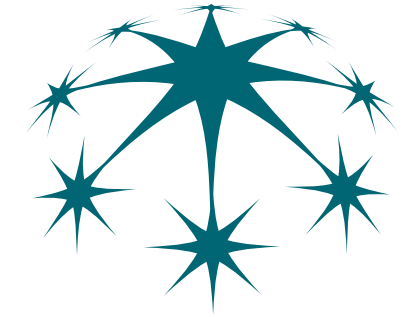


# NÖROPATİK AĞRI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU



Nöropatik Ağrı  
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU



**snaps**  
NÖROPATİK AĞRI PLATFORMU

## Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu

Nöropatik Ağrı Platformu

**Editör:** Prof. Dr. Ersin Tan

1. Baskı, İstanbul 2009

ISBN: .....

**Yayımlayan:** Cortex İletişim Hizmetleri

**Tasarım:** Serhat Saçıldı

**Grafik uygulama:** Berk Demirkurt

**Baskı:** .... Matbaası

### Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş.

Manolyalı Sokak No: 22, 34330 Levent, İstanbul

Telefon: (0 212) 325 32 32, Faks: (0212) 324 55 56

iletisim@cortexiletisim.com

## İÇİNDEKİLER

Önsöz	7
Nöropatik Ağrı Platformu Üyeleri	9
Nöropatik Ağrı Tanımı	12
Diyabetik Nöropatik Ağrı	22
Fibromiyalji Sendromu	26
İnme Sonrası Görülen Nöropatik Ağrı	32
Nöropatik Kanser Ağrısı	36
Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu	40
Post-herpetik Nevralji	46
Radiküler Ağrı	50
Spinal Kord Hasarlı Hastada Nöropatik Ağrı	54
Trigeminal Nevralji	58
Tuzak Nöropatileri	62
Algoritmalar	66
Nöropatik Ağrı Tedavisinde İrrasyonel İlaç Kullanımı Üzerine Bir Çalışma	74

Son yıllarda nöropatik ağrının oluşumundaki mekanizmaların aydınlatılması nöropatik ağrı kavramının anlaşılmasına neden olmuştur. Tıp tarihinin incelenmesinde M.Ö. 1250 yıllarında Hitit tabletlerinde ilk kez tarif edilen nöropatik ağrı, günümüzde toplumun %2-3'ünü etkilemektedir. 1994 yılında IASP (International Association for the Study of Pain-Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği) tarafından: "Sinir sistemindeki bir lezyon ya da disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanan ama bugün için "somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı" şeklinde kabul edilen nöropatik ağrı, hasta üzerinde son derece rahatsızlık verici etkileri olabilen, zamanında ve doğru tedavi edilmediğinde kronikleşme olasılığını da taşıyan bir durumdur.

Nöropatik ağrı, diğer ağrı türleri olan visseral ve nosiseptif ağrıdan tamamen farklı olması ve ayırıcı tanısının hekimler tarafından kolaylıkla yapılamaması gibi nedenlerden ötürü önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hekimler ve hastalar tarafından bilinirliğinin düşük olması tanıyı zorlaştırmakta, sağlık sistemini aksatmakta ve hizmetlerin gereksiz kullanımına yol açmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, nöropatik ağrılı hastanın sağlık sistemine yükü kontrol grubunun üç katıdır. Diğer ağrı türlerinde etkili olan nonsteroidal antiinflamatuarlar, analjezikler, kas gevşeticiler nöropatik ağrıya etkin olmamasına ve hatta bazı uluslararası tedavi rehberlerinde bu grup ajanların diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde kesinlikle kullanılmaması gerektiği bildirilmesine rağmen, ülkemizde nöropatik ağrı tedavisinde kullanımları maalesef çok yaygındır. Sonuç olarak hastalar, gerek tanı konulmasındaki sıkıntılar nedeniyle gerekse etkin olmayan tedaviye maruz kalmalarından dolayı sağlıklarına kavuşamadıkları gibi bu durum toplum üzerine önemli bir mali yük getirmektedir.

Bu gerçeklerden yola çıkarak, nöropatik ağrının tanımını, semptomlarını, Türkiye için önemini, toplumumuzdaki sıklığını ortaya koyacak ve kanıta dayalı güncel veriler ışığında tanı ve tedavisi için izlenebilecek, klinik pratiğe ve ülkemiz koşullarına uygun bir kılavuz hazırlamayı amaçlayan "Nöropatik Ağrı Platformu"nu oluşturduk.

*Nöropatik Ağrı Platformu*, nöropatik ağrı hastalığına ilişkin yukarıda sözü geçen sorunlara çözüm getirmeyi amaçlayan nöroloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, endokrinoloji, nöroşirurji, iç hastalıkları, romatoloji, algoloji, onkoloji, farmakoloji bilimlerinde görev yapmakta olan, bu alanda deneyimli ve ülkemizin çeşitli üniversitelerinde çalışmalarını yürüten akademisyenlerden oluşan gönüllü, bağımsız bir sivil toplum kuruluşudur.

Uzun süren bilimsel tarama ve kişisel deneyimlerin paylaşıldığı bir sürecin sonunda *Nöropatik Ağrı Platformu* ülkemiz için faydalı olacağına inandığı "Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nu hazırlamıştır. Bilimsel alana ve daha önemlisi toplumumuzun sağlığına katkıda bulunması dileklerimizle.

### **Nöropatik Ağrı Platformu**

## Nöropatik Ağrı platformu üyeleri

### **Prof. Dr. Göksun Ayvaz**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu üyesi, aynı zamanda derneğin Diabetes Mellitus ve Hipofiz Çalışma Grupları üyesidir.

### **Prof. Dr. Tomris Erbaş**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Çalışma Grubu Başkanı ve Metabolik Sendrom Çalışma Grubu üyesidir.

### **Prof. Dr. Süreyya Ergin**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu Başkanlığını yürütmektedir.

### **Prof. Dr. Mustafa Ertaş**

Anadolu Sağlık Merkezi Nöroloji Bölüm Başkanıdır. Türk Nöroloji Derneği Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu üyesidir. Türkiye Nörolojik Bilimler Vakfı Başkan Yardımcısıdır.

### **Prof. Dr. M. Oğuz Güç**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu üyesidir.

### **Prof. Dr. Simin Hepgüler**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği İşe Bağlı Kas İskelet Sistemi Hastalıkları ve Ağrılı Omuz Çalışma Grubu üyesi ve Omurganın Ağrılı Sendromları Çalışma Grubu Başkanıdır.

**Prof. Dr. Sedat Kiraz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Yönetim Kurulu üyesidir. Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği Bilimsel Kurul üyesidir.

**Prof. Dr. Zeynep Oşar**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Obezite Çalışma Grubu üyesidir.

**Doç. Dr. Şerefur Öztürk**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Klinik Şef Yardımcısı olarak görev yapmaktadır. Türk Nöroloji Derneği Genel Sekreteridir.

**Prof. Dr. Süleyman Özyalçın**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Algoloji Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk Algoloji Derneği Yönetim Kurulu üyesidir. Rejyonel Anestezi Derneği ve Palyatif Bakım Derneği Başkanıdır.

**Prof. Dr. Selçuk Palaoglu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk Nöroşirurji Derneği Araştırma ve Çalışma Grubu ile aynı derneğin Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu üyesidir.

**Prof. Dr. Ayşen Akıncı Tan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Yönetim Kurulu üyesidir.

**Prof. Dr. Ersin Tan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk Nöroloji Derneği Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu Başkanıdır.

**Prof. Dr. Meltem Uyar**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Algoloji Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Türk Algoloji Derneği ile Palyatif Bakım Derneğinde Yönetim Kurulu üyesidir.

**Prof. Dr. Serhat Ünal**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve aynı fakültenin İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanıdır. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Yönetim Kurulu üyesidir. Avrupa İç Hastalıkları Dernekleri Federasyonu İkinci Başkanıdır.

**Prof. Dr. Şuayib Yalçın**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Avrupa Medikal Onkoloji Birliği Türkiye temsilcisi, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Genel sekreteri, Onkoloji Grubu Derneği ve Tıbbi Onkoloji Derneği Yönetim Kurulu üyesidir.

## Nöropatik Ağrı Tanımı

**IASP** (*International Association for the Study of Pain-Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği*), 1994 yılında nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır.

Bu tanım nöropatik ağrı ve diğer ağrıları birbirinden ayırma da diyagnostik spesifitesi düşüktür ve kesin anatomik lokalizasyonu vermemektedir. Bugün için ise Treede ve ark.'ın yaptığı tanım daha çok kabul görmektedir ve nöropatik ağrıyı somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tarif etmektedir.

Nöropatik ağrısı olan her hastada nöropatik ağrıyı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır:

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı\*
2. Periferik veya santral somatosensoryel sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye\*\*
3. Kesin nöroanatomik dağılımın en az bir teyit edici testle gösterilmesi\*\*\*
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonu en az bir teyit edici testle gösterilmesi\*\*\*\*

*Kesin nöropatik ağrı* : 4 kriterin birlikte olması

*Muhtemel nöropatik ağrı* : 1. ve 2. kriter ile 3. veya 4. kriterden birinin olması

*İhtimal dahilinde*: 1. ve 2. kriterin olması 3. ve 4. kriterlerin olmaması

\* : Periferik sinir dağılımına uyan bir bölge veya santral sinir sisteminde (SSS) gövdenin bir parçasının topografik reprezentasyonuna uyan bölge.

\*\* : Şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrı ile birlikte olması veya en azından geçici bir süre beraber seyrebilmesi

\*\*\* : Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler ağrının dağılımına uygun olarak pozitif veya negatif nörolojik belirtilerin mevcudiyetini göstermeli. Klinik sensoryel muayene altta yatabilecek subklinik anormallikleri de ortaya çıkarabilecek testlerle de desteklenmelidir.

\*\*\*\* : Nörolojik muayenenin bir parçası olarak, bu testler şüphelenilen lezyon veya hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya neden olan lezyon veya hastalığa yönelik olmalıdır.

**Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri**

<b>Metabolik bozukluklar</b>	Diyabet Hipotiroidizm Üremi Amiloidoz Fabry sendromu
<b>İnfeksiyöz</b>	HIV infeksiyonu Postherpetik nevralsi
<b>Beslenme bozuklukları</b>	Alkolik/B vitamini eksikliği Tiamin eksikliği
<b>Toksinler</b>	İzoniazid (piridoksin eksikliği) Vinkristin Nitrofurantoin Arsenik Talyum
<b>Malignansiler</b>	Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma) Paraproteinemi (multipl myelom, Waldenström's)
<b>Kalıtsal</b>	HSAN Tip I
<b>İnflamatuvar</b>	Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barré)
<b>İdiyopatik</b>	Kriptojenik duyuşal polinöropati İdiyopatik trigeminal nevralsi Fibromiyalji Tuzak nöropatiler

**Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri**

1. İnme sonrası nöropatik ağrı
2. Siringomiyeli
3. Spinal kord yaralanması
4. Multipl skleroz

**Mikst tip ağrı**

1. Kök ağrısı (radiküler ağrı)
2. Post-mastektomi ağrısı
3. Post-torakotomi ağrısı
4. Fantom ağrısı
5. Kompleks bölgesel ağrı sendromu

**UYGULANACAK TESTLER**

Periferik nöropatik ağrı araştırılmasında küçük-lif nöropatisi ve büyük-lif nöropatisi ayırımında fizik muayene bulgularından yararlanılır. Eğer elektrodyagnostik çalışmalar ve otonomik testler veya deri biyopsisi saf küçük-lif nöropatisini düşündürüyorsa, hastada açlık kan şekeri bakılmalı; veya kan şekerinin rastgele bakılması diabetes mellitus için tanı koydurucu olamayacağından 2-saatlik glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

Paraneoplastik nöropatilerin sadece küçük lifleri tutması nadirdir; ancak sigara içme öyküsü varsa, anti-Hu antikoru bakılmalı veya yaşa-uygun kanser tarama testleri yapılmalıdır. Yakınmaları 20 yaşından önce başlayan hastalarda Fabry hastalığı için tarama testleri (serumda, lökositte veya göz yaşında  $\alpha$ -galaktosidaz A) endikedir. Büyük-lif nöropatisinde büyük ve küçük çaplı liflerde kayıp vardır. Büyük-lif nöropatisinin laboratuvar incelemesi elektrodyagnostik çalışmaların sonuçlarına göre yapılır.

Multipl mononöropatileri olan hastalarda vaskülit ve kollajen doku hastalığı için tarama testleri (eritrosit sedimentasyon hızı, antinötrofil sitoplazmik antikolar, hepatit C, kriyoglobulinler, antinökleer antikolar, romatoid faktör, extractable nükleer antijen gibi) yapılmalıdır. Beraberinde ataksi olması Sjögren sendromu veya kanseri düşündürür; antinökleer antikolar, SS-A, SS-B ve Hu'ya karşı antikolar bakılmalıdır. Yaşlı hastalarda monoklonal gammopatiyi ekarte etmek için immunofiksasyon ile beraber serum elektroforezi uygulanmalıdır. İdrar veya serumda ağır metal incelemeleri, sadece



endüstriyel bağlantı veya fizik muayenede arsenik zehirlenmesi bulguları (Mees çizgileri gibi) varsa endikedir.

Santral ve mikst ağrı düşünülüyorsa amaca uygun görüntüleme metodlarından yararlanılmalıdır.

### ANKETLER VE SORGULAMA TESTLERİ

1. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) - Türkçe validasyonu var
2. PAIN DETECT - Türkçe validasyonu var
3. VAS (Visual Analogue Scale)
4. ID-Pain
5. SF-36 (Short Form 36)
6. NPQ (Northwick Park Neck Pain Questionnaire)
7. NPS (Neuropathic Pain Scale)
8. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions)
9. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (Michigan Neuropathy Screening Instrument)
10. BPI (Brief Pain Inventory)

### TEDAVİ

Nöropatik ağrıda kullanılan temel ilaçların başlıca etki mekanizmaları.

İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI
<b>Amitriptilin<sup>a</sup></b>	Trisiklik antidepresan (TCA), dengeli monoamin geri alım inhibisyonu
<b>Kapsaisin (topikal)</b>	Sinir membranını, vanilloid reseptör tip 1 yoluyla depolarize eder, derideki sinir liflerini önce stimüle sonra bloke eder.
<b>Karbamazepin</b>	Voltaj kapılı sodyum kanal bloğu
<b>Klomipramin</b>	TCA, dengeli monoamin geri alım inhibisyonu
<b>Venlafaksin<sup>a</sup></b>	SNRI, serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu
<b>Dekstrometorfan<sup>a</sup></b>	NMDA-reseptör antagonisti

<b>Duloksetin<sup>a</sup></b>	SNRI, serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu
<b>Gabapentin</b>	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subünitine bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma
<b>İmipramin</b>	TCA, dengeli monoamin gerialım inhibisyonu
<b>Lidokain (topikal)</b>	Periferik sodyum kanallarını bloke ederek ektopik deşarjları engelleme
<b>Lamotrijin<sup>a</sup></b>	Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanal inhibe ederek presinaptik transmitter salınımını azaltma
<b>Memantin<sup>a</sup></b>	NMDA reseptör antagonisti
<b>Okskarbazepin<sup>a</sup></b>	Voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanal bloğu
<b>Tramadol</b>	$\mu$ -opioid reseptör agonisti ve monoamin geri alım inhibitörü
<b>Pregabalin</b>	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subünitine bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma
<b>Valproat<sup>a</sup></b>	Beyinde GABA düzeylerini arttırma ve GABA aracılıklı yanıtları güçlendirme
<b>Topiramet<sup>a</sup></b>	Voltaj kapılı sodyum kanal bloğu ve AMPA/kainat reseptörlerini etkileyerek glutamat salınımının inhibisyonu

### ÜLKEMİZDE BULUNMAYAN PREPARATLAR

<b>Nortriptilin<sup>b</sup></b>	Başlıca noradrenalin geri alım inhibisyonu
<b>Oksikodon<sup>b</sup></b>	$\mu$ -opioid reseptör agonisti
<b>Tetrahidrokannabinol<sup>b</sup></b>	Kannabinoid reseptör alt tipleri CB1 ve CB2 agonisti
<b>Desipramin<sup>b</sup></b>	TCA, baskın olarak noradrenalin geri alım inhibisyonu

a Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır

b Ülkemizde bulunmamaktadır

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayımladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberi için çalışmalar 1. sınıf (yeterince güçlü, prospektif, kontrollü klinik çalışmalar), 2. sınıf (prospektif grup kohort çalışmalar), 3. sınıf (tüm diğer kontrollü çalışmalar) ve 4. sınıf (kontROLSÜZ çalışmalar, olgu seri ve bildirimleri, uzman görüşleri) olmak üzere sınıflandırılmış, bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçların değerleri de 3 düzeyde derecelendirilmiştir:

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

Bunların sonucuna göre yapılan öneriler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

**Tablo** Ağrılı polinöropati (APN), post-herpetik nevralji (PHN), trigeminal nevralji (TN) ve santral ağrıda ilaç tedavisi için kanıtların, ilk ve ikinci sıra tedavi önerileriyle birlikte sınıflaması<sup>2</sup>

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
<b>APN</b>	Gabapentin Opioidler <sup>1</sup> Pregabalin SNRI TCA Tramadol	Lamotrijin <sup>6</sup>	Kapsaisin, topikal Karbamazepin Levodopa <sup>6</sup> NMDA antagonistleri Okskarbazepin <sup>6</sup> SSRI <sup>2</sup> Topiramet <sup>6</sup> Valproat <sup>6</sup> Meksiletin <sup>7</sup>	Gabapentin Pregabalin TCA	Lamotrijin <sup>6</sup> Opioidler SNRI Tramadol
<b>PHN</b>	Gabapentin Opioidler <sup>3</sup> Pregabalin TCA	Kapsaisin, topikal Lidokain, topikal Tramadol Valproat <sup>6</sup>	NMDA antagonistleri Lorazepam <sup>6</sup> Meksiletin <sup>7</sup>	Gabapentin Pregabalin Lidokain, topikal (allodini alanı olanlarda) TCA	Kapsaisin Opioidler Tramadol Valproat <sup>6</sup>
<b>TN</b>	Karbamazepin	Okskarbazepin <sup>6</sup>	Baklofen Lamotrijin <sup>6</sup>	Okskarbazepin <sup>6</sup> Karbamazepin	Cerrahi
<b>Santral ağrı</b>		Gabapentin (SCR'de) Pregabalin (SCR'de) Amitriptilin <sup>6</sup> (CPSP'de) Lamotrijin <sup>6</sup> (CPSP'de) Kannabinoitler <sup>4,7</sup> (MST'e)	Opioidler <sup>5</sup> (çoğul etyolojili ağrılarda) Valproat <sup>6</sup> Meksiletin <sup>7</sup>	Amitriptilin <sup>6</sup> Gabapentin Pregabalin <sup>5</sup>	Lamotrijin <sup>6</sup> Opioidler Kannabinoitler <sup>4,7</sup>

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır.

TCA etkisi yönünden A düzeyi kanıtlara sahiptir fakat yaşlı hastalarda, özellikle kardiyak riskli olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Opioidler (çeşitli nöropatik ağrı durumlarında kullanımı için A düzeyi kanıtlara sahip), kronik nöropatik non-kanser ağrısında, özellikle uzun süre kullanımda potansiyel emniyet sorunları nedeniyle ikinci/üçüncü sırada önerilmektedir. SNRI (duloksetin ve venlafaksin ANA'da A düzeyi kanıtlara sahip) görece düşük etkinlikleri nedeniyle ikinci sırada önerilmektedirler fakat özellikle kardiyovasküler risk faktörü hastalarda TCA'ya tercih edilebilirler. Lidokain bantlar (B düzeyi kanıtlara sahip) allodini alanları olan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda, mükemmel tolere edilebilirlikleri nedeniyle ilk sırada önerilebilir. Lamotrijin, ciddi deri döküntüsü oluşturma potansiyeli nedeniyle ikinci/üçüncü sırada önerilmektedir. Okskarbazepin (OXC, B düzeyi kanıtlara sahip) karbamazepine (CBZ) göre daha düşük emniyet sorunları olması nedeniyle trigeminal nevraljide ilk sırada önerilmektedir. Santral ağrıda pek az çalışma yapılmıştır ve öneriler de genellikle çoğu çalışma için B düzeyinde kanıtlara dayanmaktadır.

<sup>1</sup>Oksikodon. <sup>2</sup>Sadece birer Randomize Kontrollü Çalışmaya dayanarak, paroksetin orta derecede etkili bulunmuş, sitalopram ve fluoksetin etkisiz bulunmuştur. <sup>3</sup>Morfin, metadon ve oksikodon. <sup>4</sup>Kannabinoitler, potansiyel emniyet sorunları nedeniyle, diğer santral ağrı durumlarında etkili bulunmuş diğer ilaçlara yanıt alınmadığı durumda kullanılmalıdır. <sup>5</sup>Levofanol (kontrollü çalışma, fakat plasebo grubu yok-levofanol ülkemizde bulunmamaktadır). <sup>6</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır.

<sup>7</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır.

**MS:** Multipl skleroz. **SCI:** Spinal kord hasarı. **CPSP:** İnme sonrası santral ağrı

### Girişimsel Teknikler

Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya medikal tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle tercih edilebilir.

İnvazif girişimlerde multidisipliner yaklaşım şarttır. Spinal kord stimülasyonu veya implantasyon tedavileri öncesi psikolojik yardım verilmesi uygun olacaktır.

### Steroid enjeksiyonu

Periferik lokalizasyonlarda uygulanır. Genel prosedür travma veya cerrahi müdahale sonrası oluşan sinir hasarı bölgesine (skar nörinomu veya periferik sinire) uygulanır. Steroid genellikle lokal anestetik madde ile karıştırılmalıdır. Elde edilen fayda aylar sürer. Tekrarlayıcı enjeksiyonlar yapılabilir (yılda 2-4). Steroid yan etkileri son derece azdır. Genellikle 20-40 mg metilprednizolon kullanılır.

Steroidler arka kök gangliyonuna veya epidural aralığa direkt olarak enjekte edilebilirler. Arka kök gangliyonuna yapılan enjeksiyon sinir kök ağrısı için endike olup genellikle lomber intervertebral disk prolapsusu veya başarısız bel cerrahisi sonrası yapılmaktadır. Bu tedavi metodunun fayda ettiğine yönelik kanıtlar tartışmalıdır.

Epidural aralığa steroid enjeksiyonu teknik olarak daha kolay ve emniyetlidir. Antikoagülan alan hastalarda ilaçlar kesilmelidir. Epidural enjeksiyon sonrası ağrının tamamen geçmesi zordur. Zaman içerisinde değişik derecelerde ağrı azalma olur.

### Nöromodülasyon

Nöral ağrı yollarının inhibisyonu veya ağrının algılanmasını azaltmaya yönelik çeşitli metodlar mevcuttur.

### Spinal kord stimülasyonu

Tedaviye dirençli nöropatik ağrı tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir.

Tedavi bir veya iki epidural elektrodun yerleştirilmesi ve bir güç kaynağına bağlanması şeklinde (aynı kalp pilindeki gibi) olur. Bu yöntemin kullanıldığı nöropatik ağrıya neden olan çeşitli antiteler vardır.

- Kompleks bölgesel ağrı sendromu, tip 1
- Tedaviye dirençli radiküler ağrı
- Başarısız bel cerrahisi sendromu
- Periferik sinir hasarı (ampütasyon vs)
- Tedaviye cevap vermeyen nöropatik ağrıya neden olan diğer hastalıklarda

### Radyofrekans

Yalıtılmış bir iğnenin sinir hasarı olan bölgeye veya arka kök gangliyonu bölgesine yerleştirilmesi gerekir. Yaratılan ısı ile sinir dokusunda geçici hasar oluşur. Tedavinin etkin olduğu süre genellikle birkaç aydır. Periferik sinir hasarı ve radiküler ağrıda kullanılabilir.

### Sempatik sinir sistemi blokajı

Sempatik yolların tutulumu ile seyreden nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır. Servikal, torakal ve lomber bölgedeki sempatik zincir lokal anestetikler, termal radyofrekans veya kimyasal sinir destrüksiyonu yapan ajanlarla bloke edilir.

Medikal tedavi ve girişimsel metodlarla tedavi edilemeyen vakalarda cerrahi girişimler gerekebilir.

### Kaynaklar:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5
2. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1153-69

## Diyabetik Nöropatik Ağrı

### Tanım

Diyabetik nöropati, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur.<sup>1</sup>

### Epidemiyoloji

Türkiye’de erişkin nüfustaki diyabet prevalansının kadınlarda %8, erkeklerde %6.2 olduğu saptanmıştır.<sup>2</sup> Bir başka çalışma Türkiye’de diyabetik hastalardaki nöropatik ağrı görülme sıklığını araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı görülmektedir.<sup>3</sup>

Uluslararası verilerde diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.<sup>4</sup> Diyabetik nöropati prevalansı referans hastane taramalarında %30, toplum taramalarında ise %10-20 dolaylarındadır. Diyabetik nöropati insidansının ise yılda yaklaşık %2 olduğu bilinmektedir.<sup>5</sup> Hipergliseminin derecesi ve süresi, nöropati gelişimi için bir risk faktörüdür, ciddi metabolik tedavi ile nöropati gelişimi önlenabilir veya geciktirilebilir. HbA1c değerlerinin her %1’lik artışında nöropati gelişme riski yaklaşık %10-15 oranında arttığı bilinmektedir.<sup>6</sup> Hastaların yarısında her gün sürekli ağrı olurken, diğer yarısında geceleri ağrı şiddetinin arttığı bilinmektedir. Nöropatik ağrı diyabetik hastaların yaşam kalitesinin azalmasına neden olur. Çalışma hayatı, uyku düzeni ve yaşamdan zevk almaları olumsuz olarak etkilenir. Nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %35’inde anksiyete, %28’inde ise depresyon gelişir. Yaşam kalitesi üzerindeki bu önemli etkisine rağmen, nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %25-39’unun ağrılarına yönelik tedavi almadığı belirlenmiştir.<sup>7</sup>

### Patogenez

Diyabetik nöropati gelişiminde farklı patogenetik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Polyol yolağının aktivasyonunun artması; sorbitol ve fruktoz birikimine, myoinositol ve Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Prostaglandin ve esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki

değişiklikler sinirlerin membran yapısının değişimine yol açar. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunun artması ve proteinkinaz C sinyal iletim yolağındaki aktivasyonun artması, iskemi ve hipoksi ile sonuçlanan endonöral mikrovasküler değişikliklere katkıda bulunur. Damar ve sinir proteinlerinde nonenzimatik glikolizasyon son ürünlerinin oluşumu ve nörotrofik faktörlerdeki azalma diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir.

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Diyabetik hastalarda kalın lif nöropatisi (A $\alpha$  ve A $\beta$ ) vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma, kas güçsüzlüğü, tendon reflekslerinde azalma ve ataksi ile seyreder. Ağrı, ince lif nöropatisine göre daha derinde ve şiddetli olabilir. Ayakta kan akımında artma oluşur ve ileri dönemde Charcot artropatisi gelişebilir. İnce liflerin (C-lif ve A $\delta$ ) hasarlanması ile ağrı, sonucunda da dizestezi, hiperestezi, hiperaljezi, allodini ve his kaybı oluşabilir. Cilt kan akımının kontrolünde etkili olan ince liflerin etkilenmesi aynı zamanda kuru cilt, ayak ülserleri, gangren ve sonuçta ekstremitte kaybına neden olabilmektedir. Aynı hastada kalın ve ince liflerin farklı sinirlerde, farklı derecelerde etkilenebildiği bilinmektedir.

Nöropatik ağrısı olan diyabetik hastalarda, nöropatik ağrıyı taklit edebilen, osteoartrit, konnektif doku hastalığı, periferik sinir vaskülit, post-herpatik nevralji, alkol kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gibi klinik durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Nöropatik ağrı spontan, sürekli veya aralıklı olabilir, yanma, batma, karıncalanma, uyuşma veya üşüme şekillerinde tanımlanır. Bir veya daha fazla dermatoma lokalize olabilir.<sup>8</sup>

### Tedavi

Normogliseminin sağlanması diyabetik nöropatinin hangi formu veya devresi olursa olsun tedavinin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda sürekli normogliseminin motor, duyu ve kardiyak otonomik nöropatiyi önlediği inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrol ile 5 yıllık takipte nöropati gelişme riski yaklaşık %64 oranında azalmaktadır.<sup>9</sup>

Ekstremitelerdeki ağrı duyusu azalabileceği için cilt harabiyeti,

enfeksiyon ve eklem harabiyeti olasılığını azaltmak amacıyla yüzme, bisiklet veya kol egzersizleri gibi kilo kontrol çalışmaları uygun olacaktır. Semptomatik diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin, pregabalin ve amitriptilin<sup>a</sup> gibi trisiklik antidepressanlar kullanılabilir.<sup>10,11</sup>

Opioidler, SNRI'lar, lamotrijin<sup>a</sup> ve tramadol ikinci ya da üçüncü sırada düşünülebilecek ajanlar arasındadır.<sup>11</sup>

Diyabetik periferik nöropatik ağrının farmakolojik tedavisinde etkinlik sağlamaları ve kanama riski, gastrointestinal toksisite ve kardiyovasküler riskleri nedeniyle nonsteroidal antiinflatuvarların kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Aynı şekilde parasetamol, B6 vitamini klinik pratikte kullanılan ilaçlar olmasına karşın, bu endikasyonda asla kullanılmaması gereken ilaçlardır. Amitriptilinin<sup>a</sup> 60 yaşın üzerinde emniyet sorunları nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>12</sup>

<sup>a</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar:

1. Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med.* 2007;8 Suppl 2:S50-62.
2. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25:1551-6.
3. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, TURNEP Study Group. Assessment of Severity of Neuropathy by Electromyography among Diabetic Neuropathy Patient Population Attending to the Turkish University Hospital Outpatient Clinics. Poster presented at World Congress of Neurology 2005.
4. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999;7:245-252
5. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:89-94
6. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy: results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1162-1167
7. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes *Diabet Med* 2004;21:976-982
8. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs.* 2007;67:569-85

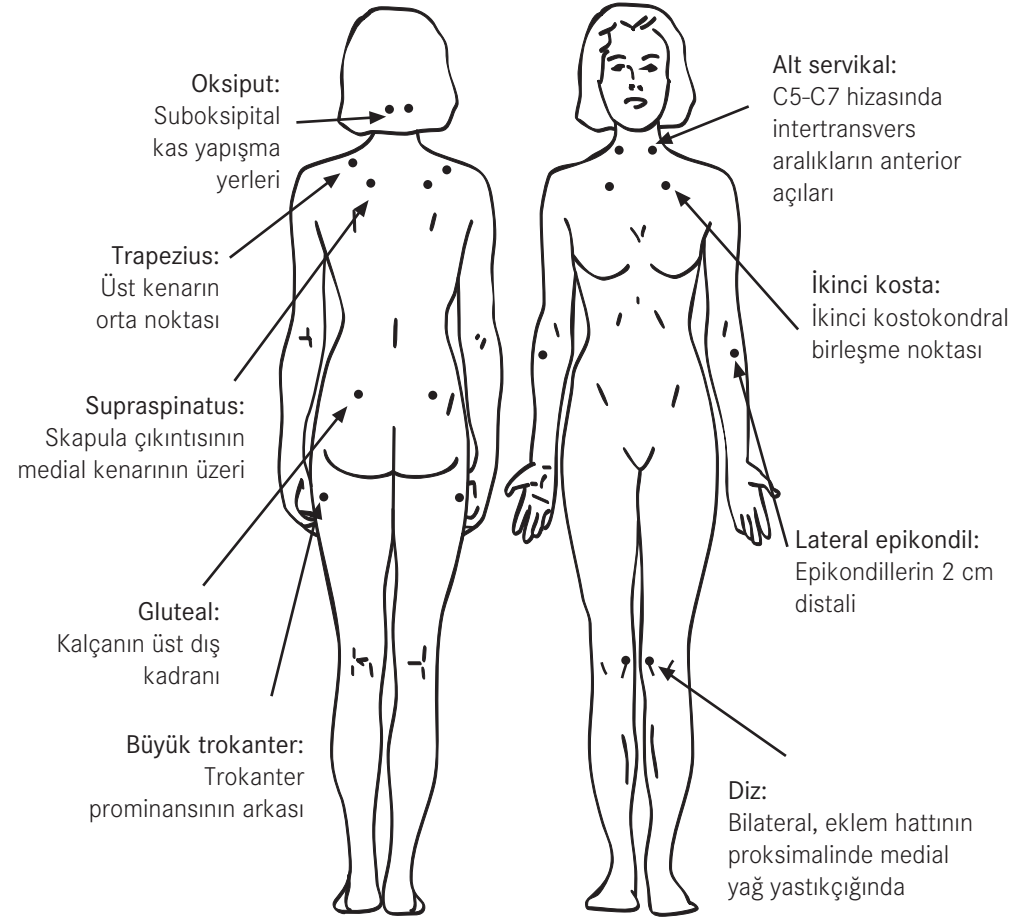
9. DCCT Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122: 561-568
10. American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl.1):12-54
11. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1153-69
12. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. AASPE Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options for DPNP. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(suppl): S12-25

## fibromiyalji sendromu

### Tanım

Yaygın vücut ağrısı (3 aydan daha uzun süreli, bel üst veya alt yarısında, vücut sağ veya sol tarafında) ve 18 spesifik noktanın en az 11'inde basınç uygulandığında (parmakla basıldığında tırnak yatağının beyazlaşacağı şiddette bası uygulandığında) ağrı oluşması ile seyreden sendromdur.<sup>1</sup>

Başka hastalığın olması fibromiyalji sendromu tanısını ekarte ettirmez.



