardo V. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev* 2009; 60(1): 226-42.
33. Patel N. Physiology of pain. *Guide the Pain Management in Low-Resource Settings* 2010; 13-7.
34. Fein A. Nociceptors and the perception of pain. 2012; 33-46.

35. Çeliker R. Kronik Ağrı Sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B):14-8.
36. Fürst S. Transmitter involved in antinociception in the spinal cord. Brain Res Bulletin 1999; 48: 129-34.
37. Erdine S: Ağrının Tanımı. Editör Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı 2003; 1-6.
38. Lang E, Tan G. Analyzing acute procedural pain in clinical trials. PAIN 2014; 155: 1365–73.
39. Kapur M, Lala P. Pharmacogenetics of chronic pain management. Clinical Biochemistry 2014; 47: 1169–87.
40. Souza MF, Kraychete DC. The analgesic effect of intravenous lidocaine in the Treatment of chronic pain: a literature review r Rev Brasreumatol 2014; 54(5): 386–92.
41. Dworkin R. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence- based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51.
42. Haanpaa M, Attal N. Neupsig guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011; 2011; 14-27.
43. Baron R. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010; 9: 807-19.
44. Bölükbaşı O. Nöropatik ağrının tarihi. Sendrom. Özel Ek Sayı 3 2008; 4-9.
45. Tan E. Nöropatik ağrı tanımı. Clinic Medicine. Nöropatik Ağrı Özel Sayı 2011; 1-3.
46. Hecke O. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain 2014; 155: 654-62.
47. Hall GC. Epidemiology and treatment of neuropathic pain. The UK Primary Care Perspective Pain 2006; 122: 156-62.
48. Bebek N, Ertas M. Nöropatik ağrı. Ağrı 2007; 19(3): 5-10.
49. Altan BY, Işın UC. Nöropatik ağrı tanı yöntemleri. Clinic Medicine Nöropatik Ağrı Özel Sayı 2011; 14-8.
50. Torrance N. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. The J Pain 2006; 7: 281-9.
51. Şengün IS. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Clinic Medicine Nöropatik Ağrı Özel Sayı 2011; 11-3.
52. Nickel FT. Mechanisms of neuropathic pain. European Neuropsychopharmacology 2012; 22: 81-91.

53. Jensen TS. The clinical picture of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 2001; 429: 1-11.
54. Woolf CJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
55. Şengün IS. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 25-46.
56. Coutaux A. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 359-71.
57. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014; 13: 924-35.
58. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *The Journal of Pain* 2006; 7: 3-12.
59. Han HC. Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* 2000; 84: 253-61.
60. Amir R. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *The Journal of Pain* 2006; 5: 1-29.
61. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52(1): 77-92.
62. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences* 2004; 74: 2605-10.
63. Nee RJ. Management of peripheral neuropathic pain: integrating neurobiology, Neurodynamics, and clinical evidence. *Physical Therapy in Sport* 2006; 7: 36-49.
64. Jensen ST, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.
65. Jaggi AS. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced Neuropathic pain. *Brain Research* 2011; 1381: 187-201.
66. Tesfaye B, Boulton AJM. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2556-65.
67. Koytak PK, Tanrıdağ T. Nöropatik ağrı nedenleri: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 69-85.
68. Scadding JW. Clinical examination. *Handbook of Clinical Neurology* 2006; 81: 385-95.
69. Aksoy C. Nöropatik ağrıda semptomlar ve sınıflandırma. *FTR Bil Derg* 2006; 9(1): 25-7.

