

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

Prof. Dr. Hatice UĞURLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**SPİNAL KORD YARALANMASI İLE
İLİŞKİLİ NÖROPATİK AĞRISI OLAN
HASTALARDA PREGABALİN VE
GABAPENTİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Önder ÖZERBİL

Uzmanlık Tezi
Dr. Ercan KAYDOK

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ağrı	5
2.1.1. Ağrı sınıflandırılması	
2.1.2. Ağrı nörofizyolojisi	
2.2. Nöropatik ağrı	16
2.2.1. Nöropatik ağrı mekanizmaları	
2.2.2. Nöropatik ağrıda tanı	
2.3. Spinal kord	29
2.3.1. Spinal kord anatomisi	
2.3.2. Spinal kord yaralanması	
2.4. Spinal kord yaralanmasında nöropatik ağrı	38
3. MATERYAL VE METOD	57
3.1. Tedavi programı	62
3.2. İstatistik	63
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA	92
6. ÖZET	102
7. SUMMARY	104
8. TEŞEKKÜR	106
9. KAYNAKLAR	107
10. EKLER	118

KISALTMALAR

ADN :	Ağrılı diabetik nöropati
BDÖ :	Beck Depresyon ölçeği
GABA:	Gamaaminobutirik asit
HADS :	Hastane anksiyete-depresyon ölçeği
IASP :	Uluslararası ağrı çalışma birliği
KBAS:	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
LANSS :	Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi
LT :	Lattinen testi
MS :	Multiple skleroz
NA :	Nöropatik ağrı
NAS :	Nöropatik ağrı skalası
NE :	Norepinefrin
NMDA :	N-metil-D-aspartat
PHN :	Postherpetik nevralji
PAG :	Periaquaduktal gri cevher
SF-36 :	Sort form -36
SKY :	Spinal kord yaralanması
SNRI :	Selektid serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörleri
SSRI :	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
SSS :	Santral sinir sistemi
TSAD :	Trisiklik antidepresan
VCCS :	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord yaralanması, travmatik veya travmatik olmayan sebeplere bağı olarak meydana gelen hastanın kendine bakım, mobilizasyon ve günlük yaşam aktivitesinde önemli derecede sınırlanmaya sebep olan bir hastalık grubudur.

SKY yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) milyonda 40 yeni vaka olarak bildirilmektedir. ABD’de yaşayan spinal kord yaralanmalı kişi prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 2004 yılında 246.882 spinal kord yaralanmalı kişi olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında milyonda 12.7 kişi olarak saptanmıştır.

Spinal kord yaralanması sonrası hastalarda spastisite, nörojenik mesane-barsak bozuklukları, derin ven trombozu, bası yaraları , otonomik disrefleksi, cinsel sorunlar, heterotopik ossifikasyon, pulmoner disfonksiyon, psikolojik sorunlar, postravmatik siringomyeli ve nöropatik ağrı gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Spinal kord yaralanmasında nöropatik ağrı günlük yaşam aktivitelerinde ve mevcut olan fonksiyonların kullanımında kısıtlılıklara sebep olabilen önemli bir sorun olmaktadır. SKY lı hastaların %40’ında gözlenmekte ve genellikle yaralanma sonrası 3-6 ay içinde başlamakta , ne yazık ki takiplerde 5 yıla kadar sürdüğü gösterilmektedir.

Ağrıyı kalıcı olarak tedavi edecek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ancak çeşitli farmakolojik ve non farmakolojik tedavi modaliteleriyle hastanın ağrısı azaltılmaya çalışılmaktadır. Farmakolojik tedavi yöntemleri arasında Trisiklik antidepresanlar (TSAD), yeni antidepresanlar (SSRI ve SNRI), %5’lik lidokain içeren bantlar , gabapentin ve pregabalin gibi antikonvülzanlar, opioidler ve tramadol tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Kullanılan farmakolojik ajanların birçoğunun spinal kord yaralanmasına bağı nöropatik ağrıda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Ancak benzer etki mekanizması ile etki ettiği bilinen gabapentin ve pregabalini karşılaştıran çalışma yoktur.

Bu çalışmada SKY’na sekonder gelişen nöropatik ağrıda gabapentin ve pregabalinin etkinlik ve yan etki potansiyelini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI:

Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlar. Bu tanım ile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğu ifade edilmektedir. Ağrı yalnızca bir duyu değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşun emosyonel reaksiyondur. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (1).

Nosisepsiyon, potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek uyarılar tarafından, özellikle ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyarılara karşı, sinir sistemi içinde nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoryal aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (2). Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosiseptif nitelikte değildir (3).

2.1.1. AĞRININ SINIFLAMASI

Ağrıyı; süresine, fizyopatolojisine (nosiseptif veya nöropatik ağrı), etyolojisine (postoperatif ağrı veya kanser ağrısı) veya etkilendiği yere göre (bel ağrısı, baş ağrısı, pelvik ağrı, karın ağrısı) sınıflandırmak olasıdır. Ağrının sınıflandırılması tedavi yöntemi ve ilaçların belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır.

- 1) Fizyolojik- Patolojik
- 2) Süresine göre
- 3) Kaynaklandığı bölgeye göre
- 4) Mekanizmalarına göre (4) .

2.1.1.1. Fizyolojik-Patolojik Ağrı Sınıflaması

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

Patolojik ağrıda ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır (4).

2.1.1.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

Akut Ağrı

Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer,zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Akut ağrı; bir sendrom yada bir hastalık değil, bir semptomdur (4).

Kronik Ağrı

Kronik ağrı, akut hastalık olayının beklenenden uzun sürmesidir ve sıklıkla 6 aydan uzun süreli ağrı olarak tanımlanır (3).

Kronik ağrıda fizyolojik değişiklikler ile ağrı arasındaki ilişki azalarak psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler ön plana çıkar. Kronik ağrıda tabloya depresyon, anksiyete, sosyal ve ekonomik problemler de eklenmekte ve hastanın değerlendirilmesi güçleşmektedir. Kronik ağrılı hastada çok çeşitli etyolojik faktörler rol oynayabilir. Bunların arasında; dokuda tahribat oluşturan hastalıklar, fonksiyonel-somatik faktörler, sinir harabiyeti oluşturan hastalıklar, psikiyatrik faktörler, kişilik ve davranış faktörleri sayılabilir. (2,4)

2.1.1.3 Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması

Somatik Ağrı

Somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Somatik ağrı, sinir uçlarının mekanikveya kimyasal uyarı ile stimule olması, konnektif dokuda kronik gerilme oluşturan patolojik olay veya innerve yapıların inflamasyonu ile oluşur. Ani başlayan, keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır (2,4).

Visseral Ağrı

İç organlardan veya onların örtülerinin yaralanmalarının sinyallerinden başlayan ağrıdır. Yavaş başlayan, künt, lokalizasyonu güç olan, kolik veya kramp tarzındaki ağrılardır. Yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir (4).

Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sisteminin rol aldığı, tutulduğu ağrılardır. Damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi örnek verilebilir (2, 4).

2.1.1.4 Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı (NSA) deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan doku hasarına bağlı ağrılara denir. Spor yaralanmaları ile ilişkili ağrılar, mekanik bel ağrısı, artrit ağrısı veya cerrahi sonrası ağrı NSA örnektir (1,2). Nosiseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler (4).

Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı (NA) somatosensoriyal sistemin anormal uyarılmasına bağlı ağrılar için kullanılır. Kronik bir ağrıdır ve başlangıcında sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu vardır. Çok farklı mekanizmalarla oluşabilir. Periferik nöropatiler, refleks sempatik distrofi ve santral ağrı NA çeşitleridir (1-5).

Reaktif Ağrı

Motor ya da sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Myofasial ağrılar reaktif ağrılar arasında sayılabilir (2,6).

Psikojenik Ağrı

Ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilebilen bir ağrıdır. Genellikle hastanın farkında olmadığı bir emosyonel sorun veya stres vardır (1).

Deafferantasyon Ağrısı

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoriyal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, fantom ağrıları örnektir (3).

2.1.2. AĞRI NÖROFİZYOLOJİSİ

2.1.2.1 Nosiseptif sistem

Ağrının medikal tedavisi, ağrı olayının fizyolojisi ve nöroanatomisinin anlaşılması ile kolaylaşmıştır. Nosiseptör terimi ağrı sensitif nöron anlamında kullanılır (3).

Nosiseptif sistem, ağrı bilgisini (zararlı uyaran) alan ve kortekse taşıyan sensoryal nöronlardan oluşur. Bu sistem periferden kortekse kadar uzanan, esas olarak birbirlerine zarar bilgisini sinaplarla ileten 3 ana sensoryal nöron grubunu kapsamaktadır. Primer afferent sensoryal nöron (I. nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talomo-kortikal (III. nöron grubu) projeksiyon nöronu (7).

Ağrı Reseptörleri ve Periferik Afferent Yollar

Von Frey'e göre periferik ağrı mekanizmalarında yüksek derecede spesifite vardır. Sensoryal lifler kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar (Tablo1).

Tablo 1: Duyusal periferik lif tiplerinin sınıflandırılması, fonksiyon ve disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar

Lif Tipi	Alternatif İşaret	Lif Kalınlığı (μ)	İletim Hızı(m/sn)	Fonksiyon veya Disfonksiyonu ile ilişkili Semptom
A- α ve β büyük kalın miyelinli	II	5-20	30-70	Dokunma basınç
A- γ	Ia	3-6	15-30	İğcik afferentleri
A- δ küçük ince miyelinli	III	2-5	12-30	Ağrı ve sıcaklık soma dokunması(keskin, delip geçici iğneleyici ağrı)
B		1-3	3-15	
C küçük miyelinsiz, polimodal	IV	0,3-1,1	0,5-2	Yavaş ağrı ve sıcaklık (künt, yakıcı, iyi lokalize edilemeyen)

Primer duyusal nöronların distal aksonlarındaki iki tip Afferent lif, ağrılı uyarılara (olası doku hasarı) maksimal yanıt verir. Bir tip çok ince miyelinsiz yavaş ileten C lifleri (0,3-1,1 μ çaplı), diğer tip ise ince miyelin kılıfı bulunan, hızlı ileten A-delta (A- δ) (2-5 μ çaplı) lifleridir. Her iki primer ağrı afferentlerinin veya reseptörlerinin periferik uçarı'da serbesttir. Sinir uçları deride ve diğer son organlarda yaygın bir şekilde dallanmıştır. Bunlar schwann hücreleri ile kaplıdır fakat miyelin içermezler veya çok az miyelin içerirler.

Serbest uçlar veya reseptörler üç ana kategoriye ayrılmaktadır: Mekanoreseptörler, termoreseptörler ve polimodal nosiseptörler. Her uç, sinir membranında bir aksiyon potansiyeli içinde uyarının enerjisini iletir. İlk iki tip sırayla zararsız mekanik, termal uyarılarla aktive edilir. Mekanik uyarılar hem A- α hem de C liflerince taşınır, termal uyarılar ise daha çok C liflerince taşınır. C liflerinin çoğu polimodaldır ve en fazla ağrılı veya doku hasarına neden olan uyarılarla eksite olurlar. Fakat mekanik veya termal uyarılara ve inflamasyonla ilgili kimyasal uyarılara da yanıt verebilirler. Bundan başka belirli A- α lifleri dokunma, sıcaklık ve basınç uyarılarına da şiddetleriyle doğru orantılı olarak yanıt verebilirler (8,9).