Bunlar dışında yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları, sabah tutukluğu, irritabl bağırsak sendromu, yaygın karın ağrısı, sık idrar yapma, anksiyete, ekstremitelerde pareteziler, yumuşak doku şişlikleri ve baş ağrısı gibi semptomlar da görülebilmektedir.<sup>2</sup>

### Fibromiyaljinin nöropatik ağrı sendromları ile ilişkisi

Fibromiyalji sendromunun (FMS) nöropatik ağrı olarak sınıflanması patofizyoloji ile ilgili yeni bulguların toplanması ile giderek ağırlık kazanmaktadır. FMS'nin genetik bir bileşeni olduğu şu anda yaygın kabul görmektedir. FMS'li hastanın ailesinden bir bireyde FMS görülme olasılığı, romatoid artrit ile kıyasla yaklaşık 8,5 kat fazladır. COMT geninin FMS ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür. Fibromiyalji hastalarının beyin omurilik sıvısında P maddesinin arttığı bildirilmiştir. P maddesinde artış kronik ağrılı diğer durumlarda yüksek bulunurken kronik yorgunluğu olan hastalarda değişmemiştir. Arka boynuzda santral sensitizasyonun derin dokularda periferik ağrı oluşturan bir rol oynayabileceği de öne sürülmüştür. Ayrıca nöropatik ağrı sendromlarında santral ağrı yolları üzerine etkili ilaçların FMS'de etkin olması da fibromiyaljinin nöropatik ağrı sendromları ile birlikte sınıflanabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>3</sup>

### Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu prevalansı genel popülasyonda %2 olarak tahmin edilmektedir.<sup>4</sup>

Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha sık görülür (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.2).<sup>5</sup>

Hastaların %90'ı orta yaş grubundaki kadınlardır. Ancak diğer yaş gruplarında ve çocuklarda da görülebilmektedir. Genel sağlık birimlerindeki oranı %2.1 ile %5.7 arasında bildirilmekteyken romatoloji kliniklerinde oran %20'nin üzerindedir.<sup>6</sup>

### Patofizyoloji

Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, omurilik veya beyin sapı düzeyinde periferik ya da santral hipereksitabilite, ağrı algısında değişiklik ve somatizasyonun etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Fibromiyalji sendromunda ailesel yatkınlık söz konusudur. Etiyopatogenezi nöroendokrin ve otonom disfonksiyon rol

oynamaktadır. Bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde ortamsal, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalma ile sendromun geliştiği kabul edilmektedir. Serotonerjik, dopaminerjik, katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin etiopatogenezi tam açıklayamamaktadır. Ağrının santral kaynaklı olduğu ve ağrı algılama-ayarlama sistemlerinde bir disfonksiyon bulunduğu kanıtlanmıştır. Hastalarda görülen allodini ve hiperaljezi de buna bağlıdır. Bugün bu sendromda etiopatolojinin multifaktöryel olduğu ve nörohormonal, genetik, psikolojik faktörlerin ortak etkisi ve karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir.<sup>7</sup>

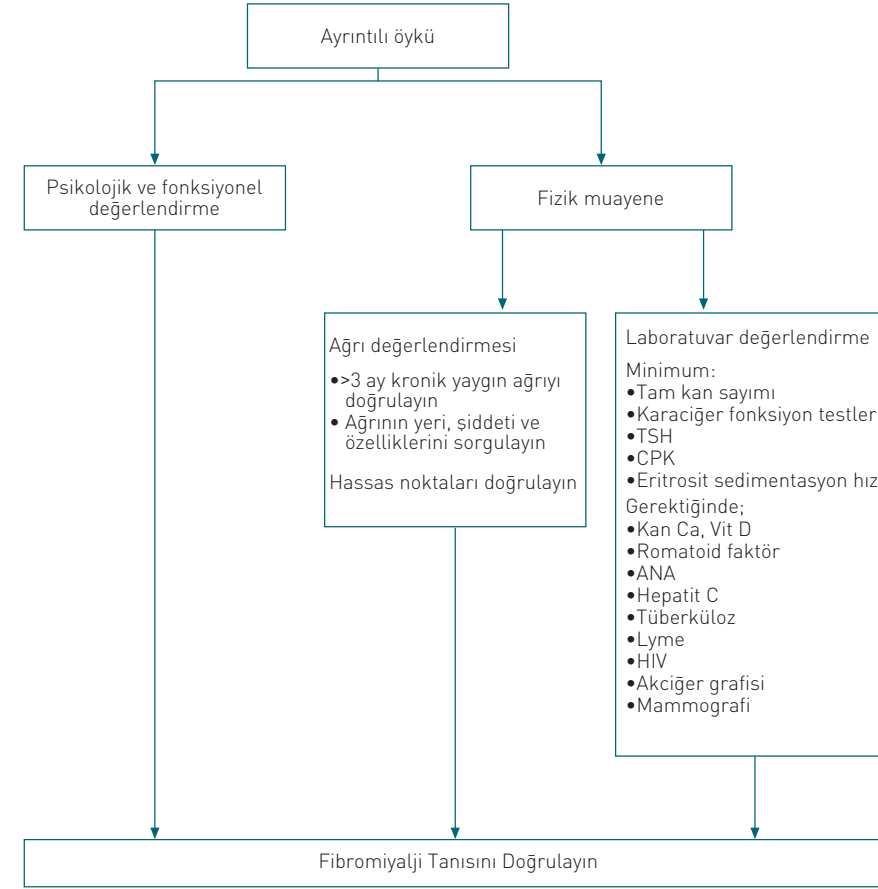
### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Fibromiyalji düşünülen hastada ağrı, yeri, süresi, ağrıyı artıran ve azaltan faktörler, yorgunluk, halsizlik, uyku, uykuya dalma, uyku derinliği, gece sık uyanma, sabah yorgun kalkma, gece terlemesi, huzursuz bacak sendromu, tutukluk, tutukluğun yeri ve süresi, şişlik hissi, güçsüzlük hissi, uyuşukluk, karıncalanma, yanma gibi duyuşal yakınmalar, baş ağrısı, eklem ağrısı, Raynaud fenomeni, kuru ağız-kuru göz, irritabl bağırsak sendromu, dismenore, idrar yakınmaları, idrar yanması, idrar sıklığı, suprapelvik rahatsızlık, çarpıntı ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.

Laboratuvar muayenesinde minimum olarak, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimleri, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Gerekli görüldüğünde metabolik hastalıklar, kan kalsiyum düzeyi, vitamin D düzeyi, otoimmün hastalıklar, romatoid faktör, ANA, enfeksiyöz hastalıklar için hepatit C, tüberküloz, Lyme hastalığı, HIV, kanser araştırmaları yapılmalıdır. Kanser için menopoz döneminde mammografi, akciğer grafisi istenmelidir.

Fibromiyalji düşünülen hastaya yaklaşım için aşağıdaki şemada yer alan yol izlenebilir:

### fibromiyalji sendromu

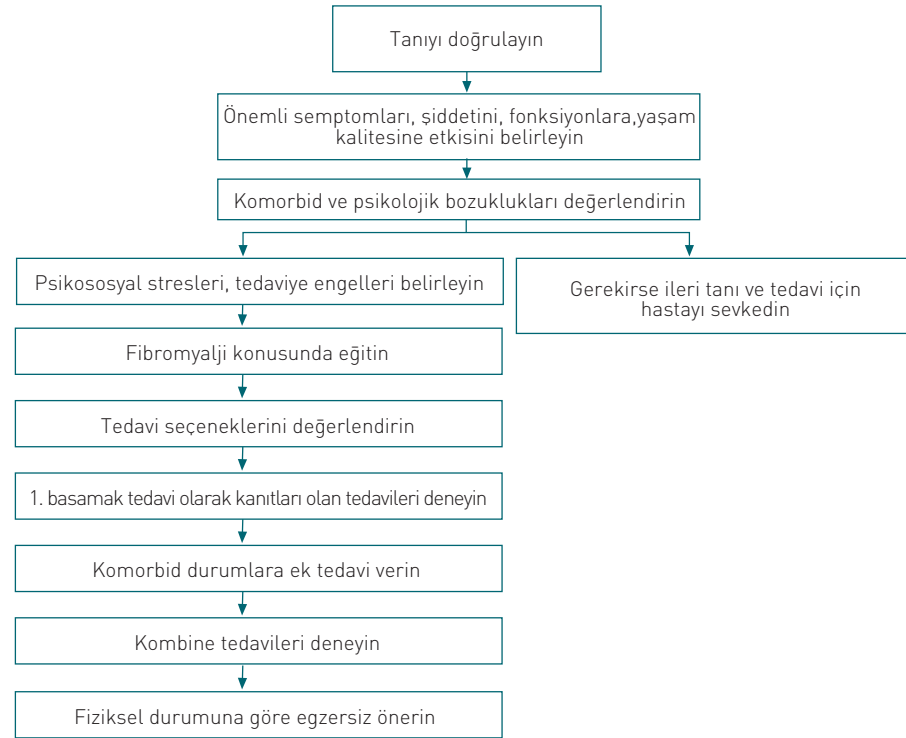


Hastaların değerlendirilmesinde şu ölçeklerden yararlanılabilir:

*Ağrı:* VAS\*, LANSS\*, McGill Ağrı sorgulaması\*, *Yorgunluk:* VAS, Multidimensional assessment of fatigue *Uyku:* VAS, Hastanın global değerlendirmesi, *Yaşam kalitesi:* SF-36\* *Hassas noktalar:* ACR kriterlerine göre sayısı, Hassas Noktalar İndeksi (Tender Points Index) *Semptom şiddeti:* The Symptom Intensity Scale (SI), *Ansiyete, depresyon:* Beck Depresyon Envanteri\*, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği\*, *Genel:* The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)\*

\* Türkçe geçerlilik ve güvenilirlikleri yapılmış

Fibromiyalji tanısını doğruladıktan sonra izlenecek yol şekildeki gibi olmalıdır:



### Tedavi

Fibromiyaljiyi bütün olarak anlamak için ağrının, işlevselliğin ve psikososyal özelliklerin kapsamlı bir değerlendirmesinin yapılması gerekir. Anormal ağrı sürecinin ve diğer ikincil durumların bir arada bulunduğu kompleks ve heterojen bir sendrom olarak ele alınmalı ve tedavi de buna uygun olarak düzenlenmelidir.<sup>2</sup>

### İlaç dışı tedaviler

Hastanın eğitimi, hastanın komorbiditelerinin tedavisi, yeterli, kaliteli uyku sağlanması, fiziksel özellikleri içinde tam aktivite, kognitif davranışsal tedaviler, stresle başa çıkma yöntemleri, submaksimal aerobik egzersizler, kuvvetlendirme ve gevşeme egzersizleri, iş- uğraşı tedavisi, fizik tedavi, sıcak havuz tedavisi, biofeedback

### İlaç tedavisi

#### Kanıtlara göre FMS ilaç tedavisi:

İlaç	Doz	FMS'de etki	Olumsuzluklar
Pregabalin <sup>a,b</sup>	300-450 mg/gün (2x75-225 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme	Hafif sedasyon - diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir
Duloksetin <sup>a,b</sup>	30-60 mg/gün / 2x60 mg/gün	Ağrı, uyku, yorgunlukta kısa dönem düzelme	Yüksek insidanda yan etki nedeniyle düşük tolerans
Milnasipran <sup>a,b</sup>	100 mg/gün (2x50 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme	Bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, hipertansiyon, nöbet, hepatotoksisite ve intihar riski
Amitriptilin <sup>a</sup>	10 mg/gün / 25-50 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	Antikolinergik, antihistaminik, antiadrenerjik yan etkiler

<sup>a</sup> Ülkemizde fibromiyalji endikasyonu bulunmamaktadır, <sup>b</sup> Fibromiyalji endikasyonunda FDA onayı vardır  
<sup>c</sup> Ülkemizde bulunmamaktadır

Aşağıdaki ilaçlar da yapılan çalışmalarda denenmektedir:

İlaç	Doz	FMS'de etki	Olumsuzluklar
Fluoksetin <sup>a</sup>	20-80 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	SNRI'lara göre daha iyi tolerabilite profili ancak daha sınırlı etki
Tramadol <sup>b</sup>	100-200 mg/gün	Ağrıda kısa süreli hafif düzelme	Bağımlılık ve suistimal potansiyeli
Siklobenzaprin <sup>c</sup>	10-20 mg/gün	Ağrı ve yorgunlukta hafif düzelme	Yüksek insidanda yan etkiler

**Optimal tedavi:** hastanın özelliklerine (ağrının özelliği, depresyon, uyku bozukluğu gibi ek bulgularının olup olmaması, komorbid durumlar gibi) göre belirlenmiş ilaç ve ilaç dışı tedavilerin multidisipliner bir yaklaşımla sunulmasıdır.