70. Karlı N. Nöropatik ağrı semptomları: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 87-90.
71. Jensen ST. Classification of neuropathic pain syndromes based on symptoms and signs. Handbook of Clinical Neurology 2006; 81: 517-26.
72. Ertaş M. Nöropatik ağrı: semptomlar ve ölçek. Sendrom. Özel Ek Sayı 2008; 3: 10-11.
73. On AY. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Derg 2011; 3: 6-14.
74. Green L. Assessment of acute and chronic pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2013; 14: 488-90.
75. John AD. Assessment of acute and chronic pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2005; 6: 14-5.
76. Hjerstad MJ. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. Journal of Pain and Symptom Management 2011; 41: 1073-93.
77. Ay S, Evcik D. Nöropatik ağrı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 2007; 2(24): 74-7.
78. Smart KM. Clinical indicators of 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central' mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. Manual Therapy 2010; 15: 80-7.
79. Szczudlik A. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one. Neurologia Neurochirurgia Polska 2014; 48: 262-71.
80. Yücel A. nöropatik ağrı tanısında kullanılan skalalar. Clinic Medicine Nöropatik Ağrı Özel Sayı 2011; 19-22.
81. Selçuki D. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 99-108.
82. Yücel A. Results of Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in turkey: a validation study. The Journal of Pain 2004; 5: 427-32.
83. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92: 147-57.
84. Bennett M. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007; 127: 199-203.
85. Calmels P. Neuropathic pain in spinal cord injury: identification, classification, evaluation. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2009; 52: 83-102.

86. Çelik I. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. The Journal of Pain 2010; 11: 1129-35.
87. Lagauche D. The chronic neuropathic pain of spinal cord injury: which efficiency of neuropathics stimulations?. Annals of Physical and Rehabilitation 2009; 52: 180-7.
88. Santos JG. Translation to portuguese and validation of the douleur neuropathique 4 questionnaire. The Journal of Pain 2010; 11: 484-90.
89. Araç N. Nöropatik ağrıda güncel tedavi ve tedavi algoritmaları. Clinic Medicine Nöropatik Ağrı Özel Sayı 2011; 53-9.
90. Ertaş M. Nöropatik ağrı tedavisine genel bakış: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 273-87.
91. Güç O. Nöropatik ağrıda akılcı ilaç kullanımı. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 269-71.
92. Finnerup NB. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289–305.
93. Sindrup SH, Jensen ST. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.
94. Chong SM. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. Journal of Pain and Symptom Management 2003; 25: 4-11.
95. Ju Z. Molecular mechanisms underlying the effects of acupuncture on neuropathic pain. Neural Regen Res 2013; 8(25): 2350-9.
96. Ateş Y. Nöropatik ağrıda girişimsel teknikler. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 345-57.
97. Kanpolat Y, Özdemir M. Ağrı ve cerrahi tedavisi: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 359-73.
98. Tucer B. Ağrı ve girişimsel tedaviler: Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Derg 2011; 3(özel sayı): 63-73.
99. Borman P. Nöropatik ağrı tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri. FTR Bil Derg 2009; 12: 151-6.
100. Namaka M. A treatment algorithm for neuropathic pain. Clinical Therapeutics 2004; 951-79.
101. Dalgıç H. Trisiklik antidepresanların analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları. Erciyes Tıp Dergisi 2003; 25(2): 98-103.

102. Melek İ. Nöropatik ağrıda antidepresan tedavi. Sendrom 2008; Özel Ek Sayı 3: 67-71.
103. McQuay HJ. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68: 217-27.
104. Solak Ö, Kavuncu V. Kronik nöropatik ağrı tedavisinde güncel yaklaşımlar. Romatizma 2008; 23: 135-42.
105. Bomholt SF. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. Neuropharmacology 2005; 48: 252-63.
106. Melek İ. Nöropatik ağrıda antidepresan tedavi. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 289-90.
107. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2002; 99: 557-66.
108. Backonja M. Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. Clinical Therapeutics 2003; 25(1): 81-104.
109. Araç N. Nöropatik ağrı tedavisinde antiepileptik ilaçların yeri. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 311-8.
110. Vranken JH. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain 2008; 136: 150-7.
111. Kim SJ. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. Pain 2011; 152: 1018-23.
112. Freynhagen R. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254-63.
113. Tan E. Nöropatik ağrı tedavisinde antiapileptikler. Sendrom 2008; Özel Ek Sayı 3: 63-6.
114. Dworkin RH. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51.
115. Uyar M. Nöropatik ağrıda non-opioid ve opioid ajan kullanımı. Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 329-44.
116. Finnerup BN. Neuropathic pain following spinal cord injury pain: mechanisms and treatment. Scandinavian Journal of Pain 2009; 1(1): 3-11.
117. Uyar M. Nöropatik ağrıda non-opioid ve opioid ajan kullanımı. Ağrı 2008; 20(4): 6-10.