Periferik Afferent liflerinin her iki tipide dorsal kök ganglionunda (DRG) hücre gövdesine sahiptir; bu hücre gövdesinin santral uzantıları dorsal kök boyunca, spinal kordun dorsal boynuzuna uzanır. Ağrı afferentleri kök giriş bölgesinin başlıca lateral bölümünü kaplarlar.

Spinal kord içinde çok sayıda en ince lifler Lissauer traktusu denen ayrı bir sarmal oluştururlar. Bu Lissauer traktusu ağırlıklı olarak bir ağrı yoludur. Fakat derin sensoriyal ve proprioseptif lifleride içerir. Son yıllarda primer nosiseptif C-afferent nöronlar hasar veya inflamasyondan sonra değişen nörokimyasal özelliklerine göre histokimyasal olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yeni sınıflama peptid içeriklerine, oluşturdukları reseptörlere ve spinal kord'da sonlanmalarına göre yapılmıştır (7-9).

Spinal Kord

Medulla spinalisin (MS) dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Afferent ağrı lifleri, Lissauer traktusunu geçtikten sonra arka boynuzun gri maddesinde ağırlıklı olarak da marjinal zonda sonlanırlar. Liflerin çoğu korda giriş segmentlerinde sonlanırken bazıları ipsilateral olarak bir veya iki rostral veya kaudal segmente uzanır. Bazıları ise anterior kommissur yoluyla kontralateral arka boynuza geçer.

Rexed'in kedilerde yaptığı hücre yapısı çalışmaları, sekonder aksonların arka boynuzda afferent sensoriyal liflerin sinaps yerlerinin altı tabaka veya laminada düzenlendiğini

göstermiştir. İnce miyelinli lifler (A- \bar{C}) başlıca Rexed'in lamina I'inde (Waldeyer'in marjinal hücre katmanı) ve lamina II'nin dış bölümünde sonlanırlar. Bazı A- \bar{C} ağrı lifleri dorsal gri maddeye penetre olurlar ve lamina V'in lateral bölümünde sonlanırlar. Miyelinsiz C lifleri lamina II'de (sustantia gelatinosa) sonlanırlar. Lamina I'de A- \bar{C} ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları (NS), lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı "wide dynamic range" projeksiyon nöronları (WDR) bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif aktivitede depolarize olarak impulsu, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar. Nosiseptif impuls aynı zamanda spinal kord eksitatuvar internöronlar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyarak spinal refleks cevaba (sempatik refleks cevap-motor refleks cevap) yol açar (7,8).

Spinal Korddan Beyine İletim

Hücre gövdeleri dorsal boynuz laminalarında olan projeksiyon nöronları, nosiseptif impulsu beyine çıkan sistem ile ulaştırırlar.

Çıkan sistem çoğunlukla WDR nöronlarından oluşur. Kapsadığı yollar başta spinotalamik yol (STT) olmak üzere spinoretiküler yol (SRT), spinomezenterik yol (SMT), postspinal dorsal kolumn yol (PSDCT) ve propriospinal multisinaptik assendan sistemdir (PMAS)(7) .

Projeksiyon nöronlarının çoğu STT içinde seyredir. STT nöronların aksonları spinal kordu çaprazlayarak karşı tarafa geçerler ve anterolateral fasikül (ALF) içinde talamusa kadar uzanırlar. STT'de nöronlar iki ana demet oluştururlar.

Lateral seyreden neospinotalamik yol (NST-lateral sistem) ve medial seyreden paleospinotalamik yol (PST-medial sistem). STT'nin neospinotalamik kısmını oluşturan aksonların hücre gövdeleri yüzeysel dorsal boynuzda lokalizedir. Kalın liflerden oluşurlar ve hiç kesintisiz olarak lateral talamusa gelirler ve buradaki nukleuslarda sonlanırlar.

Paleospinotalamik aksonların hücre gövdeleri ise derin laminalardadır. İnce olan bu lifler başta formasyo retikularis (FR) olmak üzere periaquaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamusa projekte olarak talamusa ilerler ve medial talamustaki nukleuslarda sonlanırlar.

STT'nin medial nöronları, projekte oldukları bölgeler nedeni ile nosiseptif supraspinal refleks cevaplardan (kardiovasküler, solunum, gastrointestinal sistem cevapları, metabolik cevap, dikkat kaybı ve uykusuzluk, midriazis) sorumludur. Lateral ve medial talamusda sonlanan STT nöronları, talamusda ağrı bilgisini somatosensoryal kortekse taşıyan III. grup nöronlar ile sinaps yaparlar (8,10).

SRT ve SMT'lerinin inen inhibe edici sistemin aktivasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir. PSDCT ve PMAS visseral ağrıda önemlidir. Çıkan sistemin bu son iki yolu, diğerleri gibi anterior funikulus içinden yukarı çıkmazlar. Bu nedenle kordotomi sonrası kalan ağrının nedeni olarak gösterilirler (6-8).

Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks

Son on yıla kadar korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi olduğu gösterilememiş olmasına rağmen, ağrı bilgisinin kortekste aktivasyona neden olduğu kabul edilmiştir. Bu görüş 1991 yılında pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan çalışmalarda korteksin nosisepsiyon ile ilişkisinin açıkça ortaya konmasıyla doğrulanmıştır. Kortekste pek çok bölgenin, nosiseptif uyarı ile aktive olduğu saptanmıştır. Hatta akut ve kronik ağrının görüntülerinin farklı olduğu ileri sürülmüştür.

Nosiseptif uyarının aktive ettiği bölgeler primer–sekonder korteks (S1,S2) anterior singulat korteks ve prefrontal kortekstir (7).

Lateral talamusdan projekte olan nöronlar primer ve sekonder duyuşal kortekste (S1 ve S2) (somatosensoryal korteks) sonlanırlar. NST nöronları ve sinaps yaptıkları S1 ve S2'de sonlanan III. nöron grubu beraberce lateral sistem olarak isimlendirilir. Bu sistem ağrının sensoriyal-diskriminatif komponentinin (ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) oluşumunda pay sahibidir. Medial talamusdan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme (LS) uğrayarak (emosyonel cevap), anterior singulat korteks (ASK) ve prefrontal kortekste sonlanırlar. PST nöronları ve sinaps yaptıkları anterior singulat kortekste ve prefrontal kortekste sonlanan III. grup nöronlar beraber medial sistem olarak isimlendirilir ve ağrının affektif-motivasyonel komponentinden sorumludur (7).

2.1.2.2. İnhibisyon Sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre, inhibisyonu sağlayan özel bir sistem vardır (Endojen analjezi sistemi) ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır.

Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşim belirler. Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır.

Kısaca, nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir. İnhibisyonda başta opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin), inhibitör amino asitler (gamaaminobutirik asit (GABA), glisin) ve monoaminler (norepinefrin (NE), serotonin (5-HT)) olmak üzere purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynar (7).

Spinal (Segmental) İnhibisyon

Spinal kord dorsal boynuzunda presinaptik yerleşim gösteren inhibitör internöronlar ile gerçekleştirilir. Segmental inhibitör internöronların aktivasyonu primer afferent nöronun aktivasyonu ile başlar. Spinal inhibisyonda rol oynayan nörotransmitterler GABA, opioid peptidler ve glisindir. Spinal inhibitör internöronlar, presinaptik olarak spinal kord dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksitatuvar nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımlarını sınırlarlar (7).

Supra Spinal İnhibisyon

Bu sistemin orta beyinde iki ana kaynak bölgesi vardır: PAG (Periaquaduktal gri cevher) ve lokus seruleus (LC). PAG hem rostral yapılardan inhibe edici impulsları alır, hem de spinal kord arka boynuzuna inen inhibe edici impulslar gönderir.

PAG'ın rostral yapılardan aldığı impulsler limbik sistemden, talamustan, hipotalamustan, bilişin olduğu frontal ve insular korteksten kaynaklanmaktadır ve bu gelen impulsler endorfinerjiktir (kortikal inhibisyon). PAG'dan spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magnusa (NRM) uğrayarak arka boynuzda inerler ve lamina I, II ve V'de sonlanırlar.

PAG'ın ventrolateral bölümünden kaynaklanan nöronlar opioid sistem ile dorsal bölümünden kaynaklananlar ise nonopioid sistem ile ilişkilidir. PAG maddenin uyarılması ile oluşan analjezi endojen opiyatlar aracılığı ile olur ve dokunma, proprioseptif veya termal duyuyu etkilemez. Opiat reseptörlere endojen enkefalin, betaendorfin ve dinorfinin bağlanması veya eksojen opiatların bağlanması PAG maddeden spinal korda inen analjezik yolları aktive eder (Tablo 2).

Tablo 2: İnen ağrı modülasyon yolları

İnen ağrı modülasyon yolları	1.Sinaps	3 sıra sinaps	Ulaştığı yer
PAG	Dorsolateral funikulus	Nuc rafe magnus rostral ventromedial meddula beyin sapı opioid reseptörleri	Dorsal boynuz opioid reseptörleri NA, 5HT
Locus Ceruleus	Ventrolateral funikulus, pons yolu		Dorsal boynuz opioid reseptörleri NA, 5HT

Lokus seruleus kökenli nöronlar noradrenerjiktirler, medullada nukleus retikularis giganto sellularisden (NRGS) geçerek spinal korda iner. İnen inhibe edici sistemin nöronları (PAG ve LC) dorsolateral funikulus içinde arka boynuzda inerler ve nörotransmitterleri noradrenalin, serotonin ve opioid peptidlerdir (8,11).

Periferik İnhibisyon

İmmun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşmektedir. İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri (PIC) açığa çıkaran immün hücreler, geç dönemde analjezik mediatörler üreterek analjeziye katkıda bulunurlar.

Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler (AIC) ve somatostatindir. Somatostatin hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. AIC'ler (IL-4, IL-10, IL-3), PIC'lerin üretimlerini ve salınımlarını inhibe ederek siklooksijenaz (COX) ürünlerinin, sempatik aminlerin, lökotrien B4'ün (LB4) azalmasını sağlayarak inflamasyonu sınırlarlar ve periferik analjezi oluşumuna katkıda bulunurlar.

Opioid peptidler periferde inflamatuvar dokudaki immün hücrelerde sentez edilir ve kortikotropin salınan hormon (CRH) ve interlökin-1'in (IL-1) tetiklemesi ile açığa çıkarılır (santral sinir sisteminde -hipofizde- olduğu gibi). Salınan opioid peptidler, primer sensoryal afferent nöronda mevcut olan veya sayısı artan veya aktifleşen opioid reseptörlere bağlanırlar ve intrasellüler bazı mekanizmaları aktive ederek periferik opioid analjeziyi sağlarlar. Spinal opioid analjezik mekanizmada olduğu gibi periferde de voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler (7).

2.2. NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı; “Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı” (International Pain Study Administration; IASP) tarafından sinir sisteminin lezyonu veya disfonksiyonu sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımda lezyonun tipinden bahsedilmemesine karşın genel olarak anlaşılan lezyonun periferik sinirlerde oluşturduğu küçük fibrillerin hasarı veya santral sinir sisteminde spino-talamo-kortikal hasarla birlikte somatosensoriyal yolları içermesidir (11).