### Kaynaklar:

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172
2. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541
3. Crofford LJ. The relationship of Fibromyalgia to Neuropathic Pain Syndromes. *J Rheumatol* 2005;32 (Suppl 75):41-45
4. Gür A. Fibromiyaljide etiopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54 (Özel Sayı 1); 4-11.
5. Mease PJ. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005;75:6-21
6. Nas K, Gür A, Karakoç M, Çevik R, Denli AA, Erdoğan F, Saraç AJ. Genç fibromiyalji sendromlu olgularımızın klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 2001; 7: 29-33
7. Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007; 53 (Özel Sayı 2): 36-40



## inme sonrası görülen nöropatik ağrı

### Tanım

İnme sonrası görülen santral nöropatik ağrı, duysal bozukluklar ve nöropatik ağrı ile karakterize bir sendromdur. Ağrı yanıcı, çarpıcı, künt veya iğne batması şeklinde olabilir.<sup>1</sup> Genellikle dizestezi, hiperaljezi ya da allodini de bulunmaktadır.<sup>2</sup> Depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi işlevsel bozukluklar da sıklıkla tabloya eşlik etmektedir.<sup>1</sup>

### Epidemioloji

İnme sonrası hastaların yaklaşık %8'inde santral nöropatik ağrı gelişir. Hastaların %40-60'ında nöropatik ağrı inmeden en az 1 ay sonra ortaya çıkar.<sup>1</sup> Bu süre bazı hastalarda gecikebilir.<sup>3</sup>

İnme sonrası gelişen nöropatik ağrının yaş ve cinsiyetle ilişkisi saptanmamıştır.<sup>4</sup>

### Patofizyoloji

Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, inme sonrası görülen santral nöropatik ağrının patogeneğinde spinotalamik duysal yollardaki hasarın rol oynadığı kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Tek akut serebral lezyonu bulunan hastalarda lezyonun boyutu ve lokalizasyonu ile nöropatik ağrı arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>4</sup>

İnme sonrası nöropatik ağrı gelişen hastaların talamik somatosensoryel yan nöronlarında anormal uyarıcı aktivite gözlenmiştir ve altta yatan mekanizmalar arasında deafferentasyon fenomeni de düşünülmüştür. Düşük eşikli kalsiyum akışına yol açan düşük voltaj kapılı kalsiyum kanallarının, talamokortikal yan nöronlarının eksitabilitesine katkısı olduğu da düşünülmüştür; bu kanalların blokajı talamik nöronların anormal uyarılmalarını baskılayabilir.<sup>3</sup>

### Tanı ve hastaya yaklaşım

İnme sonrası görülen santral nöropatik ağrılı hastalarda, inme ve ağrının ortaya çıkışı arasındaki zaman aralığı tanıyı güçleştirebilir. Bu nedenle nöropatik ağrı tanısı gecikir. İnme sonucu oluşan bilişsel bozukluklar ve konuşma problemleri de hastanın kendisini ifade etmesini zorlaştırabilir. Hastanın ağrını ifade etmesindeki güçlük ile doğası değişik olan ağrı ve

diğer semptomları, hastanın tanısını daha da karmaşık hale getirebilir. Birçok durumda diyabetik periferik nöropati veya osteoartrit gibi eşlik eden hastalıklar yanlış tanıya götürebilir. Tedavi başlamadan önce duysal defisitleri olan olgunun kapsamlı değerlendirilmesi gereklidir. Depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi fonksiyonel bozukluklar inme sonrası görülen nöropatik ağrıya eşlik eden önemli komorbid durumlardır ve hekimin bu durumları göz önünde bulundurması gerekir.<sup>3</sup>

### Tedavi

İnme sonrası görülen nöropatik ağrının insidansı yüksek olmasına karşın tedavisi ile ilgili çalışma çok azdır.<sup>5</sup> Tedavi için yapılan klinik çalışmalarda bazı antikonvülzanlar ve trisiklik antidepresanlarla kısmen başarı elde edilmişse de, etkin tedavi tam olarak sağlanamamıştır.<sup>6</sup> Günümüzde trisiklik antidepresanlar, gabapentin, pregabalin, lamotrijin<sup>a</sup>, kannabinoidler<sup>a,d</sup> ve opioidler ile ablatif ve stimülasyon yöntemleri tedavide kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

Avrupa Nöroloji Demekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayımladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberine göre inme sonrası görülen nöropatik ağrıda ilaç tedavisi için kanıtları, ilk ve ikinci sıra tedavi önerileriyle birlikte sınıflaması<sup>2</sup>

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
Santral ağrı (inme sonrası)		Amitriptilin <sup>c</sup> Lamotrijin <sup>c</sup>	Opioidler <sup>b</sup> (çoğul etyolojili ağrılarda) Valproat Meksiletin <sup>d</sup>	Amitriptilin <sup>c</sup> Gabapentin Pregabalin	Lamotrijin <sup>c</sup> Opioidler Kannabinoidler <sup>a,d</sup>

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır.

Santral ağrıda pek az çalışma yapılmıştır ve öneriler de genellikle çoğu çalışma için B düzeyinde kanıtlara dayanmaktadır.

<sup>a</sup>Kannabinoidler, potansiyel emniyet sorunları nedeniyle, diğer santral ağrı durumlarında etkili bulunmuş diğer ilaçlara yanıt alınmadığı durumda kullanılmalıdır.

<sup>b</sup>Levorfanol (kontrollü çalışma, fakat plasebo grubu yok, levorfanol ülkemizde bulunmamaktadır)

<sup>c</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır

<sup>d</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

Az sayıda çalışma olmasına karşın, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) da santral nöropatik ağrıyı azalttığı bildirilmektedir.<sup>3</sup>

#### Kaynaklar:

1. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. Eur J Neurol 2004;11:22-30
2. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-69
3. İrdeseli J. İnme sonrası santral ağrı: Tanı ve tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B38-B41.
4. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995;61:187-93
5. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. Expert Opin Pharmacother 2007;8:3035-3041.
6. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruijs MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain 2008;136:150-157

## Nöropatik kanser ağrısı

Kanserli hastalarda ağrı çok önemli bir sorundur. Kanserde ağrı birçok nedene bağlı olabilir, bunların tanınması tedavi başarısını artırır. Nöropatik ağrı, kanserli hastalarda sık rastlanan bir komplikasyondur.<sup>1</sup>

### Patofizyoloji

Nöronal hasarların çoğu klinik olarak önemli bir ağrıya yol açmaz, ancak bazen düşük derecede bir doku hasarı bile şiddetli ağrı oluşturabilir. Kanserli hastalarda görülen nöropatik ağrının mekanizmaları tam anlaşılacakla birlikte başlıca nedenleri arasında tümör ile ilişkili pleksus kompresyonu, tümörün sinir dokusuna invazyonu, tümörün spinal korda invazyonu, kemoterapiye bağlı nöropati ve radyasyonun indüklediği sinir hasarı, tedavi amaçlı cerrahi girişimler ve immünsüprese hastalarda sık olarak ortaya çıkan post-herpetik nevralji sayılabilir.<sup>2,3</sup>

### Epidemiyoloji

Kanserli hastaların üçte birinde nöropatik ağrı görülmekte ve genellikle geleneksel analjeziklere daha az yanıt vermektedir.<sup>4</sup> Bu sorun, akut palyatif tedavi ünitelerindeki hastaların %15'ini, ağrı kliniklerindeki hastaların ise %25-50'sini etkilemektedir.<sup>5</sup> Ancak kanser infiltrasyonuna bağlı ağrılar, nöropatik ağrıya daha az araştırılmıştır.<sup>4</sup> Oysa kanser hastalarında ağrı ve spinal kord kompresyonu, yaşam kalitesini en çok etkileyen ve maluliyete yol açan sorunlardır.<sup>6</sup>

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Kanserli hastaların nöropatik ağrısı genellikle yanıcı, iğne batması şeklinde, elektrik çarpması veya hissizlik olarak tarif edilmektedir. Ağrı genellikle dermatom boyunca yayılabilir.

### Tedavi

Nöropatik kanser ağrısında tedavi protokolü

1. Optimal opioid kullanımı
2. Ağrının sinir kompresyonundan kaynaklandığı düşünülüyorsa, steroid ve/veya radyoterapi
3. Nöropatik ağrı kanserle ilişkili ama infiltrasyona bağlı değilse (örn. multipl mononörit, kemoterapi sonrası polinöropati, post-mastektomi

ağrı sendromu, post-herpetik nevralji vb.) erken dönem;

- antikonvülzan (gabapentin/pregabalin) veya
- NA (noradrenalin) ve 5HT (5-hidroksi triptamin) üzerine kombine etkili antidepresan kullanımı

4. Tümör invazyonuna sekonder nöropatik ağrı (örn. lumbosakral pleksopati, brakial pleksopati) durumunda erken dönem;

- antikonvülzan (gabapentin/pregabalin, lamotrijin<sup>a</sup>)
- NA ve 5HT üzerine kombine etkili antidepresan (duloksetin<sup>a</sup>, venlafaksin<sup>a</sup>)

- opioid rotasyonu (fentanil, morfin, oksikodon<sup>b</sup>)

- devamlı subkutan opioid infüzyonu kombinasyonu kullanımı

5. Diğer adjuvanlar

- membran stabilize edici antiaritmikler (lidokain, meksiletin<sup>b</sup>)
- GABA<sub>B</sub> agonistleri (baklofen)

Ağrı tedavisi konusunda uzman hekim varsa:

1. Spinal/Epidural analjezi

- opioid
- opioid + lokal anestezi
- opioid + lokal anestezi + klonidin<sup>b</sup>

2. Özel durumlar

- persistan nöropatik ağrı için nörolitik / sempatik blok (çölyak, splanknik, ganglion impar, superior hipogastrik blok)

3. NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonistleri (ketamin)

- parenteral bolus vs devamlı infüzyon

4. TENS (Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu), nörostimülasyon<sup>7</sup>, kannabinoidler<sup>b</sup>

a Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu yoktur.

b Ülkemizde bulunmamaktadır.

**Kaynaklar:**

1. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:2909-2917.
2. Christo PJ, Mazloomdost D. Cancer Pain and Analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1138:278-298.
3. Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology* 2001; 15:1435-45
4. Abrahm JL. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 1999;131:37-46
5. Núñez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review. *Oncology* 2008;74:83-90
6. George RM, Ahmedzai SH. The management of neuropathic pain in cancer: clinical guidelines for the use of adjuvant analgesics. *Indian J Cancer.* 2000;37:4-9

## kompleks bölgesel ağrı sendromu

### Tanım

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS), hasarlı periferik sinirin dağılım gösterdiği bölgede yanıcı tipte ağrı ve hafif dokunmalara belirgin derecede artmış duyarlılık (hiperestezi) ile karakterize bir nöropatik ağrıdır.<sup>1</sup>

Bir ya da daha fazla ekstremitede olabilir. Genellikle fiziksel bir yaralanmanın ardından gelişir; ancak hiçbir yaralanma olmaksızın spontan da gelişebilir.<sup>2</sup> Diğer nöropatik ağrı sendromlarından farklı olarak otonom disfonksiyona bağlı sudomotor (aşırı terleme ya da kuruluk gibi), vazomotor ve trofik cilt değişiklikleri de görülebilir. Bu da CRPS'nin sistemik santral sinir sistemi hastalığı olduğunu düşündürür. Bunlar dışında cilt ve cilt altı dokusunda ödem ve inflamasyon belirtileri ile aktif ve pasif hareket bozuklukları da görülür.<sup>3</sup> Genellikle söz konusu ekstremitede hareket ettirilemez ve disfonksiyonla birlikte ağrı, hastayı ciddi şekilde kısıtlayabilir.<sup>3,4</sup>

### Epidemiyoloji

Çeşitli çalışmalarda bulunan insidans, 100.000'de 5.46 ile 26.2 arasında değişmektedir.<sup>4,5</sup> 50-70 yaş arasında CRPS insidansı zirve yapar.<sup>4</sup>

Hastaların %75'inden fazlası kadındır.<sup>6</sup> Kadınlarda insidans, 61-70 yaşları arasında en yüksektir. Postmenopozal dönemdeki kadınlar en yüksek risk altındadırlar.<sup>4</sup> Olguların %44'ünde bir kırık söz konusudur.<sup>4</sup> Üst ekstremitede biraz daha sık görülmektedir.<sup>7</sup>

### Patofizyoloji

CRPS, travmanın şiddetiyle orantısız olarak bir ekstremitede ortaya çıkar. CRPS iki alt grupta incelenebilir. CRPS-1 sıklıkla ekstremitede belirgin sinir hasarı olmayan bir travma (örneğin kemik kırığı, cerrahi girişim) sonrası gelişir. CRPS-2 ise büyük bir siniri de etkileyen bir travma sonrası ortaya çıkar.

Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış olmakla beraber, multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir. Bunlar arasında, sempatik ve santral sinir sisteminde nörojenik inflamasyon, immünolojik mekanizmalar ve yapısal değişiklikler bulunmaktadır.<sup>7</sup>

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

CRPS düşünülen bir hastanın yaşı, ağrının özellikleri, başlama zamanı, yeri ve dağılımı, şiddeti, aktivite ve dinlenme ile ilişkisi, spastisite varlığı ve artıran faktörler sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde ödem varlığı, renk değişikliği, deri ısısı, terleme, kuruluk, trofik değişiklikler, eklemdeki şekil bozukluğu, kas atrofisi ve distoni araştırılmalıdır. Hastanın zona, travma, cerrahi girişim, santral sinir sistemi lezyonu öyküsü araştırılmalıdır. Kullandığı ilaçlar özellikle fenobarbital ve INH (izoniazid) önem taşımaktadır. Hasta eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. İmmobilite yönünden de gerekli değerlendirmeyi yapmak gereklidir.

Fizik muayenede allodini ve hiperestezi dahil ayrıntılı nörolojik muayene yer almalıdır. Genel kan testleri, hematoloji ve biyokimyasal testler, immün parametreler, nörotropik virüs testlerini ve inflamasyon parametrelerini içeren spesifik kan testleri, histokimyasal ve inflamasyon parametrelerini içeren deri testleri ve termografi ile ölçüm gerekirse yapılmalıdır. Sempatetik ve sudomotor testleri CRPS için önem taşımaktadır. Termoregülatör terleme testi, kantitatif sudomotor akson refleksi testi, sempatetik deri cevabı değerlendirilmelidir. Elektrofizyolojik testler gerekirse yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi, 3 fazlı kemik sintigrafisi ilk planda uygulanabilecek tetkiklerdir.

### CRPS için tanı kriterleri

#### IASP (International Association for the Study for the Pain-Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği) Kriterleri

1. Başlatan zararlı bir olayın veya immobilizasyon nedeninin varlığı\*,
2. Tetikleyen sebeple uyumsuz olan, devam eden ağrı, allodini veya hiperaljezi,
3. Ağrı alanında ödem, deri kan akımında değişiklik veya anormal sudomotor aktivite bulguları (belirti veya bulgu olabilir)
4. Ağrının ve disfonksiyonun derecesini açıklayacak diğer durumların varlığında bu tanı dışlanır.

\*Tanı için gerekli değildir. %5-10 hastada bu bulgular olmaz.

Majör sinir hasarı yoksa CRPS-1 ve majör sinir hasarı varsa CRPS-2 tanısı konur.

#### Veldman tanı kriterleri

1. Aşağıdakilerden 4 veya 5'inin bulunması:

- Açıklanamayan veya diffüz ağrı
- Diğer ekstremiteye göre renk farkı
- Diffüz ödem
- Diğer ekstremiteye göre deri ısısı farkı
- Eklem hareket açıklığında kısıtlılık

2. Bulgu ve belirtilerin hareket sırasında ve/veya sonrasında ortaya çıkması veya artması

3. Bulgu ve belirtilerin primer hasar veya ameliyat alanından daha büyük alanda varlığı ve hasarın distalinde yer alması.

#### Tedavi

Multidisipliner uzmanlık yaklaşımı gereklidir.

- Fizyoterapi: Amaç, hastanın ağrısının giderilmesi, fonksiyonunun düzeltilmesi ve remisyonun sağlanması
- Psikoterapi: Hastanın rehabilitasyonunun yanıt vermediği durumlarda, psikiyatristle iletişime geçilir.
- Ağrı tedavisi:

1. adım: Parasetamol + NSAİİ + adjuvan ilaç tedavisi

2. adım: 1. adım + zayıf opioid (tramadol + oksikodon<sup>a</sup>)

3. adım: Kuvvetli opioid

- Allodini, hiperaljezi:
  - Gabapentin / Pregabalin
  - Karbamazepin
  - Amitriptilin / Nortriptilin<sup>a</sup>
- Distoni, miyokloni veya kas spazmı:
  - Oral baklofen (gerekirse intratekal baklofen)
  - Diazepam
  - Klonezepam<sup>b</sup>
  - Etki yoksa, intratekal baklofen

Soğuk CRPS'de:

Vasodilatasyon yapan ilaçlar

Etki yoksa, perkutan sempatik blok

Diğer tedavilerle cevap alınmazsa:

Spinal kord stimülasyonu

#### Önlem

Primer: El bileği kırıkları olan hastalara, CRPS-1'in gelişimini azaltmak için kırıktan itibaren 50 gün 500mg/gün C vitamini verilmelidir.