118. Bouhassira D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29–36.
119. Lecomte F. Prevalence of neuropathic pain in emergency patients: an observational study. *American Journal of Emergency Medicine* 2011; 29: 43-9.
120. Dieleman JP. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008; 137: 681–8.
121. Backonja M. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-6.
122. Raskin J. A Double-Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine with Placebo in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Medicine* 2005; 6: 346–56.
123. Tan E. Diyabetik nöropatik ağrı. *Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 1. Baskı. İstanbul 2013; 22-5.
124. Değirmenci Y. Diyabetik nöropatili hastaların nöropatik ağrı ve depresyon tedavisinde antidepresan ve antiepileptik kullanımı: bir karşılaştırma çalışması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 18(3): 149-54.
125. Baron R. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.
126. Penza P. Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy. *Neurol Sci* 2009; 30: 149–51.
127. Grond S. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15–20.
128. Bennett MI. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *PAIN* 2012; 153: 359–65.
129. Yalçın İ. Emotional consequences of neuropathic pain: Insight from preclinical Studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014;47:154–64.
130. Nicholson B. Comorbidities in Chronic Neuropathic Pain. *American Academy of Pain Medicine* 2004; 1526-2375/ S9–S27.
131. Görgülü Y. Nöropatik ağrıda psikiyatrik sorunlar ve tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012; 5(1): 80-5.
132. Gormsen. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2010; 14(2): 127. Görgülü Y. Nöropatik ağrıda psikiyatrik sorunlar ve tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri* 2012; 5(1): 80-85.

133. Bennett M. The S-LANSS Score for Identifying Pain of Predominantly Neuropathic Origin: Validation for Use in Clinical and Postal Research. *The Journal of Pain* 2005; 6(3): 149-58.
134. Gürsoy AE. Relationship between electrodiagnostic severity and neuropathic pain assessed by the LANSS pain scale in carpal tunnel syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 65–71.
135. Kılıç E. Fibromiyalji ve Nöropatik Ağrı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012; 5(1): 11-7.
136. Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *The Journal of Rheumatology* 2005; 32(75): 38-40.
137. Crofford JL. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *The Journal of Rheumatology* 2005; 75: 41-5.
138. Koroschetz J. Fibromyalgia and neuropathic pain - differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurology* 2011; 11(55): 1-8.
139. Richards JS. Effects of smoking on neuropathic pain in two people with spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 2005; 28(4): 330-2.
140. Dina OA. Key Role for the Epsilon Isoform of Protein Kinase C in Painful Alcoholic Neuropathy in the Rat. *The J of Neurosci* 2000; 20(22): 8614–9.
141. Kuphal KH. Extended Swimming Exercise Reduces Inflammatory and Peripheral Neuropathic Pain in Rodents. *The J of Pain* 2007; 8(12): 989-97.
142. Chen Y. Exercise Training Attenuates Neuropathic Pain and Cytokine Expression After Chronic Constriction Injury of Rat Sciatic Nerve. *International Anesthesia Research Society* 2012; 114(6): 1330-7.
143. Sıssı WE. Prevalence of Neuropathic Pain among Patients with Chronic Low-back Pain in the Arabian Gulf Region Assessed Using the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. *The Journal of International Medical Research* 2010; 38: 2135-45.
144. Kaki AM. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30(5): 422-8.
145. Çevik IU. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *The Journal of Pain* 2010; 11(11): 1129-35.
146. Amris K. Self-reported somatosensory symptoms of neuropathic pain in fibromyalgia and chronic widespread pain correlate with tender point count and pressure-pain thresholds. *Pain* 2010; 151: 664–9.