1973 yılına kadar nöropatik ağrı guidelinelar’da yer almaz iken bu tarihten itibaren guidelinelara girmiş ve önemli bir yer almaya başlamıştır. 1979 yılında IASP tarafından ağrı terimleri yayınlanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: IASP Ağrı Terimleri

Ağrı terimi	Tanım
Allodini	Ağrılı olmayan bir stimulusun neden olduğu ağrı
Kozalji	Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı
Santral ağrı	Başlangıcında veya sebebinde SSS disfonksiyonu veya lezyonu olan ağrı
Disestezi	Spontan veya hoş olmayan anormal duyu
Hiperalezi	Ağrılı stimulusa artmış cevap
Hiperpati	Uyarıya anormal ağrılı cevap ile karakterize ağrılı sendrom
Nöralji	Bir sinir veya sinirlerin bozukluğundaki ağrı
Nöropati	Bir sinirdeki patolojik veya fonksiyon bozukluğu
Nosiseptör	Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimulusa karşı aşırı duyarlı spesifik reseptör
Noksiyöz stimulus	Normal dokuda hasar oluşturacak stimulus
Parestezi	Spontan veya uyarılma ile oluşan anormal duyu
Anestezi	Ağrılı stimulus ile ağrının yokluğu

Nöropatik ağrı, sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanabilmekteyse de bazı uzmanlar dar bir tanımlama olan “disfonksiyon” kelimesinin dışlanması önermektedir.

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminden kaynaklanmaktadır. Sinir sisteminin; periferik sinir, dorsal ganglion, dorsal kök veya santral sinir sistemi gibi farklı seviyelerde hasarlanması periferik veya santral nöropatik ağrıya yol açabilir. İki ağrı arasındaki ayırım açık olarak tanımlanmasına karşın periferik sinir hasarı sonrası santral sinir sisteminde sekonder değişikliklerin geliştiği ve bu hücrel değişikliklerin ardından somatosensoriyal içerikte nöroplastik değişikliklerde artış olduğu bildirilmektedir (12).

Bir sinirde hasar oluştuğu zaman, kendi kendine ağrı sinyalleri göndermeye başlar. Sinir iyileşmesinden sonra bile, başlangıç travmasının oluşturduğu hasara bağlı ağrı devam edebilir. Nöropatik ağrı hastaların önemli bir kısmında bulunmaktadır ve bazı yazarlara göre genel popülasyonun etkilenen %1’i hastaneye başvurmaktadır (12,13).

Kaynaklandıkları bölgelere göre santral kaynaklı nöropatik ağrı ya da periferik kaynaklı nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir (14). Nöropatik ağrının sık rastlanan santral ve periferik sebepleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Periferik nöropatiler periferik sinirlerin diabetes mellitus, herpes zoster gibi hastalıklarında; sinir basısı yada hasarının veya inflamasyonunun bulunduğu durumlarda ortaya çıkar. Klinik olarak periferik nöropati ile santral nöropati bu kadar keskin sınırlar ile birbirinden ayrılamamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedirler (14,15).

Ağrının, hasarın iyileşmesinden hemen sonra ya da üç aydan daha fazla sürede ortaya çıkmasına bağlı olarak akut nöropatik ağrı ya da kronik nöropatik ağrı olarak da ayrılabilir (16). Ancak santral ve periferik tipteki nöropatik ağrıların çoğu zamanla kronikleşmektedir (17).

Kronik NA klinik pratikte siktir. Ancak prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Fakat çok yaygın olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 3.000.000 fazla

ağrılı diyabetik nöropati (ADN), 1.000.000 kadar post herpetik nevralji (PHN), olduğu tahmin edilmektedir (16,18).

Tablo 4: Nöropatik ağrısının sık rastlanan sebepleri	
Periferik nöropatik ağrı	Santral nöropatik ağrı
<i>Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinize poliradikülopati</i>	<i>Kompressif myelopati</i>
<i>Alkolik polinöropati</i>	<i>HIV myelopatisi</i>
<i>Kemoterapiyle uyarılmış polinöropati</i>	<i>Multipl skleroza bağlı ağrı</i>
<i>Kompleks bölgesel ağrı sendromu</i>	<i>Parkinson hastalığına bağlı ağrı</i>
<i>Tuzak nöropatileri (karpal tünel sendromu gibi)</i>	<i>Postiskemik myelopati</i>
<i>HIV duyusal nöropati</i>	<i>Postradyasyon myelopati</i>
<i>İyatrojenik nöralji (posttorakotomi ağrısı gibi)</i>	<i>Poststrok ağrı</i>
<i>İdiyopatik duyusal nöropati</i>	<i>Posttravmatik spinal kord yaralanması ağrısı</i>
<i>Sinir kompresyonu veya tümörle infiltrasyonu</i>	<i>Siringomyeli</i>
<i>Nutrisyonel yetmezliğe bağlı nöropatiler</i>	
<i>Ağrılı diyabetik nöropati</i>	
<i>Fantom ekstremitte ağrısı</i>	
<i>Postherpetik nevralji</i>	
<i>Postradyasyon pleksopati</i>	
<i>Radikülopati (servikal, torasik veya lumbosakral)</i>	
<i>Toksik nöropatiler</i>	
<i>Trigeminal nevralji</i>	
<i>Posttravmatik nevraljiler</i>	

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

Bu özellikler:

- 1) Spontan hoş olmayan duygu (dizestezi) ve keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması şeklinde ya da yanıcı ağrı,
- 2) Ağrılı alanda duyusal kayıp ya da duyusal bozukluk,
- 3) İlgili dokularda uyarılara karşı değişmiş yanıt hali. Bu değişmiş yanıtlar ağrılı olmayan uyarıya ağrı yanıtı (allodini), ağrılı uyarana artmış ağrı yanıtı (hiperaljezi), temporal sumasyon ve hiperpatidir.

2.2.1. NÖROPATİK AĞRI MEKANİZMALARI

Hayvan modellerindeki deneysel çalışmalar, NA'nın orijini ile ilgili birçok geçerli fikir üretmiştir. Bu çalışmalar patofizyolojik mekanizmaların bir kısmını tanımlamıştır. Nöropatik ağrı mekanizmalarını temel olarak periferik ve santral olarak ayırmak mümkündür (19-21).

2.2.1.1. Periferik Mekanizmalar

Ektopik Deşarjlar

Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle görülür ve lezyon bölgesinde voltaj-duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesine bağlıdır. Na kanal proteinlerinin birikmesiyle aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve akson membranının elektriksel özelliklerinde, yaralanma sonucu, yeniden yapılanma (remodelling) gelişir.

Na kanal proteinleri DRG'de sentez edilir ve aksondan anterograd aksoplasmik akımla taşınır. Ektopik deşarj yaralanan akson bölgesinde, DRG'de ve tomurcuklanma alanlarında oluşur ve bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarjlar başlar.

Sinir yaralanması bölgesinde ilk olay sitokinlerin, IL ile tümör nekroz faktör-Alfa (TNF- α)'nın artışıdır. IL ve TNF- α 'nın artışı ile nöron growth faktör (NGF) ve IL-6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır. Ektopik deşarjlar hasar sonrası aylar, yıllar sürebilir (21,22).

Nosiseptörlerde Sensitizasyon

Periferik sinir yaralanmasında lezyon bölgesinde, özellikle C liflerinde uyarılma eşiği düşer, termal ve mekanik uyarılara cevap artar. Bunun nedeni lokal hasarlanmış nöronlardan salgılanan P maddesi (Substans P)'dir (21).

Sempatik Aktivite, Sempatik-Afferent Coupling

Sinir lezyonlarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda α - adrenoreseptörler oluşur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelir. Aynı olay DRG'da da oluşur. Yaralanmış nöronlar, dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentler ile duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik- afferent coupling) oluşur. Bunun yanında sempatik aksonlar DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (21).

Lifler (Duysal Afferentler) Arası Anormal İletişim

Yaralanma, glial kılıfların bozulmasına yol açarak birbirine komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı gelişmesine sebep olur. Buna karşılıklı uyarılma (cross-excitation) denir ve A- \bar{C} (A-Delta) lifleri ve C liflerini uyarabilir.

Bunun yanında primer afferentlerde tekrarlayan senkron aktivite komşu nöronlarda otonom ateşlenmeye yol açar. Bu olay sinir lezyonundan hemen sonra görülür ve strüktürel bozulma ile ilgili değildir (21).

Periferik Sinir Trunkusunda İnflamasyon

Periferik siniri çevreleyen konnektif doku kılıfı, nosiseptör primer afferentler (nevri-nervorum) tarafından innerve edildiğinden inflamatuvar komponenti olan durumlarda periferik sinirler ağrının kaynağı olabilir.

Bu fikre bağılı kalınarak belli hastalıklar; innervasyon alanına uyan ağrılardan çok, sinir gövdesinde lokalize ağrı ve hassasiyet ile ilgilidir. Enflame diskin akut ağrısı, brakiyal nörit veya akut inflamatuvar demiyelinizan nöropatide (Guillain-Barre Sendromu) görülen ağrılar muhtemel nosiseptif nevri nervorum aracılığı ile olan ağrıları temsil etmektedir (23).

2.2.1.2. Santral Mekanizmalar

Santral Sensitizasyon

Periferik nosiseptörlerin hiperaktivitesi sonuçta spinal kord dorsal boynuzda ikincil dramatik değişiklikler oluşturur. Periferik sinir yaralanması spinal kord nöronlarında genel ekstabilitenin artmasına öncülük eder. Noksiyöz stimulusa cevap olarak nöronal aktivitede artış hiperekstabiliteye sebep olur ve diğer spinal segmentlere yayılır. Santral sensitizasyon olarak adlandırılan bu olay sensitize C liflerinin patofizyolojik aktivitesi ile sürdürülür (19).

Deafferentasyonu takiben arka boynuzda bazı nörotansmitterler salgılanır (nörokininler, P maddesi, glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler). Bu nörotransmitterler N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini etkileyerek hücre içine kalsiyum girişine neden olurlar. Hücre içine giren kalsiyum ikinci haberci olarak görev yapar ve nitrik oksit sentetazı aktive eder, C-fos, C-jun gibi erken genlerin ekspirasyonuna yol açar ve dorsal boynuz hücrelerindeki çeşitli reseptörleri fosforile eden fosforilazları aktive eder. Bu mekanizma depolarizasyon eşik değerinin düşmesine ve spontan deşarjların ortaya çıkmasına neden olur (24).

Santral sensitizasyon ile ilgili bir başka mekanizma da NMDA reseptörlerinin tekrarlayan ağırlı uyaranlarla aktive olmasıdır. Wind-up fenomeni olarak adlandırılan bu durum sonucunda NMDA reseptörleri ağırlı uyaran olarak iletilen uzamış postsinaptik aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Bu durumda santral sensitizasyon gelişimine katkıda bulunur (24).

Birçok hayvan deneyinde santral sensitizasyonun dorsal boynuzda lokalize olduğu bulunmuştur. Fakat parsiyel sinir lezyonundan sonra sensitize nöronun talamus ve primer sensoriyel korteksde olduğu saptanmıştır. Ayrıca kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) santral ağrı sendromları, fantom ekstremitte ağrısında deneysel hayvan modellerinde ana

değişikliklerin PET ve fMRI ile representasyon ve ekstabilitenin primer sensoriyal korteksde olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak bu değişiklikler ağrının yoğunluğu ile koreledir ve başarılı bir ağrı tedavisinden sonra görülmezler (19).

Nosiseptif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma)

Nöropatik ağrı oluşumunda korteksten spinal korda inen inhibitör kontrollerin kaybı önemli yer tutar. Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma spinal kord seviyesinde segmenter, supra spinal oluşumlar seviyesinde supra spinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülür.