#### Sekonder:

- Operasyon zamanı: CRPS-1'deki bulgu ve belirtileri tamamen kayboluncaya kadar önerilmez. Bu durum, CRPS-1'in nedenini ortadan kaldırmaya yönelik yapılacak olan operasyon için geçerli değildir.
- Cerrahi girişim süresi en aza indirilmelidir.
- Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolü yapılmalıdır.
- Daha önce CRPS-1 geçirmiş hastalarda, üst ekstremitte cerrahisinde, 1µg/kg *klonidin*<sup>a</sup> (guanetidin değil) stellat ganglion veya IV bölgesel blok yapılabilir. Alt ekstremitte için lomber sempatik blok uygulanır
- Daha önce CRPS-1 geçirmiş hastalarda, sempatolitik etkiyle (epidural/spinal analjezi, pleksus brakialis blokajı) birlikte bölgesel anestezi yapılır.
- Perioperatif kalsitonin verilebilir.
- CRPS-1'i önlemek için, perioperatif mannitol önerilmez.

<sup>a</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır

<sup>b</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır.

**Kaynaklar:**

1. ICD9: <http://www.icd9data.com/2009/Volume1/320-389/350-359/355/355.9.htm>
2. De Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, Koopman JS, Stricker BH, Sturkenboom MC. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). Pain 2008;139: 458-66
3. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain-a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006;2: 95-106
4. De Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain 2007;129:12-20
5. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county: a population-based study. Pain 2003;103:199-207
6. Oaklander AL. RSD/CRPS: The end of the beginning. Pain 2008; 139: 239-240.
7. Ghai B, Dureja GP. Complex regional pain syndrome: a review. J Postgrad Med 2004;50:300-307

## post-herpetik nevroalji

### Tanım

Bir kronik nöropatik ağrı türü olan post-herpetik nevroalji, herpes zoster enfeksiyonuna bağlı ağrının, derideki lezyonların iyileşmesinden sonra da 3 aydan uzun süre, hatta bazı hastalarda yaşam boyu devam etmesi durumudur. Sürekli ya da aralıklarla gelen yanma, elektrik şokuna benzer şekilde şiddetli, ani ve keskin bir ağrı ya da dayanılamayacak kadar yoğun bir kaşıntı hissi şeklinde tanımlanan bu duruma, karıncalanma ve uyuşukluk hissi, dizestezi, parestezi, hiperaljezi, hiperestezi ve allodini de eşlik edebilir.

Post-herpetik nevroaljinin ikincil özellikleri arasında ise uyku bozuklukları, iştahsızlık ve kilo kaybı, kronik yorgunluk ve sosyal izolasyonun eşlik ettiği depresyon yer alır.<sup>1</sup>

### Epidemiyoloji

Post-herpetik nevroalji immünokompetan hastalarda herpes zoster enfeksiyonunun en sık görülen (%10-15 olguda) komplikasyonudur.<sup>2,3</sup> post-herpetik nevroalji gelişme riski yaşla artar, 50 yaş üzerindeki hastalarda herpes zoster enfeksiyonu sonrasında görülme oranı yaklaşık %20 iken, 70 yaşın üzerindeki hastalarda oranın %50'ye kadar yükseldiği bildirilmektedir.<sup>4</sup>

### Patofizyoloji

Post-herpetik nevroaljinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, post-mortem çalışmalarda hastalarda hem periferik sinirlerde hem de duyu köklerinde demiyelinizasyon ve akson kaybı, fibrozis ve dorsal boynuz atrofi olduğu gözlenmiştir.<sup>5</sup>

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Post-herpetik nevroalji düşünülen hastanın ağrısının varlığı, lokalizasyonu, süresi, yoğunluğu, ağrının kalitesi ve karakteri sorgulanmalıdır. Hastanın motor, duyu ve otonomik semptom ve bulgularına yönelik nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Kantitatif duyu testleri ve mikronörografi, laser-evoked potansiyel ölçümü, nörolojik görüntüleme tetkikleri ve punch deri biyopsisi değerlendirme kapsamına alınmalıdır.

### Tedavi

Post-herpetik nevroalji tedavisi sıklıkla zor olup hem hekim hem de hasta açısından hayal kırıklığı yaratabilen bir durumdur.

İlaç tedavisindeki seçenekler aşağıdaki tabloda yer almaktadır:

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayımladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberine göre post-herpetik nevroaljide ilaç tedavisi için kanıtların, ilk ve ikinci sıra tedavi önerileriyle birlikte sınıflaması<sup>6</sup>

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
Post-herpetik nevroalji	Gabapentin Opioidler <sup>a</sup> Pregabalin TCA (Trisiklik antidepressanlar)	Topikal kapsaisin Topikal lidokain Tramadol Valproat <sup>c</sup>	NMDA antagonistleri Lorazepam <sup>c</sup> Meksiletin <sup>b</sup>	Gabapentin Pregabalin Topikal lidokain, (allodini alanı olanlarda) TCA	Kapsaisin Opioidler Tramadol Valproat <sup>c</sup>

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır.

TCA etkisi yönünden A düzeyi kanıtlara sahiptir fakat yaşlı hastalarda, özellikle kardiyak riskli olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

<sup>a</sup> Morfin, metadon<sup>b</sup> ve oksikodon<sup>b</sup>

<sup>b</sup> Ülkemizde bulunmamaktadır

<sup>c</sup> Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

Akut herpes zoster enfeksiyonu geçiren hastalarda, sempatik blok ya da epidural steroid enjeksiyonları post-herpetik nevroalji gelişimini önlemeyebilir. Fakat ağrının azalmasına yardımcı olur. İlaç tedavisine dirençli post-herpetik nevroaljide, sempatik bloklar, spinal kord stimülasyonu denenebilir. TENS (Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu) uygulaması düşük yan etki profili ile her zaman yardımcı bir tedavi uygulamasıdır.



**Kaynaklar:**

1. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF: Clinical and Psychosocial Correlates of Post-Herpetic Neuralgia. *Journal of Medical Virology* 2008;80:1646-52
2. Dworkin RH, White R, O'Connor AB, Hawkins K, Health Care Expenditure Burden of Persisting Herpes Zoster Pain, *Pain Medicine* 2008;9:348-58
3. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia: An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959-65
4. Liedgens H, Hertel N, Gabriel A, Nuijten M, Dakin H, Mitchell S, Nautrup BP: Cost-Effectiveness Analysis of a Lidocaine 5% Medicated Plaster Compared with Gabapentin and Pregabalin for Treating Postherpetic Neuralgia: A German Perspective. *Clin Drug Investig.* 2008;28:583-601
5. Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN; Post-Herpetic Neuralgia in Older Adults Evidence-Based Approaches to Clinical Management, *Drugs Aging* 2007;24:1-19
6. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1153-69
7. Niv D, Maltzman-Tseikhin A, Lang E Post-herpetic neuralgia: what do we know and where are we heading. *Pain Physician* 2004;7: 239-247
8. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2007;14:952-70

## Radiküler Ağrı

### Tanım

Radiküler ağrı (radikülopati), sinir kökündeki herhangi bir hasar ya da bası nedeniyle o sinirin dermatomu boyunca yayılan ağrıdır. Bu ağrının hem nöropatik hem nosiseptif komponenti vardır.<sup>1</sup>

### Epidemiyoloji

Çalışmalarda siyatik ağrısı ile ilgili prevalans verileri geniş bir aralığa yayılmaktadır. 1980-2006 yılları arasında yayımlanan 23 çalışmayı gözden geçiren bir çalışmada siyatik ağrısı ile ilgili prevalans %1.2 ile %43 arasında bulunmuştur.<sup>2</sup>

### Patofizyoloji

Kronik bel ağrısında ve radiküler ağrıda hem nosiseptif hem de nöropatik komponent etkindir; yani mikst tip bir ağrıdır. Akut ağrılarda daha çok nosiseptif komponent baskınken, kronik ağrılarda nöropatik komponent ağırlık kazanır. Buradaki nöropatik ağrının nedenleri dejenere diskteki inflamatuvar mediyatörlerin etkisi (inflamatuvar nöropatik kök ağrısı) olarak özetlenebilir.<sup>3,4</sup>

Geniş ölçekli bir çalışmada servikal radikülopatilerin %21.9'unda disk protrüzyonu, %68.4'ünde spondilozis ve disk protrüzyonu birlikte neden olarak bulunmuştur.

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Radiküler ağrı düşünülen hastanın öyküsü alınırken şu noktalar değerlendirilmelidir:

1. Ağrının özellikleri:
  - a. Süresi?
  - b. Yeri, dağılımı?
  - c. Şiddeti?
  - d. Aktivite ve istirahatle ilişkisi?
  - e. Özelliği (yanıcı, batıcı, keskin, künt, yüzeysel, derin, vs)?
  - f. Duyusal bulgular var mı (dizestezi, hiperaljezi, allodini)?
  - g. Artıran ve azaltan faktörler? (sıcak-soğuk, öksürme-ıkınma, öne eğilme gibi)

h. Tutukluk var mı? Süresi?

2. Nörolojik defisit var mı? (Güçsüzlük, idrar-gaita inkontinansı gibi)
3. İnflamatuvar ağrı var mı?
4. Travma öyküsü?
5. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik yakınmalar?
6. İlgili dermatomda cilt döküntüsü?
7. Başka hastalıklar var mı?
8. Kullanılan ilaçlar?
9. Boy-kilo (vücut kütle indeksi)?
10. İş durumu?

Bacağa yayılan bel ağrısı + düz bacak germe testi pozitifliği + azalmış veya alınamayan refleks, nöropatik ağrıyı düşündürmelidir.

Detaylı sistemik ve nörolojik muayene yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP bakılmalı ve görüntüleme yöntemleri ile gerekirse EMG yapılmalıdır.

### Tedavi

Radiküler ağrıda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol gibi analjezikler ile kas gevşeticiler ve yanıt alınamayanlarda opioidler tedavi seçenekleridir.<sup>1</sup> Radiküler ağrının evresine ve nöropatik ağrının ağırlığına göre ilaç seçimi yapılır, çoğu hastada kombinasyon gerekebilir.

İlaç tedavisi seçenekleri şöyle özetlenebilir:

İlaç	Doz	Özel konular
Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar	Antiinflamatuvar dozda	Akut radiküler ağrılarda etkili, kroniklerde ve nöropatik komponenti olanlarda etkisi yok
Gabapentin Pregabalın	1800-3600 mg/gün 150-600 mg/gün	Nöropatik komponentli özellikle subakut ve kronik radiküler ağrılarda etkili
Antidepresanlar		Depresyon komponentinin baskın olduğu kronik radiküler ağrılarda eklenebilir, yan etkiler uyumu azaltabilir
Tramadol	150-400 mg/gün	Şiddetli akut ağrılarda önerilebilir ancak bağımlılık ve suistimal riski mevcut
Opioidler		Çok şiddetli ağrılarda tercih edilebilir ancak istenmeyen etkiler nedeniyle kullanımı sınırlı

Hastanın radiküler ağrısının özelliklerine göre istirahat, egzersiz, fonksiyonel mobilizasyon, aerobik fitness ve endurans, hidroterapi, fizik tedavi, davranış tedavisi, biyofeedback gibi rehabilitatif tedaviler de eklenmelidir.

**Kaynaklar:**

1. Memeo A, Loiero M. Thiocctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc. Clin Drug Invest 2008;28:495-500
2. Konstantinou K, Dunn KM; Sciatica: Review of Epidemiological Studies and Prevalence Estimates Spine 2008;33:2464-2472
3. Audette JF, Emenike E, Meleger AL; Neuropathic low back pain. Curr Pain Headache Rep. 2005;9:168-77
4. Freynhagen R, Baron R, Tölle, T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C.; Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study. Current Medical Research and Opinion 2006;22:529-37

## spinal kord hasarlı hastada nöropatik ağrı

### Tanım

Spinal kordun çeşitli nedenler sonucu oluşan hasarına bağlı gelişen bir nöropatik ağrıdır.<sup>1</sup>

Spinal kord hasarı sonrası görülen ağrı, nosiseptif, viseral ve nöropatik komponentleri kapsayabilir. Bunlardan nöropatik ağrı, omurilikteki hasarın düzeyine göre, hasar düzeyinin üzerinde, hasar düzeyinde ve hasar düzeyinin altında olmak üzere sınıflandırılır.<sup>2</sup>

Ağrı bu tür hastalarda başlıbaşına önemli bir sağlık sorunudur; örneğin bir araştırmada hastaların çoğunluğu ağrının azalmasının, kendileri için yürüme yeteneğini kazanmaktan daha önemli olduğunu belirtmiştir.<sup>3</sup>

### Epidemiyoloji

Spinal kord hasarı (SCI-spinal cord injury) geçiren hastaların yaklaşık %65'inde sürekli ağrı şikayeti görülmektedir. Bunların da yaklaşık üçte biri, ağrının şiddetli olduğunu bildirmektedirler.<sup>1,4</sup>

Spinal kord hasarı sonrası nöropatik ağrı görülme insidansı ise %40 olarak saptanmıştır.<sup>1,5</sup>

### Patofizyoloji

Ağrının mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ancak patofizyolojisinin multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Spinal kord hasarı ile ilişkili ağrı hasar seviyesinin altında anestezi hissedilen bölgelerde ve genelde bilateral olur. Ağrı yanıcı, hissizlik şeklinde, karıncalanma şeklinde, zonklayıcı, sızlayan karakterde olabilir. Tam bir nörolojik muayene ve bu kılavuzun giriş kısmındaki nöropatik ağrıda yaklaşım ilkelerine uygun bir değerlendirme gereklidir.

### Tedavi

Spinal kord hasarı sonrası oluşan nöropatik ağrıda multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Farmakolojik tedaviler fizik tedavi modaliteleri, kognitif davranışsal ve psikolojik tedavilerin ve sosyal desteğin sağlanması da yaklaşımın parçaları olmalıdır.<sup>3</sup>

### Farmakolojik tedavi ve cerrahi dışı diğer tedaviler

Spinal kord hasarı sonrası görülen nöropatik ağrı için tedavide, antidepresanlar, antikonvülzanlar, baklofen, non-opioid ve opioid analjezikler, alfa-adrenerjik agonistler ve ketamin gibi çok sayıda farmakolojik ajan seçenek olarak önerilmiştir. Ancak etkinlik tatmin edici olmamıştır ve yan etkiler kullanımlarını sınırlamaktadır.<sup>6</sup>

Bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. 2008 yılının ikinci yarısında spinal kord hasarı sonrası görülen nöropatik ağrının tedavisi için elde bulunan kanıtlara göre ilk sırada pregabalin, gabapentin ve trisiklik antidepresanlar önerilmektedir. Diğer santral ve periferik nöropatik ağrılı durumlardaki etkinlik verilerine dayanarak ikinci sırada SNRI'lar ve üçüncü sırada tramadol, opioidler ve lamotrijin önerilmektedir.

Avrupa Nöroloji Demekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayımladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberine göre inme sonrası görülen nöropatik ağrıda ilaç tedavisi için kanıtları, ilk ve ikinci sıra tedavi önerileriyle birlikte sınıflaması<sup>1</sup>

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
Santral ağrı (spinal kord yaralanması sonrası)		Gabapentin (SCI'de) Pregabalin (SCI'de)	Valproat <sup>d</sup> Opioidler <sup>b</sup> (çoğul etyolojili ağrılarda) Meksiletin <sup>c</sup>	Amitriptilin <sup>d</sup> Gabapentin Pregabalin	Lamotrijin <sup>d</sup> Opioidler Kannabinoidler <sup>a,c</sup>

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır.