Spinal seviyede DRG'de presinaptik inhibisyon azalması ile segmenter kontrol bozulur. Bunun yanında WDR nöronlarının miyelinli afferentlerle postsinaptik inhibisyonunun azalması da yine segmenter ağrı kontrol sisteminde bozulmaya yol açar.

Supraspinal inhibisyonda azalma desendan inhibitör sistemde gelişir. Devamlı akan nosiseptif input beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açar ve bunlar ağrının fasilitasyonuna ve NA devamına yardım eder hale gelirler. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine fasilitasyon görevi yaptıkları görülmektedir ve fasilitasyonun beyin sapında kolesistokinin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir.

Supraspinal oluşumlardaki bu değişikliklerin NA oluşum ve gelişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir (20,21).

Anatomik Reorganizasyon

Nosiseptif afferent nöronlar spinal kord dorsal boynuz Lamina I ve II (substantia gelatinosa)'de sonlanarak ikincil nöronlarla sinaps yaparlar. Lamina II C liflerinin sonlandığı bölgedir. Sinir yaralanması sonucu Lamina II 'de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir.

Sağlıklı A- Delta liflerinin Lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları Lamina II'ye tomurcuklanır ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarılar ağrılı duyular haline gelir (Allodini). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve onlardan salgılanan nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (21).

Disinhibisyon

Disinhibisyonda esas olay sinir yaralanmasının, dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüme yol açmasıdır. Bu parsiyel sinir hasarı apopitozun GABA-erjik inhibitör sinaptik akımın selektif kaybı ile birlikte superfisiyal dorsal boynuzda inhibisyonu azaltır. Daha sonra periferik sinir hasarı anormal ağrı sensitivitesine katkıda bulunan bir fonksiyon kaybı ile sonuçlanan transsinaptik bir nöronal dejenerasyonu indükler.

Sinir hasarından sonra dorsal boynuzdaki hücre ölümünü engellemek ve bu şekilde kronikleşmesine yol açan bazı elementlerini durdurmak mümkün olabilir. Bu durum segmenter ağrı kontrol bozukluğu nedenleri arasındadır (21,25) .

2.2.2. NÖROPATİK AĞRIDA TANI

Nöropatik ağrı ve diğer ağrı tipleri için tek bir tanı koydurucu test yoktur. Nöropatik ağrı tanısı genellikle problemlidir. Klinik olarak NA ve NSA ağrı tipleri arasındaki ayırım net değildir. Bu ayrımı yapmada yardımcı tanı testleri kullanılmaktadır.

Diabetes mellitus (DM), karsinom, distoni ve spastisite ile birlikte olan nörolojik hastalıklar miks ağrı tiplerine neden olabilir.

Diğer ağrılarda olduğu gibi NA algılanması yalnızca subjektiftir. Kolay tanınmaz ve direkt olarak ölçülemez. Daha objektif değerlendirme için çeşitli standardize edilmiş tanı skalaları kullanılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılanları LANNS skalası ve Pain-detect'tir.

Belirti ve semptomlar, yolağın aktivasyonu, cevap verebilirliği ve kronikleşme durumu ile değişir. Klinik durumların bir komponenti olarak NA içeren bozuklukların çeşitliliği, altta

yatan patofizyolojik mekanizmaların birden fazla olması, birden fazla ağrı tipi ve mekanizması tek bir hastada ortaya çıkabilir ve bazı semptomlar multipl mekanizmalara atfedilebilir. Bu ve diğer sebeplerden dolayı NA tedavisi hastalıktan çok mekanizma ile ilgilidir (17,26).

NA ile ilişkili diagnostik çalışmaların ağrı etiyojisini ortaya çıkarmayı hedefleyen köşe taşları Tablo 5’ de verilmiştir (27).

Tablo 5: NA tanısı için köşe taşları

Dikkatli bir anamnez
Ağrı planı
Somatosensoriyal fonksiyonları içeren kapsamlı nörolojik muayene
Ayrıntılı ön çalışma
Nörofizyolojik testler
Elektronörografi
Elektromiyografi
Kantitatif duyuusal test

2.2.2.1. Öykü

Şüpheli NA hastaların değerlendirilmesi öykü ile başlar. İlk basamak ağrının başlangıç şekli, travma, cerrahi, mevcut hastalıklar veya diğer faktörler ile olası ilişkinin incelenmesine odaklanan titiz bir öykü alınmasıdır.

Nöropatik ağrının klinik şeklinde teşhisi destekleyebilecek bazı özellikler bulunur ve öykü sırasında dikkat edilmelidir. Travmaya sekonder nöropati vakalarında ağrının şiddeti veya ciddiyeti sebep olan hasarın şiddeti ile uyumludur. Minör cilt veya eklem travması kemik kırıkları ve enjeksiyonu takiben KBAS (Kompleks bölgesel ağrı sendromu) oluşabilir.

Ağrı stimulusdan bağımsızdır. Yanma, elektrik çarpması, kramp, batma şeklinde tanımlanır. Yine iğne batma şeklinde duyu ve inatçı kaşıntı eşlik edebilir. Bunlar pozitif semptomlar olarak kabul edilir ve bu semptomlar spesifik sinir dağılımına uymaz. İdiyopatik küçük lif nöropatisi ve predominant olarak küçük lif hasarı ile birlikte olan ADN (ağrılı

diabetik nöropati) gibi ağırlı polinöropatiler yanma, batma, iğnelenme şeklindeki duyular sinir boyunca uzanır, distalden başlar ve simetrikdir (17,26,27).

2.2.2.2. Klinik Muayene

Duyusal muayenede, negatif semptom ve bulgular kadar pozitif duyusal semptom ve işaretlerde değerlendirilmelidir. Stimulusa bağılı ağrı dinamik veya statik karakterlerine göre değerlendirilir. Yatak başındaki duyusal değerlendirme sıklıkla; pinpirik, dokunma, basınç, sıcak, soğuk ve vibrasyondan oluşur.

Pinpirik duyusu; pinpirik stimulusa cevap ile dokunma; kibarca pamuk veya yünün deriye sürtünmesi ile, derin ağrı; kibar bir basınç ile, soğuk ve sıcak duyusu; soğuk veya sıcak stimulusa cevap ile ölçülür (Soğuk 20°, sıcak 45° derece ile ölçülür). Soğuk duyusu mentol veya alkol ile değerlendirilebilir.

Vibrasyon duyusu diapozonun stratejik bir alana yerleştirilmesi ile değerlendirilir (malleolar veya interfalangeal alan). Nerede ve nasıl karşılaştırılacağı ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Genellikle en çok ağrının olduğu bölgenin kontrateralinin kontrol bölgesi alanı olarak kullanımı ile ilgili görüş birliği vardır. Yatak başında cevaplar normal, artmış veya azalmış olarak değerlendirilir (28) .

Allodini ve hiperaljezinin orijinal hasar bölgesi dışına yayılımı siktir ve genelde karşı ekstremitenin homolog kısımlarına yayılır. Belirgin NA olan hastalarda belirgin klinik ve nörolojik defisitler sık görülürken, bazı durumlarda tamamen normal klinik özellikler gösterebilir. Bu trigeminal ve glossofaringeal nevraljilerin kuralıdır ve PHN'den daha sık görülür. Yukarda bahsedilen tipik NA şekillerini tanımlayan küçük lif nöropatisi veya periferik hasarı olan bazı hastalarda normal muayene bulguları olabilir.

NA bozukluklarında sık görülen ve önemli olan klinik bulgular arasında pozitif bulgular bulunur. Zararsız stimulus ile oluşan allodini gibi, stimulusun uyardığı hipersensitivite (örneğin hafif dokunma, soğuk, iğne batma gibi noksiyöz uyarıya bağılı hiperaljezi) mononöropatilerde, fokal ve polinöropatilerde distal ve simetrik olarak ortaya çıkar (26).

2.2.2.3. Klinik Nörofizyolojik çalışmalar

Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi nörofizyolojik testler şüpheli sinir sistemi hastalıklarının teşhisinde sıklıkla kullanılır. Sinir stimülasyonu için yüzeysel elektrotları ve uyarılmış potansiyel kayıt ile birlikte kullanılan teknikler en büyük ve en hızlı iletimi sağlayan duyuşal ve motor sinir iletimini ölçer (A-Alfa ve Beta).

En belirgin ölçülen parametreler; stimülasyon ve kayıt elektrotları arasındaki sinir segmenti için; maksimum iletim hızı (MİH), motor liflerin uyarılması ile birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), duyuşal liflerin uyarılması ile duyuşal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP)dir. Proksimal periferik sinir ve SSS bozuklukları için somato-sensoriyal ve uyarılmış manyetik potansiyel çalışmaları faydalı olabilir. Elektromiyografi (EMG), iğne kullanılarak motor sinir lif aktiviteleri ve kasların değerlendirilmesini sağlar (26).

A-Delta ve C liflerinin aktiviteleri bu tekniklerle test edilemez. Fokal ya da genel olarak periferik sinir hastalıklarının göstergesi olan MİH'da yavaşlama veya BKAP ve DSAP kayıp büyük lif disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Akut ve kronik denervasyon gibi anormal EMG özellikleri fokal veya genel olarak ön boynuz hücrelerinden distale doğru büyük motor sinirlerin tutulumunu gösterir. Eğer NA'lı hastada bu anomaliler mevcut ise bunlar DM veya alkolik nöropati gibi genel veya spesifik periferik sinir hasarının klinik etkisini doğrulamak için kullanılabilir.

Bununla birlikte küçük lifleri tutan fokal sinir lezyonları ve polinöropatiler belirgin sinir hasarı ve NA rağmen normal MİH ve EMG'ye sahip olabilirler (26).

2.2.2.4. Kantitatif Duyusal Test

Hastaya verilen vibrasyon, sıcak ve soğuk algılarına ait eşiklerin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak karakterize edilmesi sayılaşdırılmasını amaçlayan bir yöntemdir.

Kantitatif duyuşal test (KDT) son zamanlarda giderek artan şekilde klinik teröpatik çalışmalar ve sıcak, soğuk, vibrasyon dokunma duyuşlarının ağrı için duyuşal eşiklerinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu teknoloji ile spesifik lif fonksiyonları değerlendirilebilir.

A-Delta(A- δ) lifleri, soğuk ve soğuk ağrı tespit eşiği, C lifleri, sıcak ve sıcak ağrı tespit eşiği, geniş (A-alfa, -beta, α - β) lifleri ile vibrasyon fonksiyonu değerlendirilebilir (26,29).

Yaygın bir polinöropatide tüm kantitatif duyuşal eşiklerin artması tüm lif tiplerinin etkilendiğı anlamına gelir. Ancak vibrasyon eşiğı normalken diğler eşiklerde artmış bir ayırışma görölürse, küçük lif nöropatisinin varlığından şüphe edilmelidir.

Aseptomatik hastalarda anormal KDT eşikleri subklinik sinir hasarını akla getirmelidir. Tanıda olduğı kadar tedavi etkinliklerinin takibinde de KDT yararlı olabilir (26,29).

2.2.2.5. Otonom Sinir Sistemine Yönelik Testler

Santral sinir sistemi (SSS) dışında, ağrı ve otonomik lifler arasındaki anatomik yakınlıktan dolayı ve NA ile sonuçlanan hastalıkların otonomik disfonksiyon belirti ve bulgular (örneğin ağız, göz kuruluğı, deride ısı ve renk değışikliğı, terleme anormallikleri, ortostatik hipotansiyon, derin solunuma-kalp hızı değışiklikleri, ödem vs) göstermelerinden dolayı NA'sı olduğundan şüphelenilen hastada otonomik fonksiyonların değılendirilmesi önemlidir.

Otonomik testlerin büyük kısmı deri ısısı, sudomotor, baroreseptör, vazomotor ve kardiyovagal fonksiyon çalışmalarıdır ve semikantitatif otonomik semptom skoru, adrenerjik testler, kardiyovagal, sudomotor bölümlerinin sonuçlarından oluşur. Daha az sıklıkla pupiller, gastrointestinal ve seksüel fonksiyon testleri yararlıdır.

Bir kaç çalışmada, genel nöropatik bozukluğu olan hastaların otonomik testlerinin değılendirilmesi ile normal veya sadece hafif anormal elektrofizyolojik bulguları (MİH/EMG) olan birçok hastada ağırlı küçük lif nöropatisi ile ayaklarda yanma gösterilmiştir. Hastaların %90'dan fazlasında otonomik anormallikler görölmüş. En çok faydalı testler kantitatif sudomotor akson refleks test (QSART), termoregülatuar ter testi, derin solunuma kalp hızı, valsava oranı ve cilt ısısı olmuştur. Bununla birlikte diyabetik polinöropati'deki son çalışmaları sudomotor akson testinde, efferent C lif cevabı ile primer

afferent akson refleksi cevabı arasında uyumsuzluk bulunmuş. Bu bulgular diyabetik küçük lif nöropatisinde iki C lif alt sınıfının farklı olarak etkileyebileceğini desteklemiştir (26).

2.2.2.6. Sinir ve Deri Biyopsileri

Sinir biyopsisi oldukça invaziv olan ve hastaya rahatsızlık veren, bunun yanı sıra birçok nöropatide tanıya yardımcı olacak özgün bulgular sağlamayan bir yöntemdir. Bu nedenle her ağrılı nöropati olgusunu sinir biyopsisi adayı olarak görmemek gerekir.

İntra epidermal sinir liflerini incelemek amacı ile deri biyopsisi oldukça yeni bir tanı yöntemidir. Bu yöntemde yaklaşık 3mm çapındaki punch biyopsiler yapmak basit ve ağrısız olduğundan kolaylıkla tekrarlanabilir. PGP 9,5 gibi nöropeptidler ile boyanarak konfokal mikroskopla incelenir ve sayılır. Henüz yaygınlaşmamış olan bu yöntem elektrofizyolojik incelemelerin genellikle normal kaldığı ince sinir liflerini tutan ağrılı distal polinöropatilerin incelenmesi ve takibi için çok umut verici görünmektedir (29).

2.2.2.7. Görüntüleme yöntemleri

Yeni bir teknik olan MR nörografi ile periferik sinirlerin etrafındaki enflamasyonu göstermek olasıdır. Bu teknik ile özellikle akut herpes zoster lezyonlarını, swannom ve nöroma lezyonlarını ayırt etmek mümkündür.

Ancak kronik dönemde tanı ve ayırıcı tanıda etkinliğine yönelik çalışmalar mevcut değildir (75,76).

2.3. SPİNAL KORD

2.3.1.SPİNAL KORD ANATOMİSİ

Merkezi sinir sistemi (MSS) spinal kord ve beyin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Spinal kord, MSS'nin en alt kısmını oluşturur ve beyin sapı, medulla oblongatanın devamı olarak, vertebraların birbiri ardı sıra dizilimi sonucu oluşan vertebral kanal içinde seyreder. Spinal kord, vertebralar, vertebraları birbirine bağlayan ligamanlar, kaslar, spinal zarlar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından çevrelenerek korunmaktadır. Spinal kord yaklaşık 40-45 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında olup, önden arkaya doğru hafif basık silindir şeklindedir.

Servikal bölgedeki genişleme, üst ekstremitenin innervasyonunu sağlayan spinal sinirlerin birleşerek oluşturacağı brakial pleksus nedeniyle meydana gelen yoğunlaşmaya bağlıdır. Bu genişleme C4-T1 segmentleri arasında olup, bu seviye C3-T3 vertebral kolon bölgesine karşılık gelmektedir. Lomber bölgedeki genişleme, alt ekstremitenin innervasyonunu sağlayan spinal sinirlerin birleşerek oluşturacağı lumbosakral pleksus nedeniyle meydana gelen yoğunlaşma sonucudur. Bu bölgedeki genişleme, L2-S3 segmentleri arasında olup, T10-L2 vertebral kolon bölgesine denk gelmektedir.

Spinal kordun üst kısmı beyin sapıyla kesintisiz olarak bağlantı gösterirken, alt kısım konik biçimde olup, konus medullaris olarak adlandırılır ve L1-2 disk aralığı seviyesinde sonlanma gösterir. Ancak bu sonlanma T12- L3 arasında herhangi seviyede değişim gösterebilmektedir. Konus medullaristen çıkan uzun lomber ve sakral kökler distale doğru ilerler. At kuyruğu şeklindeki görünümünden dolayı kauda ekina olarak isimlendirilmiştir (30,31).

Transvers olarak segmental yapıda olan spinal kord 31 segmente sahiptir. Her segmentten bir çift spinal sinir çıkar (3). Spinal kord segmentleri vertebra seviyesi ile tam bir eşleşme göstermez. Örneğin C8 spinal kord segmenti T1 vertebra seviyesinde iken, T12 spinal kord segmenti T10 vertebra düzeyinde, S1 spinal kord segmenti ise L1 vertebra seviyesinde yer almaktadır. Spinal kordun torasik kısmı en uzun, sakral kısmı ise en kısadır (30).

2.3.2. SPİNAL KORD YARALANMASI

2.3.2.1. Epidemiyoloji

SKY yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) milyonda 40 yeni vaka olarak bildirilmektedir (32). ABD' de yaşayan spinal kord yaralanmalı kişi prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte 2004 yılında yaklaşık 246.882 kişi olarak hesaplanmıştır (30). Gelişmekte olan ülkelerde insidans milyonda 20 yeni vakanın altındadır (33). Spinal kord yaralanması insidansı 15 yaş altında en az iken, 16-30 yaşları arasında en yüksek olarak tespit edilmiştir. Ortalama yaş 35,9 yıl olarak bildirilmektedir (30).

ABD' de tüm SKY'lı hastaların % 80'ini erkek populasyon oluşturmaktadır. Bu cinsiyet oranı diğer ülkelerde de hemen hemen aynıdır (32).

ABD' de SKY'nın yarısı trafik kazaları sonucu oluşmaktadır (% 50,4). Düşme (% 23,8), şiddet olayları (% 11,2), spor veya eğlence aktiviteleri (% 9) ve diğer sebepler (% 5,6) takip etmektedir (31). SKY en sık hafta sonlarında ve yazın görülmektedir. Düşme sonrası SKY en sık yaşlı insanlarda olmaktadır (32). Birmingham Ulusal Spinal Kord Yaralanması İstatistik Merkezi SKY'lı kişileri % 51,7'si tetraplejik, % 45,9'u paraplejik ve % 2,4'ü ise nörolojik seviyesi doğrulanmamış olarak vermektedir. Paraplejik kişilerin % 35'i torasik , % 11'i lumbosakral lezyonlu kişilerdir (30).

SKY 'lı kişilerin akut dönemde ve rehabilitasyon döneminde hastanede kalış süreleri 1974 yılında sırasıyla 25 gün ve 115 gün iken, 2001 yılı verilerine göre bu rakamlar sırasıyla 17 gün ve 44 güne inmiştir (30).

SKY'lı kişilerde mortalite hızı, yaralanmayı takiben ilk yıl içinde % 6,3'lik yüksek oranı ilk yıldan sonra anlamlı olarak azalma göstermektedir (34). Mortalitede etkili faktörler, ileri yaş, erkek olma, yaralanma şiddeti, nörolojik olarak komplet olma, ventilatör bağımlı olma ve nörolojik seviyenin yüksek olmasıdır (35). SKY'lı kişilerde mortalitede, % 21,7 solunum sistemi hastalıkları, % 12,6 kalp hastalıkları, % 9,4 enfektif ve parazitik hastalıklar yer alırken, genitoüriner sistem hastalıklarında ise mortalite % 3,7 ile 11. sırada yer almaktadır (30).

Türkiye de 2000 yılında yapılan araştırma sonuçlarına göre, SKY nedenleri arasında trafik kazası % 48,8 ile ilk sırada yer almaktadır. Düşme % 36,5, bıçaklanma % 3,3, ateşli silah yaralanması % 1,9 ve suya dalma % 1,2 ile bu takip etmekte olup, SKY'lı kişilerin %32,2' si tetraplejik, % 67,8'i ise paraplejik olarak bulunmuştur (36).

Ateşli silahla yaralanma İstanbulda % 5 oranında etyolojik neden iken, bu oran Güneydoğu Anadolu Bölgesinde % 29,3 ile zirve yapmaktadır (37, 38).

2.3.2.2. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Ortostatik Hipotansiyon (OH)

SKY'lı kişilerde, yatar pozisyondan oturur pozisyona getirilirken veya tilt table'da 60 derece ve üstünde iken, sistolik kan basıncının 20 mmHg ya da diastolik kan basıncının 10 mmHg olarak aniden düşmesi, ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır. Yatak istirahatinin süresi uzadıkça, ortostatik hipotansiyon daha ağır olmaya eğilimlidir. Bu kişilerde baş dönmesi, göz kararması, taşikardi, kas kuvvetsizliği, ani bilinç kaybı görülür (39). OH, sıklıkla servikal seviyede lezyonu olan veya nörolojik olarak komplet kişilerde saptanır (40).

Otonomik Disrefleksi (OD)

T6 ve yukarısında lezyonu olan SKY'lı kişileri etkileyen, hızlı gelişen başağrısı, bradikardi, ani yorgunluk hissi ve hipertansif krizle karakterize bir sendromdur ve mortalite ile sonuçlanabilir (30).

Lezyon seviyesinin altında zararlı uyarıların baskılayan kontrol sistemi ortadan kalktığından, mesanenin gerilmesi, barsakların dolu olması, derin ven trombozu, bası yarası gibi uyarılar, istenmeyen adrenerejik boşalmaya neden olabilir. Aynı zamanda yaralanma seviyesinin altında adrenoeseptörlerde denervasyon hipersensitivesi bulunmaktadır. Lezyon seviyesinin üzerinde sempatik aktivasyona bağlı olarak, hipertansiyon ve piloereksiyon gelişir. Bu kişilerde kompensatuvar parasempatik cevaba bağlı olarak, sinüs konjestiyonu, pupiller konstriksiyon, terleme, bradikardi saptanır. Kardiyak aritmiler, intrakraniyal kanama, pulmoner ödem ve miyokard infarktüsü sonucunda hasta kaybedilebilir (39).

Pulmoner Komplikasyonlar

SKY'lı kişilerde atelektazi, pnömoni, solunum yetmezliği, plevral komplikasyonlar ve pulmoner emboli en sık ölüm nedenleridir (41).