Santral ağrıda pek az çalışma yapılmıştır ve öneriler de genellikle çoğu çalışma için B düzeyinde kanıtlara dayanmaktadır.

<sup>a</sup>Uluslararası verilerde cannabinoidlerin, potansiyel emniyet sorunları nedeniyle, diğer santral ağrı durumlarında etkili bulunmuş diğer ilaçlara yanıt alınmadığı durumda kullanılması gerektiği belirtilmektedir.

<sup>b</sup>Levorfanol (kontrollü çalışma, fakat plasebo grubu yok). Levorfanol ülkemizde bulunmamaktadır.

<sup>c</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır.

<sup>d</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır.

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimale etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

### Cerrahi tedaviler

Cerrahi ile yapısal problemlerin giderilmesine bağlı olarak ağrı tedavisi amaçlanır. Travmadan hemen sonra yapılacak nöroşirurjik bir girişim ile spinal stabilizasyon sağlanırsa sıkışan sinir köklerindeki bası kaldırılabilir ve ağrı giderilmesinde etkin bir sonuç sağlanabilir. Dorsal Root Entry Zone (DREZ) dorsal boynuzdaki hasar seviyesine yakın hiperaktif sinir hücrelerini tahrip etme işleminin adıdır. Ancak DREZ için etkinlik sonuçları farklı bildirilmiştir. Ayrıca kordotomi ve kordomiyelotomi de sınırlı bir dereceye kadar uygulanmış yöntemlerdir.<sup>7</sup>

Santral ağrıda algolojik girişimlerden, farmakolojik tedavi seçenekleri yetersiz kaldığında intratekal morfin ve klonidin kombinasyonu, spastisite var ise de intratekal baklofenden yararlanılabilir. Hasar seviyesindeki nöropatik ağrıda sınırlı kanıt olmasına rağmen SCS (spinal kord stümlasyonu), DBS (derin beyin stümlasyonu), MCS (motor korteks stümlasyonu), DREZ, kordotomi diğer ağrı tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmelidir. Spinal korddaki lezyonun aşağısında, dorsal kolonda fonksiyon yoksa SCS uygulanmamalıdır. DBS uygulamasının, EFNS'nin nörostimülasyon uygulamalarına ait algoritmasında seçilmiş, bu konuda özelleşmiş merkezlerde yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>8-10</sup>

### Kaynaklar:

1. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006;13:1153-69
2. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8:3035-3041
3. Baastrup C, Finnerup NB. Pharmacological Management of Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. CNS Drugs 2008; 22: 455-475
4. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. Spinal Cord 2001;39:63-73
5. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 2003;103:249-257
6. Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:851-8
7. Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. Spinal Cord advance online publication; doi:10.1038/sc.2008.136

8. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P et al EFSN guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. European Journal of Neurology 2007;14:952-970
9. Siddall PJ. Spinal drug administration in the treatment of spinal cord injury pain. Prog Pain Res Manage 2002;23:353-364
10. Canavero S, Bonicalzi V. Central Pain Syndrome Pathophysiology, Diagnosis and Management, Cambridge University Press, 2008:199-211.

## Trigeminal nevralsi

### Tanım

Trigeminal nevralsi, yüz bölgesini tutan bir nöropatik ağrı türüdür ve “tic douloureux” diye de adlandırılır. Trigeminal nevralsi, trigeminal sinirin bir ya da daha fazla dalının innerve ettiği alanda gelişen, ani, genellikle tek taraflı, şiddetli, kısa süreli, şimşek gibi saplanan bir ağrıdır.<sup>1</sup> Yüz yıkama, yüze dokunma, yemek yeme gibi etkenlerle başlayıp şiddetlenebilir.

### Epidemiyoloji

Çeşitli çalışmalarda, trigeminal nevralsi insidansının 100.000’de 5 ile 25 arasında olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda 1.7-2.2 kat daha sık olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

### Patofizyoloji

Trigeminal sinirin serebellopontin açıda vasküler kompresyonuna bağlı olarak görülebilir. Trigeminal nevralsi, idiyopatik veya semptomatik olabilir. Semptomatik olanlar, vasküler kompresyon veya tümöral bası veya sinir invazyonu şeklinde görülebilir. Semptomatik olanlar tedaviye daha az yanıt vermektedir.

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Hastalara görüntüleme yöntemleri MR ve gerekirse serebral anjiyografi ile birlikte trigeminal somatosensoryel uyarılmış potansiyel çalışması uygun olabilir.

### Tedavi

#### Farmakolojik Tedavi

İdiyopatik tipte sodyum kanal blokerleri olan karbamazepin (200-1200 mg/gün) ve okskarbazepin (600-1800 mg/gün) ilk sırada önerilmektedir. Karbamazepin ile ilgili kanıtlar okskarbazepinden daha güçlüdür, ancak okskarbazepine ilişkin emniyet kaygıları daha azdır. Sodyum-kanal blokerlerinin hiçbiri etkili olmuyorsa cerrahi konsültasyon sonraki aşamada düşünülebilir. Cerrahi girişim yapılmayan hastalarda bir sonraki basamak önerisi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Lamotrijinin ekleme tedavisi olması ya da baklofene geçiş ile ilgili sınırlı kanıt bulunmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer ilaçlar olan gabapentin, pregabalin, SNRI’lar ya da trisiklik antidepressanların etkisi bilinmemektedir.

İdiyopatik tipte spontan iyileşme nadir olduğu için ve ayrıca bu durum genellikle parsiyel ve tam remisyon ve rekürrens periyodlarını içeren siklik bir durum olduğu için hastalara atak sıklığına göre ilaç dozunun ayarlanması için gerekli uyarıların yapılması gerekmektedir.<sup>2,3</sup>

Avrupa Nöroloji Demekleri Federasyonu’nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayımladığı nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberine göre trigeminal nevralside ilaç tedavisi için kanıtları, ilk ve ikinci sıra tedavi önerileriyle birlikte sınıflaması<sup>2,3</sup>

Ağrılı durum	A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tutarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler	İkinci/üçüncü sıra için öneriler
Trigeminal nevralsi	Karbamazepin	Okskarbazepin <sup>a</sup>	Baklofen Lamotrijin <sup>a</sup>	Okskarbazepin <sup>a</sup> Karbamazepin	Cerrahi

<sup>a</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır

Öneriler sadece 1. ve 2. sınıf çalışmaların etkinlik değil yan etki profilleri ve emniyet sorunları da dikkate alınarak yapılmıştır (ilaçlar alfabetik sırada verilmiştir)

Okskarbazepin, karbamazepine göre daha düşük emniyet sorunları olması nedeniyle trigeminal nevralside ilk sırada önerilmektedir.<sup>3,4</sup>

**A düzeyi değer:** (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**B düzeyi değer:** (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

**C düzeyi değer:** (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

### Cerrahi tedavi ve algolojik yaklaşımlar

Medikal tedaviye dirençli trigeminal nevralsili hastalarda, gasserian gangliyon üzerine perkütan girişimler (radyofrekans, gliserol enjeksiyonu, balon kompresyonu), gamma knife cerrahi ve mikrovasküler dekompresyon düşünülebilir. En uzun ağrısızlık süresinin sağlanması mikrovasküler dekompresyonla mümkündür. Multipl skleroza (MS) bağlı trigeminal nevralside, farmakolojik tedavi yetersiz ise, gasser gangliyonuna yönelik uygulamalar denenebilir. MS’li hastalarda, gasser gangliyonunda vasküler kompresyon gösterilmedikçe cerrahi düşünülmemelidir. Trigeminal nevralside periferik uygulamalara ait sonuçlar, yetersiz ya da negatiftir.

**Kaynaklar:**

1. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A Review of the Epidemiology of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, and Less Commonly Studied Neuropathic Pain Conditions. Pain Pract. 2008;8:45-56
2. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. European Journal of Neurology 2008,15:1013-1028
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-69

## TUZAK NÖROPATİLERİ

### Tanım

Tuzak nöropatileri sinirin bir segmentinin belli bir bölgede sıkışması ile ortaya çıkan sendromlardır. Bunun sonucunda sinirin dağıldığı bölgede nöropatik ağrı görülür. Karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu ve kübital tünel sendromu ile meralgia paresthetica en sık görülen tuzak nöropatileridir.

Karpal tünel sendromu, median sinirin el bileğindeki karpal tünel içerisinde lokalize kompresyonu sonucu ortaya çıkar. En sık görülen tuzak nöropatisidir. Tüm tuzak nöropatilerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır.<sup>1</sup>

Kübital tünel sendromu, ulnar sinirin dirsekte içinden geçtiği anatomik yapı içinde sıkışması ile ortaya çıkar. Hastalar 5. parmakta ve 4. parmağın ulnar yarısında karıncalanma ve uyuşukluk hissederler. Elde interoseal kaslarda atrofi ve güç kaybı da görülebilir.

Tarsal tünel sendromu, posterior tibial sinirin tarsal tünelde sıkışması ile ortaya çıkar.<sup>2</sup>

Meralgia paresthetica, lateral kütanöz femoral sinirin kompresyonu veya hasarı sonrası üst bacak anterior veya anterolateral yüzeyinde ortaya çıkan irrite edici his veya ağrıdır.<sup>3</sup>

### Patofizyoloji

Karpal tünel sendromuna yol açan birçok neden olsa da, olguların çoğu idiyoPATİKTİR. İdiyopatİK olgulara transvers karpal ligamanın tenosinovitinin neden olabileceği düşünölmekle birlikte patolojik incelemelerde çok az inflamasyon bulgusu görölmüştür. Olguların çoğunda, bağ dokusunun tekrarlayıcı strese maruz kalması sonucu oluşan ödem, vasküler skleroz ve fibrozis görülür. Median sinir iskemisi ve kompresyonunu demiyelinizasyon takip eder. Aynı patofizyoloji kübital tünel sendromu için de geçerlidir.

Tarsal tünel sendromu, genellikle posterior tibial sinirin bilek seviyesinde, içinden geçtiği fibro-osseöz yapıdaki kanalda sıkışmasıyla gelişir. Ancak başka nedenler de sinirin sıkışmasına yol açabilir; örneğin fleksör tendonun sinoviti, romatoid artrit gibi inflamasyona neden olan

durumlar, kırık, venöz stazın yol açtığı ödem gibi nedenler de tarsal tünel sendromuna neden olabilir.<sup>2</sup>

Lateral kütanöz femoral sinir 2. ve 3. lomber sinirlerin arka dallarının birleşmesi ile oluşur. Duysal bir sinir olan lateral kütanöz sinir ingüinal ligaman altından geçerek üst bacakta fasia altında ilerler ve 2 dala ayrılır. Spinal kord çıkışında, abdominal boşluk içinde veya pelvisi terkettiği sırada basıya uğrar. En sık pelvisi terkettiği bölgede bası oluşur ve meralgia parestheticaya neden olur. Bu bölgeye yapılan cerrahi girişimler sonrası oluşabileceği gibi sıkı don lastiği, sıkı kemer, korse, kilo alımı ve travmalar en sık nedenlerdir. L2 veya L3 kök basıları, diyabet, pleksit ise diğer oluşma nedenlerindendir.

### Epidemiyoloji

Karpal tünel sendromu genellikle 30-50 yaş arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sıktır. Prevalansı kadınlarda %3-3.4, erkeklerde ise %0.6-2.7 olarak belirlenmiştir. İnsidans ise kadınlarda 100.000'de 149, erkeklerde 100.000'de 52 olarak saptanmıştır. Ancak tanıda kullanılan kriterlere bağlı olarak bu rakamlar oldukça değişkenlik göstermektedir.<sup>1</sup> Yüksek basınca, aşırı güce, tekrarlayan hareketlere ve titreşime maruz kalınan mesleklerde karpal tünel sendromu gelişme riski yüksektir.

Kübital tünel sendromu, karpal tünel sendromundan sonra ikinci sıklıkta görülen tuzak nöropatisidir. Erkeklerde kadınlara göre 3-8 kat daha fazla görülür.

Tarsal tünel sendromu daha ender görülen bir tuzak nöropatisidir.<sup>4</sup>

Meralgia paresthetica 100.000'de 30 oranında görülür ve erkeklerde daha sıktır.

### Tanı ve Hastaya Yaklaşım

Karpal tünel sendromunun klasik bulgusu elde, median sinir dağılımında gece hissedilen ağrı, karıncalanma-uyuşukluk ve hissizliktir. Tanı konulmasına yardımcı olan birçok fizik muayene yöntemi vardır, ancak hiçbiri kendi başına diyagnostik değildir. Karpal tünel sendromlu hastalarda semptomları yorumlamak oldukça güçtür, hastalar da bulgularını tanımlamakta zorlanırlar. Tanı için median sinir ileti çalışmaları ilk sırada yer almaktadır. %49-84 duyarlılığa ve %95-99



özgünlüğe sahiptir. Ultrason, karpal tünelde yapısal bir sorun düşünüldüğünde yararlı olabilecek ve ikinci sırada başvurulacak yöntemler arasındadır. Tanı koymada en geçerli yol, klinik semptom ve bulgularla elektrodyagnostik verileri birleştirmektir.<sup>1</sup>

Kübital tünel sendromu tanısında, klinik belirti ve bulgularla birlikte elektrodyagnostik yöntemler kullanılabilir.

Tarsal tünel sendromunda tanı öncelikle, medial ve lateral plantar sinirlerin dağılım alanlarında dizestezi, parestezi ve hassasiyet (Valleix fenomeni), Tinel belirtisi pozitifliği ile duyuşsal ve motor değışiklikler ile kendini gösteren klinik bulgulara ve elektrodyagnostik yöntemlere dayanmaktadır.<sup>2</sup>

Klinik ve elektrofizyolojik incelemeler meralgia paresthetica teşhisini koydurur ve taklit edebilecek hastalıkları dışlar.

#### Tedavi

Meralgia paresthetica tedavisinde olaya neden olan patolojinin ortadan kaldırılmasının yanı sıra hissedilen ağrı, yanma, dizesteziyi nöropatik ağrı tedavisindeki prensiplerle ortadan kaldırmak mümkündür. Amitriptilin, gabapentin, pregabalin en sıklıkla kullanılan ajanlardır.

Diğer tuzak nöropatilerinin tedavisinde genel yaklaşım tuzak bölgesindeki basının cerrahi yöntemle kaldırılmasıdır. Cerrahi endikasyon zamanı buna göre önem taşır. Hastalar nörolojik bulguların oluştuğu döneme girmeden uygulanan cerrahi dekompresyonla iyi sonuçlar alır. Nörolojik bulgu dönemi içinde yapılan cerrahi girişimlerde alınan sonuçlar aynı şekilde yeterli olmayabilir. Bu dönemde sinirin epinöral perinöral dokuları içinde gelişen fibrozis sonucu ortaya çıkan konstrüksiyon, proksimalden gelecek olan rejenere liflerin geçişini engelleyebilir ve lokalize aksonal dejenerasyona ek olarak basının distalindeki sinir liflerinde dejenerasyon gelişebilir.