Lezyon seviyesi ve derecesine göre solunum fonksiyon kaybı değişim gösterir. T12 seviyesinin altındaki lezyonlarda solunum fonksiyonları etkilenmez. T6-T12 arası komplet yaralanmalarda, abdominal ve alt interkostal kaslar etkilenerek öksürme refleksi bozulur. C4 seviyesi spontan solunumun devamı için gereken en üst seviyedir (42). Yardımlı öksürük, postüral drenaj, aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, bronkodilatörler ve mukolitik ajanların erken dönemde uygulanması önemlidir (43).

Kalsiyum Metabolizması ve Osteoporoz

SKY 'lı kişilerde, yaralanma sonrası ilk haftada hiperkalsüri gelişir ve 6 ay kadar devam edebilir. SKY'dan 4-8 hafta sonra kalsiyumun kemikten rezorpsiyonu sonucu oluşan hiperkalsemiye bağlı anoreksi, bulantı, letarji, polidipsi ve poliüri saptanır (44). Tedavide IV salin, furosemid, glukokortikoid ile kalsiyum atılımı artırılırken, kalsitonin veya etidronat ile kemikten kalsiyum rezorpsiyonu azaltılır (30, 43, 45). SKY 'lı kişilerde akut dönemde hastaların aktif olmasının sağlanması, hiperkalsüriyi azaltarak kalsiyum dengesine yardımcı olur (43).

Heterotopik Ossifikasyon (HO)

Eklem çevresinde yeni lameller kemik oluşumdur. İnsidans % 13-57 arasında değişim gösterir. Genellikle SKY sonrası ilk 6 ay içinde oluşum gösterir (46). En sık olarak kalça, diz, omuz ve dirsekler tutulum gösterir. Genellikle tutulan ekstremitelere şiş, sıcak ve eritemlidir. HO gelişen hastaların % 18-37' sinde ciddi eklem hareket kısıtlılığı gelişir. Etyopatogeneizde mezenkimal hücrelerde metaplastik yanıtı lokal olarak uyarıcı metabolik ya da biyokimyasal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (39).

Tromboembolik Bozukluklar

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi kapsar. SKY sonrası en sık ve önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. DVT insidansının % 47-100 arasında olduğu bildirilmektedir (39). Primer neden flask alt ekstremitedeki venöz stazdır. Ayrıca geçici hiperkoagülabilité, fibrinolitik aktivitede azalmanın da neden olabileceği bildirilmektedir. Fizik muayenede tek taraflı ödem, kollateral damarlarda belirginleşme, vücut ısısında artış, inkomplet hastalarda ise ağrı ve duyu değışiklikleri saptanır (47).

Termoregölasyon

SKY kişilerin, özellikle T6 ve üzerinde lezyonu olanlarda vücut ısı regölasyonu bozulma gösterir. Hipotalamustan direkt perifere efferent yollarda oluşan iletim bozukluğu sonucu vücut çevresel ısı değışimlerine uygun yanıt göstermede zorlanır (39, 48).

Bası Yarası

Genellikle kemik çıkıntılar üzerinde basınca bağılı olarak gelişen iskemik doku hasarıdır. SKY'lı kişilerde en ciddi ve en önemli komplikasyonlardandır. SKY'da en sık mortalite nedenlerindedir. Hastaların yaklaşık üçte biri ilk rehabilitasyon sırasında ve % 80 oranının üstünde tüm yaşamları boyunca bası yarası geliştirmektedirler (39).

Bası yaraları sıklıkla sakrum, trokanterler, iskiyum ve topuklar üzerinde gelişir. En önemli önleme yöntemi uygun sıklıkla yatak içinde pozisyon değışiminin sağlanmasıdır (39, 43).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

SKY sonrası oluşan spinal şoktan dolayı, akut dönemde hızla adinamik ileus tablosu gelişir ve yaklaşık bir hafta içinde düzelir. Aspirasyon riski yüksek olduğundan, midenin nazogastrik tüp uygulanarak dekomprese edilmesi gerekir. Yüksek seviye ve komplet yaralanmalarda bu durum daha sıktır. SKY hastalarda gastrointestinal patolojilerin semptomları net olarak saptanamayabilir. Bu hastalarda fekal impakt ve üst gastrointestinal

kanama riski artar. Kronik dönemde SKY hastalarda gastrointestinal patolojiler kendini spastisite artışı ve otonomik disrefleksi ile gösterir. Akut acil abdominal durumlarda genel bulgu ve semptomların yokluğu nedeniyle bu hastaların değerlendirilmesi daha dikkatli yapılmalıdır. Rutin ve spesifik laboratuvar testleri, abdominal ultrasonografi ve BT tetkikleri tanıyı doğrulamada gerekebilir (39,43).

Spastisite

SKY sonrası spastisite, desendan inhibitör etkilerin kaybolması ve spinal kordaki alfa motor nöronlarda intrinsik hipereksitabiliteden kaynaklanır (43).

Spinal şok dönemini takiben ortaya çıkan spastisite, derin tendon reflekslerinde artma ve istem dışı kas spazmları ile karakterizedir. Spastisitenin yaratabileceği işlev bozukluklarının hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileme derecesi değerlendirilip, sonuca göre tedavi planlamasına gidilmesi uygun olacaktır (49).

Posttravmatik Siringomyeli

Progresif posttravmatik myelopati ya da asandan kistik dejenerasyon olarak adlandırılır. Spinal kord içerisinde içi sıvı dolu kavite oluşumudur. Patogenezi bilinmemektedir. Kavite oluşumu spinal kordun gri maddesinde posterior kolon ile arka boynuz arasında yaralanma seviyesinde başlar (39).

Bu kavite genellikle proksimale doğru uzayarak duyu seviyesinin yukarıya çıkmasına neden olur. En erken belirti asandan olarak derin tendon reflekslerinin kaybıdır. Duyu kaybı, bozulmuş ağrı ve ısı hassasiyeti saptanır. Ancak dokunma, pozisyon ve vibrasyon duyuları normaldir. Beyin sapına ilerleyen kistler Horner sendromu ve solunum yetmezliğine neden olabilirler. Gadoliniumlu MRG tanıda altın standart olarak kabul edilir (39, 43).

Anemi

SKY sonrası akut dönemde görülen aneminin sebebi yaralanmanın kendisi ya da ameliyata bağlı olarak görülürken, kronik dönemde idrar yolu enfeksiyonları, kateterizasyona

bağlı mikroskopik hematüri, hemoroid kanamaları, gastrik kanamalar, bası yaralarına bağlı olarak gelişir ve % 60'a varan oranlarda bildirilmektedir (43).

Nörojenik Mesane

Nörojenik mesaneye bağlı üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı, vezikoüretal reflü, mesane kanseri gibi birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Mesane hijyeninin sağlanması ve idrar yolu enfeksiyonlarından korunma, yeterli sıvı alımı, rutin laboratuvar ve ürolojik takip ile oluşması muhtemel üriner sistem komplikasyonlarından kaçınılabılır (43).

Psikolojik Sorunlar

SKY sonrası hastayı psikolojik açıdan dört önemli risk bekler. Bunlar kendine bakımda bağımlı olma, depresyon, ilaç bağımlılığı ve evli ise boşanma olasılığıdır.

Depressif bozukluklar, SKY sonrası en yaygın psikolojik sorundur. Genellikle SKY sonrası ilk ayda görülmekte ve tahmini olarak % 20-45 hastanın etkilendiği bildirilmektedir. Bu hastalarda intihara teşebbüs oranı normal popülasyona oranla 2-6 kat artmış olarak bulunmuştur. Akut stres bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu ve anksiyete, hastaların özürllüklerine uyumlarını güçleştirmektedir (39).

Eğitim düzeyi düşük, devamlı sonda kullanan, motor komplet yaralanmalı ve kendine bakım açısından bağımlı olan hastalarda tekrar hastaneye yatırılma oranları yüksek bulunmuştur. En sık hastaneye yatırılma nedenleri idrar yolu ve cilt komplikasyonları olarak bildirilmektedir (50).

Cinsel Sorunlar

SKY sonrasında cinsel yaşamda kişinin kendine olan saygısı, kişisel imajı, cinsel istek, duyu, ereksiyon, cinsel birleşme için uygun pozisyon ve fertilité ile ilgili problem yaşanır. SKY sonrası erkeklerin cinsel fonksiyonları önemli derecede etkilenir. Erektıl disfonksiyon, zayıf ejakülasyon veya ejakülasyonun sağlanamaması ve semen kalitesinde bozulma erkek

infertilitesinin önemli nedenleridir. SKY sonrası kadınlarında cinsel istek ve tatmin azalır. Menstruasyon 3-6 ay içinde normale döner. Bu dönemde uygun ve etkili doğum kontrol yöntemlerine geçilmelidir (43).

Ağrı

SKY olan hastalarda ağrı prevalansı % 90'ların üzerine çıkabilmektedir. Ağrı genellikle SKY sonrası ilk yılda ortaya çıkar ve daha sık olarak tetraplejik hastalarda görülür. SKY' da ağrı genellikle yaralanma seviyesinin altındadır. SKY' lı hastalar transfer aktivitelerinde, tekerlekli sandalye kullanırken kendini kaldırırken üst ekstremitelerine aşırı yüklenirler. Bunun sonucu olarak üst ekstremitte ağrıları görülür. Omuz ağrıları tetraplejiklerde daha sık olarak görülürken, karpal tünel sendromu, kübital tünel ve Guyon kanalında tuzak nöropatiler en sık paraplejik hastalarda görülmektedir (39, 43).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda kronik ağrı hastaların yaşam kalitesi, rehabilitasyona uyumu ve fonksiyonel kapasitesinde önemli kısıtlılıklara yol açmaktadır. Kronik ağrı sıklığı bazı çalışmalarda %75-80'lere çıkmakla birlikte, ortalama prevalansı %67 olarak hesaplanmıştır(52-62). Tahmini olarak %30 hasta ise ciddi-dirençli ağrı tariflemektedir (57-59).

IASP(International Association for the Study of Pain) SKY ağrı çalışma grubu spinal kord yaralanmalı hastalarda gözlenen ağrıyı nosiseptif ve nöropatik olarak ikiye ayırmış ve nöropatik ağrıyı da seviye üzeri (spinal kord yaralanmasına direkt bağlı olmayan), yaralanma seviyesinde ve seviye altı olarak 3'e ayırmıştır(Tablo 6) (51, 65).

Ağrı tiplerine göre prevalans çalışmalarında ise değişik veriler mevcuttur. Örneğin bir çalışmada; kas-iskelet sistemi ağrılarının ilk 5 yıl içindeki sıklığı %58 , yaralanma seviyesindeki nöropatik ağrı sıklığı %12-42, yaralanma seviyesi altındaki nöropatik ağrı sıklığı ise %23-34 olarak tespit edilmiştir (60, 63,64).

Tablo 6: IASP(International Association for the Study of Pain) SKY ağrı çalışma grubu sınıflaması

Ağrı tipi	Kaynaklandığı yer	Spesifik tip / mekanizma
Nosiseptif ağrı	Kas iskelet	Kemik, eklem, kas travması veya inflamasyonu
		Mekanik instabilite
		Kas spazmı
		Overuse sendromları
	Viseral organ	Renal taşlar
		Barsak-mesane disfonksiyonu vb.
Disrefleksik başağrısı		
Nöropatik ağrı	Seviye üstünde	Tuzak nöropatiler
		Kompleks rejional ağrı sendromu
	Yaralanma seviyesinde	Sinir kökü kompresyonu (kauda equina sendromu vb.)
		Siringomiyeli
		Spinal kord travma ve iskemisi
		İki seviyeli Kord ve kök travması olması (Duble lesion sendrome)
	Seviye altında	Spinal kord travma ve iskemisi (Santral dizestezi sendromu)

2.4. SPİNAL KORD YARALANMASINDA NÖROPATİK AĞRI

SKY da nöropatik ağrı yaralanma sonrası hemen başlayabildiği gibi çoğu hastada birkaç ay sonra başlamaktadır. Nöropatik ağrı tedavisine erken başlamanın ağrı şiddetini sınırlandıracağına veya kronikleşmesini engelleyeceğine dair kanıtlar mevcut değildir. SKY da nöropatik ağrı prevalansı %40 olarak saptanmış, bu hastaların %64 ünde ağrı seviye altında % 36 sında ise yaralanma seviyesinde olduğu saptanmıştır (63, 66).

SKY lı erkek hastalarda nöropatik ağrı prevalansı %39, kadınlarda %46 olarak saptanmış, tetraplejik hastalarda %42, paraplejik hastalarda %40 oranında tespit edilmiş ve her iki grup arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Komplet (ASIA-A) hastalarda %42 ve inkomplet (ASIA B-E) hastalarda %39 oranında görülmüş ancak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine yaş grupları içinde değerlendirildiğinde 20 yaş altı hastalarda prevalansı daha düşük tespit edilmiş (%26), 50 yaş üzeri hastalarda ise prevalansı oldukça yüksek olduğu (%60) saptanmıştır(63).

Yaralanma seviyesinde ortaya çıkan nöropatik ağrı, yaralanma altında ortaya çıkan nöropatik ağrıdan daha erken ortaya çıkmaktadır (60). Çok nadir olsada her iki seviyede ağrı tarifleyen ve her iki ağrı tipinden şikayet eden hastalar mevcuttur(66).

SKY da nöropatik ağrı genellikle yaralanma sonrası 3-6 ay içinde başlamakta ve ne yazık ki takiplerde 5 yıl kadar sürdüğü gösterilmektedir (60).

Ağrıyı kalıcı olarak düzeltebilecek güncel bir tedavi yoktur. Ancak çeşitli farmakolojik ve non farmakolojik tedavi modaliteleriyle hastanın ağrısı azaltılmaya çalışılır. Ancak SKY lı hastaların nöropatik ağrısı çoğunlukla tedaviye dirençli, ısrarcı ve şiddetlidir. Bu yüzden'de çoğu yayında ağrıdaki %20-30 oranındaki azalma yeterli yanıt olarak kabul edilmiştir (54,67,68).

Santral ağrının mekanizması konusunda özellikle SKY'lı hayvan modellerle yapılan deneylerle daha fazla veri elde edilmiştir. Nöronal ekstabilitede artış, inhibisyon kaybı, fasilitasyonda artış gibi durumların ağrı yollarındaki santral sensitizasyon ve ağrı yollarındaki disinhibisyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda

inflamasyon ve nöropatik ağrı arasındaki bağlantının üzerinde daha çok durulmaktadır. Mikroglialardaki aktivite artışının spinal kord daki nöronlarda ekstabillite artışına neden olmasındaki mekanizma prostaglandin E2 sinyal mekanizmasında yer alan ERK-sinyal düzenleyici kinaz enzimi yoluyla olmaktadır.

Bunun dahada ötesinde SKY da mikrogliaların upregülasyonunda rolü olan sistein-sistein kemokin ligand-21 (CCL21) ve talamustaki mikroglial aktivasyon gibi etmenler ağrı kontrolünde tetiği çekmekte ve ağrının ortaya çıkış şekli değişmektedir. Başka bir çalışma da inflamasyon ve SKY sonrası santral ağrısındaki bağlantıda CCL2 kemokininin muhtemel bir rolü olabileceği bulunmuştur.

A- Seviye üstünde nöropatik ağrı

SKY lı hastalarda yaralanma seviyesi üzerinde nöropatik ağrı genellikle aşırı kullanım yaralanmalarına bağlı olarak ortaya çıkan karpal tünel sendromu, kubital tunel sendromu gibi tuzak nöropatiler veya refleks sempatik distrofiye bağlı gelişebilmektedir. Altta yatan sebebin ortadan kalkması ile kolaylıkla tedavi olurlar.

B- Yaralanma seviyesinde nöropatik ağrı

Aynı seviyede oluşan nöropatik ağrı yaralanma seviyesinden itibaren 2 veya 3 segmentte spontan ve/veya uyarı ile meydana gelmektedir (Şekil 1-A). Ağrı seviye altındaki nöropatik ağrıdan daha kısa süre içinde gelişmektedir. Ağrı oluşumunda santral ve periferik mekanizmalar rol oynamaktadır. Kauda equina sendromunda, Siringomiyelide' de yaralanma seviyesinde nöropatik ağrı gelişebilir. Ağrı, segmental, kuşak tarzı ve/veya radiküler tarzda olabilmektedir (69).

Mekanizma

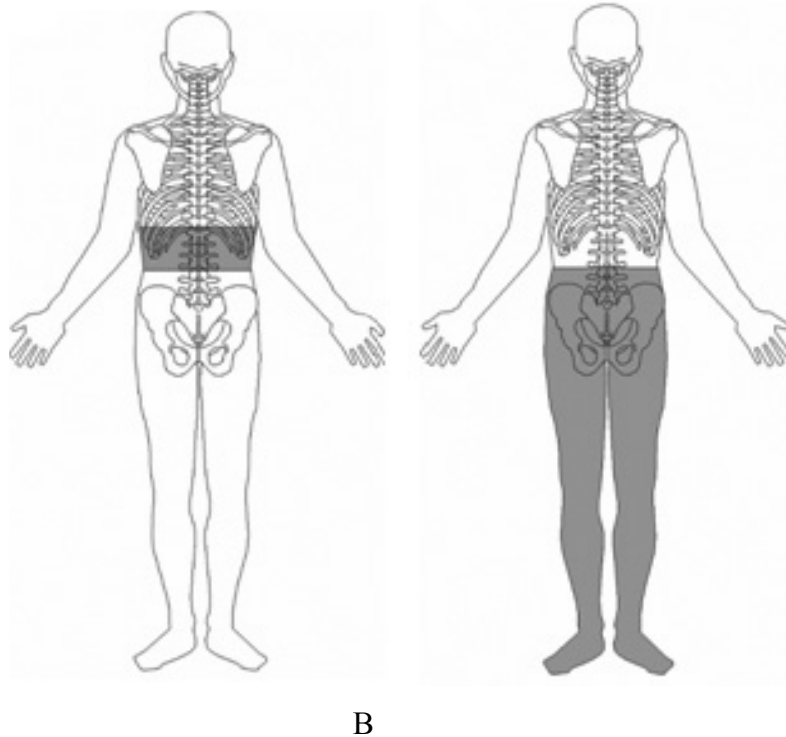
Travmatik spinal kord yaralanmasına bağlı spinal kord dorsal boynuzda meydana gelen hasar sonrasında ağrı yollarında hipereksitabilite meydana gelmekte, sonuçta aynı seviyede nöropatik ağrı oluşmaktadır (70-74).

C- Seviye altında nöropatik ağrı

Bu ağrı tipine, santral dizestezi sendromu, santral ağrı, fantom ağrısı veya deafferantasyon ağrısı ismide verilmektedir. Santral nöropatik ağrı tipindedir ve yaralanmadan bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (63) (Şekil 1-B). Nosiseptif ağrıdan farklı olarak spazm, hareket ve zorlanma ile ilişkili değildir. Ancak soğuk hava, stres ve enfeksiyonlar ile seviye altındaki nöropatik ağrı şiddeti artabilir.

Mekanizma

Seviye altındaki nöropatik ağrı ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte, yaralanma seviyesindeki gri madde lezyonuna bağlı gelişen(78), sensoryal hipersensitivite/nöronal hipereksitabilite(77) en sık sorumlu tutulandır. Supraspinal seviyelerdeki patofizyolojik değişiklikler, örneğin talamokortikal distimi gibi, yaralanma seviyesi altındaki nöropatik ağrıya katkıda bulunabilir(65,79).



Şekil 1- SKY'da yaralanma seviyesinde (A) ve yaralanma seviyesi altında (B) nöropatik ağrının tipik yayılımları

2.4.1 SPİNAL KORD YARALANMASINDA NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİ

2.4.1.1. Farmakolojik tedaviler

Genel yaklaşım

Nöropatik ağrı tedavisinde çok fazla ilaç kullanılabilmesi ağrının hem heterojen olduğunu hemde altta yatan nedenin oldukça farklı olduğunu göstermektedir. Nöropatik ağrının mekanizması anlaşılmaya başlanması üzerine mekanizmalar üzerine etkili çeşitli ilaç tedavileri kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılan ajanlar nöronal aktiviteyi farklı mekanizmalar üzerinden baskırlar. Örneğin sodyum ve kalsiyum kanallarının blokajı, GABA agonistleri ile inhibisyonu artırma, serotonerjik ve noradrenalin reuptekini bloklama, veya glutamat reseptör aktivasyonunu baskılanması veya NMDA reseptörlerinin bloklanması şeklinde etki etmektedirler. Daha yeni mekanizmalar ise mikroglialar üzerinden ve desendan serotonerjik uyarılabilirliği azaltmaya yöneliktir.

Trisiklik antidepresanlar (TCA), yeni antidepresanlar (SSRI ve SNRI), örneğin; duloksetin, venlafaksin , %5'lik lidokain içeren patchler , gabapentin ve pregabalın gibi antikonvülzanlar, opioidler ve tramadol tedavide en sık kullanılan ilaçlardır.

I. TSAD (Trisiklik Antidepresanlar)

Trisiklik antidepresanlar serotonin ve noradrenalinin reuptake'inin presinaptik olarak inhibe ederek etki ederler, fakat NMDA antagonizmi ve sodyum kanal blokajı da analjezik etkide rol oynayabilir. Bu ilaçlar noradrenalin ve veya serotonin geri alımını inhibe ederek inhibitör inen yolları module eder ve sodyum kanal blokajı yaparak (periferik sensitizasyonu baskılayarak) ağrıda azalmaya neden olurlar. Periferik sodyum blokajı sebebiyle SNRI ve SSRI lardan daha etkilidir ve yan etkileri daha fazla gözlenir. Hem spontan ağrı hemde hiperaljezi üzerine ekilidirler. Nöropatik ağrıya alınan yanıt süresi antidepresan etkinlikten daha kısadır ve antidepresan dozlardan daha düşük dozlarda analjezik etkinlik başlamaktadır. Genellikle amitriptilin kullanılır ve analjezik etkinlik için 75-100 mg dozlarına çıkmak gerekmektedir ve bu antidepresan dozunun 3'te biri kadardır (80).

Farmakodinamik özellikler

TSA ilaçlar, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri alımının inhibisyonu yanında histaminerjik (H₁), muskarinik ve dopaminerjik reseptörlerin inaktivasyonuna neden olurlar. Kalp kası zarında kinidin benzeri etki gösterirler. Antikolinerjik etkiler, amin pompası inhibisyonu ve özellikle de kinidin benzeri etkiler TSA zehirlenmelerinde gözlenen kardiyotoksik etkileri ortaya çıkarır.

Farmakokinetik özellikler

Emilim: TSA ilaçlar, tedavi dozunda gastrointestinal sistemden yavaş emilir. Karaciğerden geçerken yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna (% 40-70) uğradıklarından, sistemik biyoyararlanımları % 26-69 oranındadır (80).