Cerrahi dışı yöntemler basının etkisini azaltmaya yönelik cihazlar, ultrasonik tedavi, lazer tedavisi, oral steroid, NSAİİ, lokal kortikosteroid enjeksiyonu, mesleki ve uğraşıya bağlı risk faktörlerinin giderilmesi gibi yöntemleri içermektedir. Ancak etkileri tartışmalıdır.<sup>1</sup>

Cerrahi girişim için elektrofizyolojik testlerin pozitif olması gereklidir. Cerrahi tedavide tenosinovektomi, internal nöroliz, endoskopik

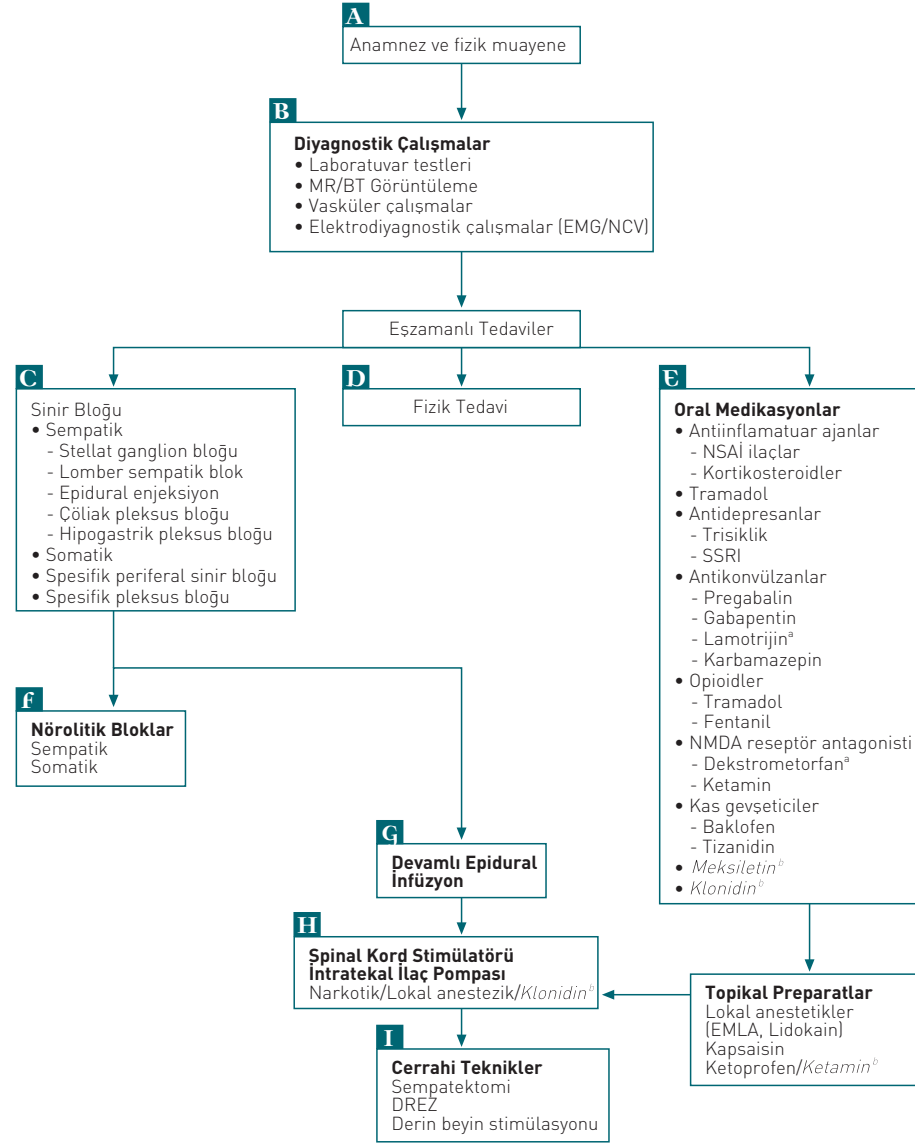
transvers karpal ligamanın gevşetilmesi, açık transvers karpal ligamanın gevşetilmesi gibi yöntemler uygulanabilir.

Tuzak nöropatilerde ortaya çıkan nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan çeşitli antiepileptikler mevcuttur. Bunlar içerisinde gabapentin, pregabalin ve amitriptilin ilk sırada yer almaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki bu ilaçların etkisi yalnızca nöropatik ağrıyı önlemeye yöneliktir.

#### Kaynaklar:

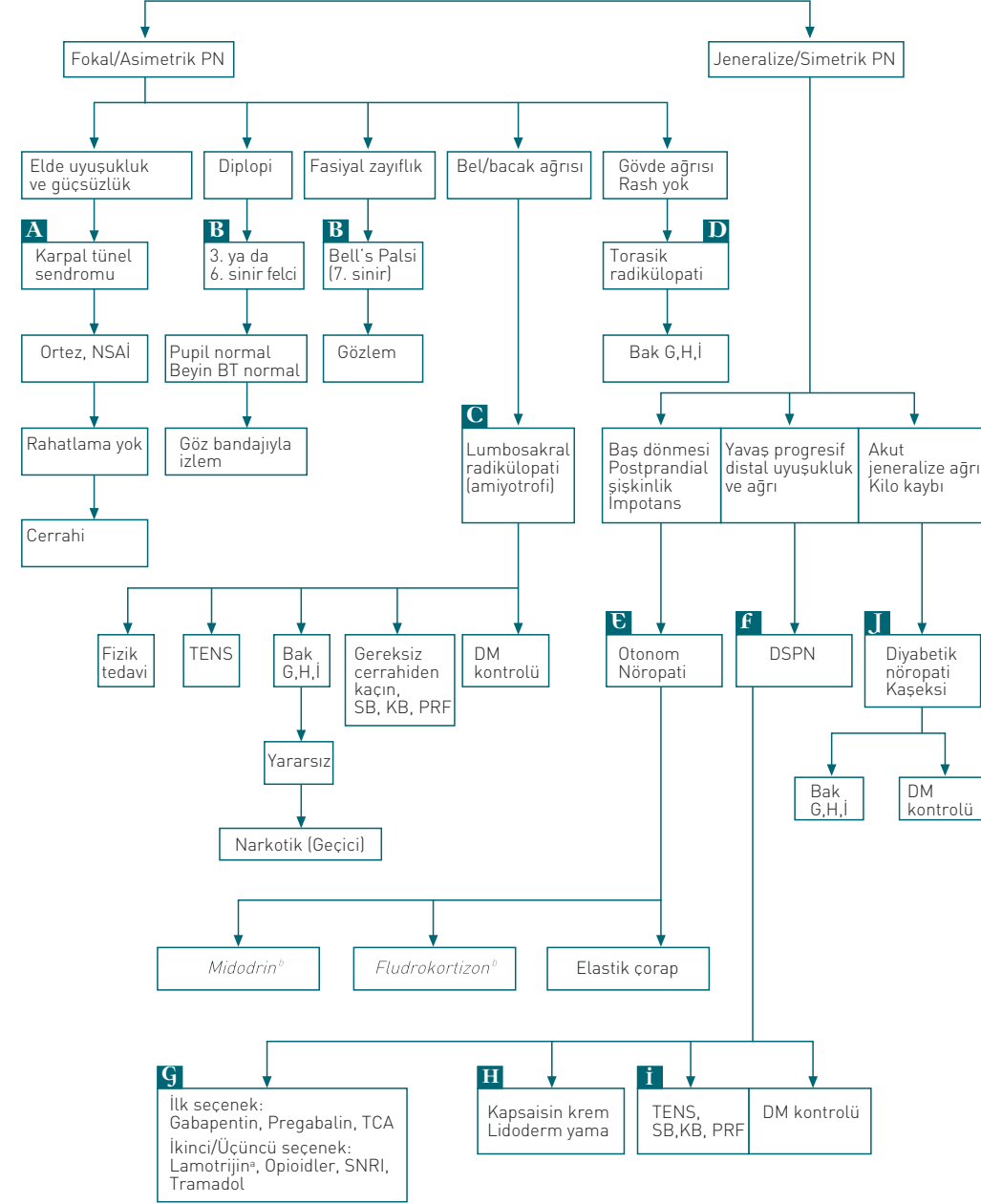
1. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. Ulster Med J 2008;77:6-17
2. Cimino WR. Tarsal tunnel syndrome: review of the literature Foot Ankle. 1990;11:47-52
3. Massey EW. Sensory mononeuropathies. Semin Neurol. 1998;18:177-83
4. DeLisa JA. The tarsal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1983;6:664-70

## Nöropatik Ağrılı Hasta



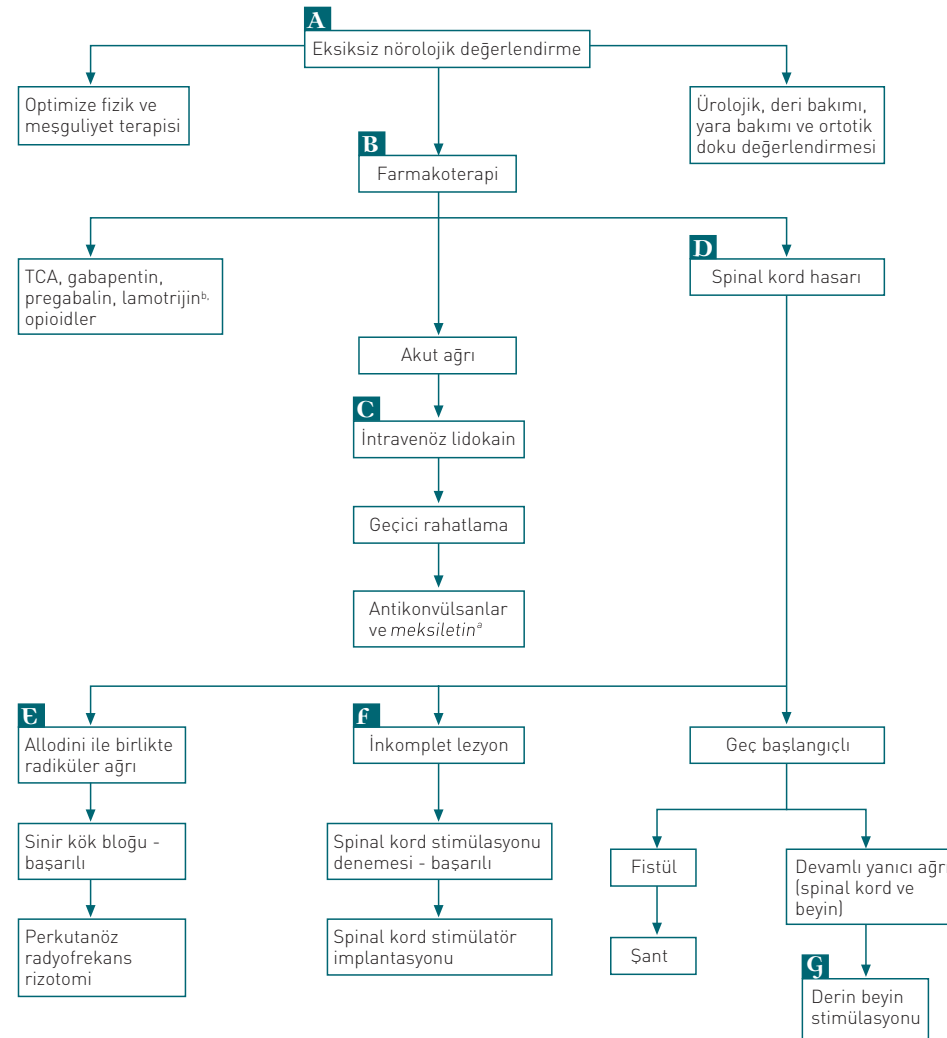
<sup>a</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, <sup>b</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır.  
TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu, EMLA: Eutectic Mixture of Local Anesthetics,  
DREZ: Dorsal Root Entry Zone-Dorsal Kök Giriş Bölgesi

## Dişabetik Nöropati



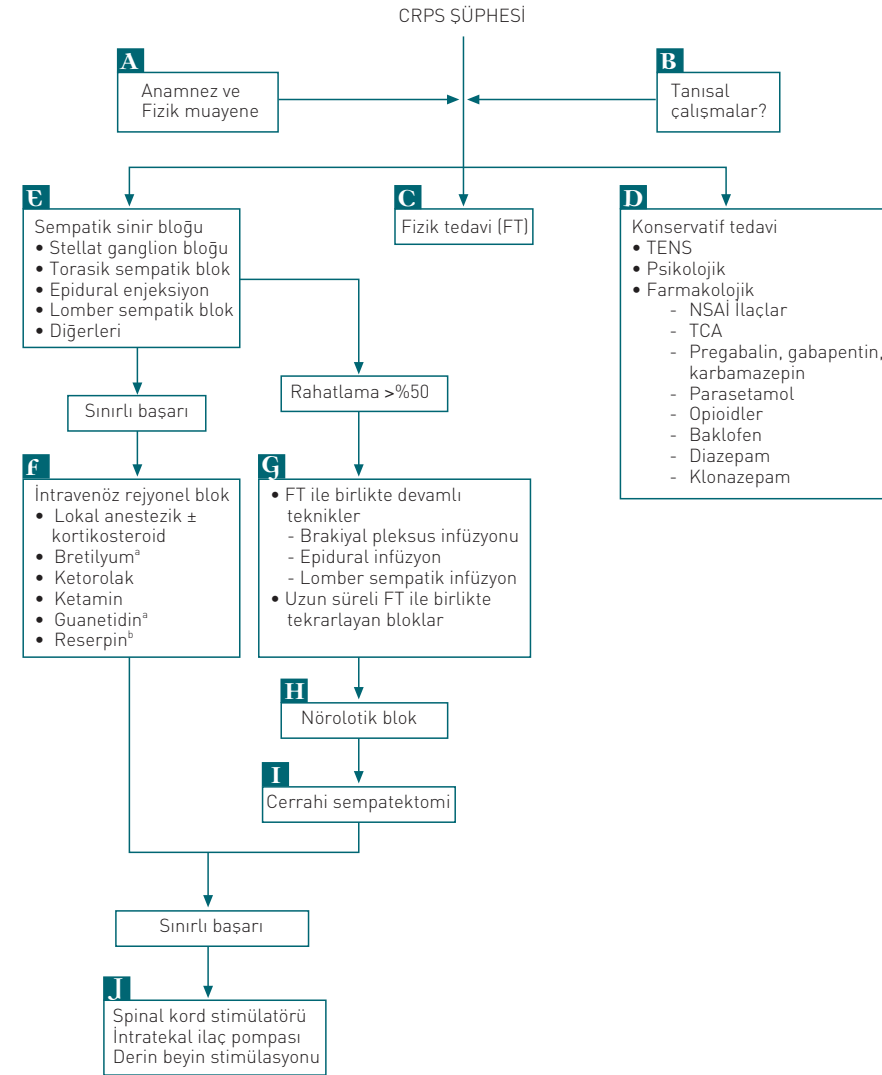
<sup>a</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, <sup>b</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır.  
SB:Sempatik Blok, KB:Kök Bloğu, PRF:Pulse Radyo Frekans, DSPN: Distal Simetrik Polinöropati, TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu,

## santral ağrı sendromu



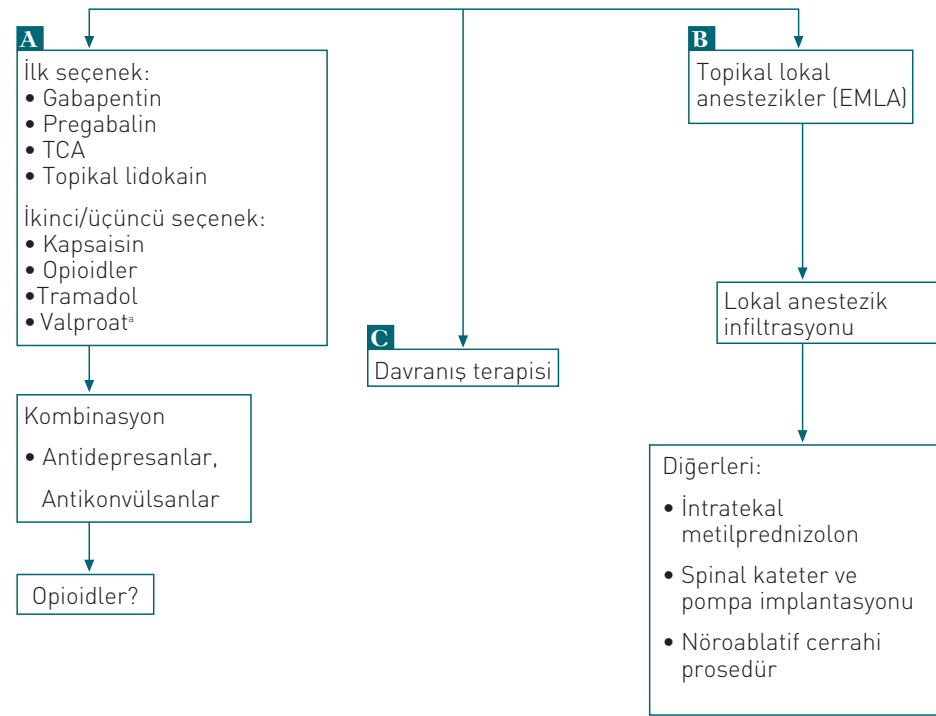
<sup>a</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır, <sup>b</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, TCA: Trisiklik antidepresanlar

## kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS)



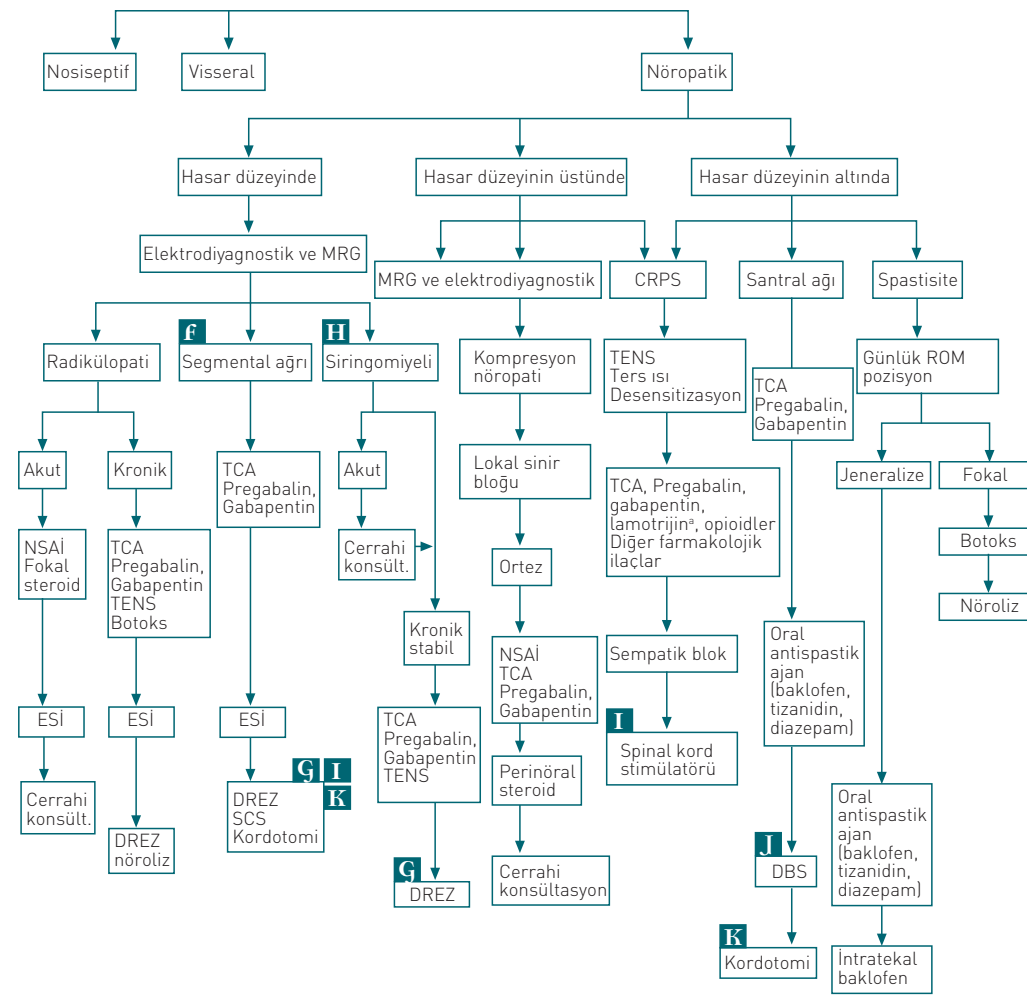
<sup>a</sup>Ülkemizde bulunmamaktadır, <sup>b</sup>Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu, FT: Fizik Tedavi.

## post-herpetik neuralji



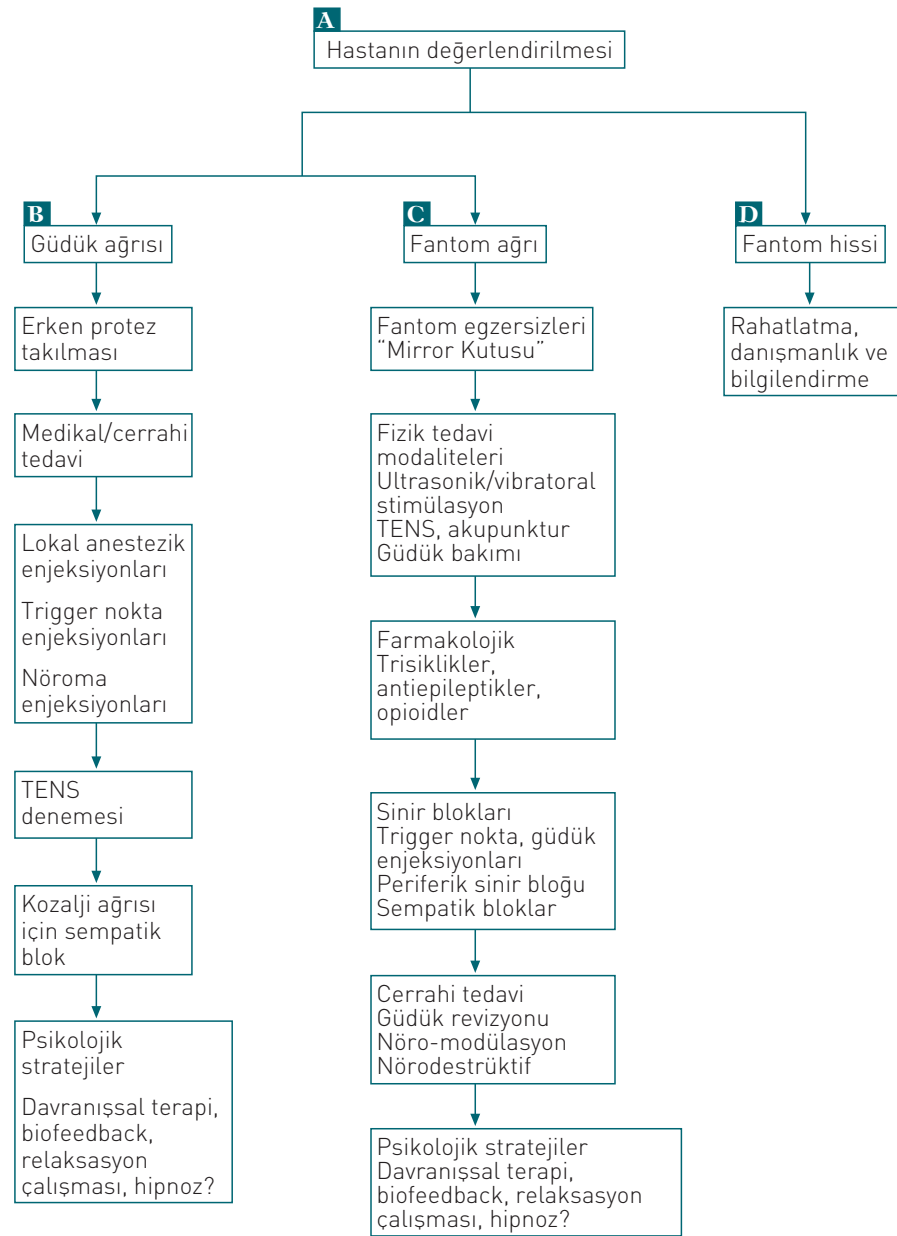
\*Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, TCA: Trisiklik antidepresanlar, EMLA: Eutectic Mixture of Local Anesthetics

## spinal kord hasarlı hasta



\*Ülkemizde ağrı/nöropatik ağrı endikasyonu bulunmamaktadır, TCA: Trisiklik antidepresanlar, TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu, DREZ: Dorsal Root Entry Zone-Dorsal Kök Giriş Bölgesi, DBS: Derin Beyin Stimülasyonu, SCS: Spinal Kord Stimülasyonu, CRPS: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu

## Fantom Ağrı



TCA: Trisiklik antidepressanlar, TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu,

## Nöropatik Ağrı Tedavisinde İrrasyonel İlaç Kullanımı Üzerine Bir Çalışma

Nöropatik ağrı (NA), sinir sistemini etkileyen bir hastalık ya da lezyon sonucu oluşan kronik bir ağrıdır<sup>1</sup> ve toplumun yaklaşık %2-3'ünde görülmektedir.<sup>2</sup> Nöropatik ağrı anti-inflamatuvar ilaçlar ve opioidler ile tedaviye iyi yanıt vermeyip antiepileptikler ile etkin şekilde tedavi edilebilmektedir.<sup>3</sup>

Ülkemizde nöropatik ağrı tedavi yaklaşımlarını anlayabilmek için IMS (Information Medical Statistics) reçete verilerinden yola çıkarak bir çalışma gerçekleştirdik. Bu çalışmamızın amacı, Türkiye'de nöropatik ağrı tedavisinde irrasyonel ilaç kullanımı yani etkinlik verisi olmadığı halde kullanılan tedavilerin ve komplikasyonlarının yol açtığı kaynak israfı hakkında fikir sahibi olmaktır.

Bu amaçla IMS verileri incelendiğinde, nöropatik ağrı teşhisine bağlı olarak yazılan reçetelerde antiepileptikler(antikonvülsanlar), antidepresanlar gibi ülkemizde kabul edilmiş endikasyona sahip ilaçlar yanında, NSAİİ, merkezi kas gevşetici, vitamin, non-narkotik analjezik gibi endikasyonu olmayıp genelde ağrı tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının da yüksek oranda reçete edildiği görüldü.<sup>4</sup> Yukarıda zikredilen bu ikinci grup ilaçların nöropatik ağrı tiplerinin büyük bir bölümünde ülkemizde endikasyonlarının ve etkinliğinin olmaması nedeniyle bu tedavi yaklaşımları irrasyonel ilaç kullanımı kapsamında değerlendirildi.

Çalışmada, IMS Türkiye verileri ve PROMED Sağlık Danışmanlık A.Ş. veritabanından elde edilen veriler kullanılarak Türkiye'de nöropatik ağrı için reçete edilen tedavilerin ilaç maliyeti ortaya kondu.<sup>4,5</sup> Bu gruplar içinde yan etkileri nedeniyle ek kaynak kullanımı gerektiren NSAİ ilaçlar ayrıca ele alınarak, nöropatik ağrı için NSAİ tedavisi alan hasta sayısı tahmin edildi. Tedavi kılavuzları ve literatür verileri ile NSAİ ilaçlarının üst gastrointestinal sistem (ÜGİS) yan etkileri belirlendi.<sup>6-10</sup> Bu yan etkilere bağlı olarak hastaneye başvuran hastalara uygulanan sınıflama ve tedavi yaklaşımları, bu konudaki tedavi kılavuzlarının içerdiği hasta akış şemalarına göre oluşturuldu, ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların verileri ve konunun uzmanı fikir liderlerinin de katkılarıyla düzenlendi ve tedaviye bağlı maliyetler Resmi Kurumlar Fiyat Listesi 2007 üzerinden hesaplandı.

### Sonuçlar

IMS Türkiye verilerine göre nöropatik ağrı tedavisi için Temmuz 2007 ve Haziran 2008 tarihleri arasında 8.500.346 reçete yazıldığı öngörülmüştür. Bu reçetelerin içerdiği ilaçların maliyetinin 96.280.290 YTL olduğu tahmin edilmiştir. Reçete edilen ilaç grupları endikasyonu olan (antidepresanlar, antikonvülsanlar) ve olmayan (NSAİİ, vitaminler ve narkotik olmayan analjezikler) olarak ayrıldığında endikasyona bağlı olarak kullanılan ilaçları içeren grubun maliyetinin yalnızca 48.334.639 YTL olduğu öngörülebilir. Buna karşın irrasyonel tedavinin yalnızca ilaç maliyeti 47.945.651 YTL olarak hesaplanabilir.

PROMED verilerine göre NSAİ ilaçlarının yan etkilerinden korunmak için tedaviye eklenen proton pompası inhibitörü (PPI) ilaçların maliyeti NSAİİ maliyetinin %25'i olan 4.456.130 YTL olarak öngörülmektedir. NSAİ ilaçların yol açtığı ÜGİS yan etkilerinin tedavi maliyeti ise 3.109.650 YTL olarak tahmin edilmiştir. Böylece NSAİ ilaç kullanımına ayrılan toplam kaynak, doğrudan ilaç maliyeti olan 17.824.521 YTL ile beraber 25.390.301 YTL olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla, NSAİİ kullanımına bağlı ek maliyetler de göz önünde bulundurulduğunda, nöropatik ağrı tedavisi için irrasyonel ilaç kullanımına ayrılan kaynak;

• NSAİ ilaç bedeli	17.824.521
• Narkotik olmayan analjezikler	950.137
• Merkezi kas gevşeticileri	20.072.965
• Vitaminler	9.098.028
• PPI ilaç maliyeti	4.456.130
• NSAİ yan etki tedavileri	3.109.650

Toplam irrasyonel ilaç kullanım maliyeti 55.511.431 YTL olarak belirlenmiştir.

Öngörülebileceği gibi çalışmamızın kısıtlılıkları da vardır. Örneğin bu çalışmamızda NSAİ ilaçlar dışındaki ilaçların yan etkileri ve yol açtıkları maliyetler detaylandırılmamıştır. Mide kanaması şikayeti ile hastaneye başvuran hastalarda görülen %10 civarındaki ölüm oranı da konu dışı

bırakılmıştır. Benzer şekilde hesaplanan maliyet kalemlerinde yan etkilere bağlı işgücü kaybı, bunun topluma getirdiği yük ve uzamış başarısız tedavi maliyetleri gibi doğrudan olmayan maliyetler de dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızın irrasyonel tedavi yaklaşımlarının yol açabileceği kaynak israfı hakkında aydınlatıcı olduğunu ve ülkemizdeki tedavi hizmetlerinin akılcı şekilde yerleşmesinin gereği olan kalıcı davranış değişikliklerinin sağlıkla ilişkili tüm paydaşların eğitimlerinin yanı sıra tanı-tedavi kılavuzları ile de desteklenmesini önermekteyiz.

#### Kaynaklar:

1. Treede RD. Consensus Statement on Redefinition of Neuropathic Pain and a Proposal for a Grading System. *European Journal of Pain*; 2007;11:S1-S57
2. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Chokan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12:13-21
3. Serpell MG; Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
4. IMS reçete datası. MAT 06 2008 Nöropatik Ağrı reçeteleri.
5. Promed Bilgi Yönetim Sistemleri ve Sağlık Danışmanlık A.Ş. veritabanı 2008
6. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1153-69
7. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. AASPE Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options for DPNP. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81: S12-25
8. De Muckadell OB, Schaffalitzky Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, Eriksson S, Ferndtrom P and Hasselgren G. Effect of Omeprazole on the Outcome of Endoscopically Treated Bleeding Peptic Ulcers Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicentre Study. *Scandinavian J Gastroenterol* 1997;32:320-327
9. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093-9
10. Rodríguez LAG, Hernandez-Diaz S. Review: The Risk of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Glucocorticoids, Acetaminophen, and Combinations of these Agents, *Arthritis Res.* 2001;3:98-101