Dağılım: TSA ilaçlar, yağda eriyen, suda çözünen, plazma ve diğer dokularda glikoproteine % 90'ın üzerinde bağlanan ilaçlardır. Vücutta tüm sıvı kompartmanlarına girerler. Sanal dağılım hacimleri 10-50 L/kg'dır .

Metabolizma: TSA ilaçlar, önemli oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirinde iki metilli tersiyer amin grubu içeren TSA'lar ve onların türevleri, karaciğerde CYP2D6 tarafından 2-hidroksilli metabolitlerine dönüşerek inaktive edilirler.

Sitokrom P450 enzimleri ile etkileşme: Antidepresanların çoğunun metabolizması karaciğerde mikrozomal enzimler yoluyla olmaktadır. Nefazodon, diğer bazı TSA ve SSRI ilaçlar CYP3A3/4 ile metabolize olur. Bazı antidepresanlar yalnızca sitokrom enzimleri için substrat olmayıp diğer ilaçların metabolik klerenslerini de etkileyerek klinikte önemli olabilecek ilaç etkileşmelerine neden olurlar. CYP2D6 enzimini inhibe eden paroksetin, fluoksetin ve norfluoksetin bu enzim ile metabolize olan bir TSA ilacı kullanan kişide, TSA ilacın plazma düzeyini yükselterek; deliryum, nöbet, ritim bozukluğu ile seyreden TSA ilaç zehirlenmesine neden olabilir. Amitriptilinin plazma yarılanma ömrü 10-28 saat, aktif metaboliti nortriptilinin yarılanma ömrü ise 16-80 saattir .

Atılım: TSA ilaçlar vücutta tümüyle metabolize edilirler, idrarla değişmeden atılan miktarları çok azdır. TSAD ilaçların % 3-10'u böbreklerle atılır. TSAD lar, özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Epileptik nöbet eşiğini düşürebilirler.

En sık gözlenen yan etkileri antikolinergik etkilerinden kaynaklanan ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kabızlık, ileus, hiperpreksi, görme bulanıklığı, akomodasyonda bozulma, glokomun alevlenmesi, prokonvülsan etki, hipotansiyon ve aritmilerdir. En sık ağız kuruluğu gözlenir ve amitriptiline bu oran %40'lara varmaktadır. Kardiyovasküler yan etkiler yaşlı hastalarda daha sık gözlenir, senkop atakları ve ani ölüm vakaları bildirilmiştir. Antikolinergik etkiden dolayı glokom ve benign prostat hipertofili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır..

Ağrı tedavisinde en sık amitriptilin, imipramin, clomipramine ve nortriptyline kullanılır. SKY na bağlı nöropatik ağrıda TSAD lardan sadece amitriptiline yapılmış çalışmalar mevcuttur. Cardenas tarafında 2002 yılında yapılan plasebo kontrollü çalışmada 84 SKY lı hastada 10-110 mg arasında dozda (ortalama doz 50mg) kullanılan amitriptilin ile plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer bir randomize kontrollü çalışma ise rintalanın 2007 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada amitriptilin, gabapentin ve aktif plasebo (difenhidramin) ile SKY lı hastalar crossover olarak tedavi edilmiş, ağrı skorlarını düzeltmede amitriptilin hem plasebo hemde gabapentine göre anlamlı olarak etkin bulunmuştur (80).

TSAD'lardan amitriptilinin multiple skleroz ve poststrok santral nöropatik ağrıda anlamlı etkinliği olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Yine birçok çalışmada ağrılı diabetik nöropati ve postherpetik nevraljide ağrıda anlamlı düzelme yaptığı gösterilmiştir (80).

II. SSRİ (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri)

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri noradrenalin geri alımı üzerine etki göstermeden serotoninin presinaptik geri alımını inhibe eden ilaç grubudur. Selektif olarak serotonin iletimini artırır ve post sinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya yol açar. Bu grupta fluoksetin, paroksetin, sitalopram, essitalopram, sertralin ve fluvoksamin

bulunmaktadır. Ek olarak fluoksetinin TSAD lardan farklı bir mekanizma ile sodyum kanallarını da bloke etmektedir (80).

Adrenerjik , histaminik ve muskarinik reseptörlerle etkileşmediği için TSA lara göre daha az antikolinergik yan etki gözlenir ve yaşlılarda daha güvenilirdirler.

En sık gözlenen yan etkileri, uykusuzluk, anksiyete(tedavi başlangıcında), bulantı, ishal, baş ağrısı, iştah azalması, gecikmiş orgazm ve libido azalması gibi seksüel bozukluklardır. Daha az sıklıkla ise letarji, yorgunluk, terleme, tremor ve ekstrapramidal semptomlardır. Laboratuvar testlerinde bozukluk, hiponatremi, ve kanama zamanında uzama gibi etkileri gözlenmiştir. Gebelikte güvenli olduklarına dair yeterli veri mevcut değildir. Yarılanma ömürleri kısa olan SSRI 'larda kesilme belirtileri gözlenebilir.

Yan etkileri gibi nöropatik ağrıdaki etkinlikleri de TSAD ilaçlardan daha azdır. SKY bağlı nöropatik ağrıda SSRI lar ile yapılmış randomize çalışma yoktur.

Diabetik nöropatik ağrı üzerine yapılan birkaç çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur ve nöropatik ağrıda ilk sıra ilaç olarak önerilmemektedirler (80).

III. SNRI (Selektif serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörleri)

Selektif serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörleri SNRI'lara ek olarak noradrenalin reuptakeini inhibe eder ve TSAD'lardan farklı olarak adrenerjik, muskarinik ve histaminik reseptörleri etkilemezler. Bu nedenle yan etkileri TSAD'lardan daha azdır ve etkinlikleri SSRI lardan daha yüksektir.

En sık gözlenen yan etkiler bulantı, kusma, asteni, terleme, iştahsızlık, uyulama , baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Ayrıca venlafaksin hipertansif hastalarda kan basıncını artırma eğilimi yaptığı yönünde doza bağımlı bulgular mevcuttur.

Venlafaksin, duloksetin ve milnasipramla nöropatik ağrı üzerine yapılan çalışmalarda SSRI grubuna göre daha etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. 2004 yılında rowbotham ve arkadaşlarının diabetik nöropatili 224 hasta üzerinde yaptığı çalışmada venlafaksin 75-225

mg arası dozlarının etkin olduğunu göstermiştir. Ancak venlafaksinin nöropatik ağrı için FDA onayı yoktur.

Duloksetin ise depresyon için kullanılan dozlardan dah yüksek olan dozlarda diabetik nöropatik ağrı için etkili olduğu (60-120 mg) Goldstein ve Wernickenin ayrı ayrı yaptığı çalışmalarda gösterilmiş ve diabetik nöropatik ağrı için FDA onayı almıştır.

Spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı üzerine henüz SNRI'lar ile yapılmış randomize kontrollü çalışma mevcut değildir (80).

IV. Bupropion

Unisiklik bir antidepresandır, ve selektif olarak dopamin geri alımını inhibe eder. Serotonin geri alımı üzerine etkisi yoktur, ancak aktif metaboliti olan hidroksibupropionun sıçanlarda noradrenalin reuptekini kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (80).

En sık yan etkisi tremor, ağız kuruluğu ve uykusuzluktur. 450mg ve üzerindeki dozlarda nöbet oluşturabildiği gösterilmiştir, bu nedenle epileptik hastalarda kullanılması önerilmez.

Bupropionun nöropatik ağrıda etkinliği semenshuk'un yaptığı 2 çalışmada gösterilmiştir. 150-300 mg dozlarında hastaların %70'inde, ağrıda %30'dan fazla düzelmeye sebep olduğunu bildirmiştir.

Spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıda ise randomize kontrollü çalışma mevcut değildir (80).

V. Karbamazepin

Kimyasal yapısı TSAD'lara benzeyen karbamazepin ilk olarak 1962 yılında postherpetik nevraljili hasta grubunda nöropatik ağrı endikasyonu ile kullanılmıştır. Trigeminal nevralji tedavisinde FDA onayını ise 30 yıl önce almıştır.

Nöropatik ağrı üzerine olan etkisi kesin anlaşılamamakla birlikte muhtemelen hem santral hem periferik mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Hayvan çalışmalarında karbamazepinin voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Sadece yüksek frekanslı ardışık nöronal aktivite üzerine etkili olduğu için, epilepsi ve nöropatik ağrıdaki ektopik deşarların azaltılması ve nöronal membranların stabilizasyonunda etkili olurken, normal nöronal faaliyetler etkilenmez.

Epilepside kullanımda terapötik pencere 4-12 mikrogram/ml iken, nöropatik ağrıda bilinen etkin kan düzeyi yoktur. Proteinlere bağlanır ve %98 i karaciğerde metabolize edilir. %72 oranında böbrekler %22 si ise barsaklar yoluyla atılır.

En sık gözlenen yan etkileri sersemlik, bulantı, baş dönmesi, bulanık görme ve ataksidir. Daha nadiren karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hiponatremi gözlenir. Yan etkileri azaltmanın yolu düşük dozda başlanıp yavaş doz artırmaktır (81).

En önemli nöropatik ağrı endikasyonu trigeminal nevraljidir, etkinliğini gösteren 4 plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Campbell ve arkadaşlarının 1966 yılında yaptığı çalışmada 400-800mg günlük dozlarda karbamazepinle ağrı azalması %58 , plaseboda %26 olarak saptanmıştır.

Yine ağrılı diabetik nöropatide de ilk seçenek ilaçlardandır, yapılan 3 plasebo kontrollü çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilmiş, nortriptilinle yapılan bir çalışmada ise eşit etkinliğe sahip olduğu ve her iki ilacında ağrıda %50 den fazla düzelme yaptığı saptanmıştır.

Spinal kord yaralanması ile ilişkili nöropatik ağrı üzerine 2001 yılında Hanke'nin yaptığı çalışmada, plasebodan daha etkili olduğu ancak spinal kord stimülasyonundan daha az etkili olduğu saptanmıştır (81).

VI. Okskarbazepin

Karbamazepinin keto analogudur, analjezik etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte aktif metabolitinin karbamazepin gibi voltaja bağımlı sodyum ve potasyum kanallarını inhibe

ederek etki ettiği düşünölmektedir. Kedilerde yapılan bir çalışmada okskarbazepinin hasarlı sinirlerde potansiyel oluşumunu doza bağımlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Gastrointestinal kanaldan hızla emilen ilaç karaciğerde metabolize edilir. Büyük oranda böbrekler yoluyla atılır.

Yan etki sıklığı karbamazepine oranla azdır. En sık gözlenen yan etkileri, baş ağrısı, sersemlik, somnolans, bulantı, kusma ve diplopidir.

Okskarbazepin'in trigeminal nevrалji ve diabetik nöropatik ağrıdaki etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Trigeminal nevrалjide karbamazepinle ve plaseboyla yapılan kontrollü çalışmalarda plasebodan üstün olduğu ve karbamazepin ile eşdeğer etkiye sahip olduğunu gösteren 3 çalışma mevcuttur.

Ağrılı diabetik nöropatide ise 2 kontrollü çalışma mevcuttur. Dogra ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı ve 1800mg dozda okskarbazepin ile plaseboyu karşılaştıran çalışmada plasebo grubuna göre belirgin ağrı azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Grooskoff ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise ağrıda düzelme açısından plasebo ile anlamlı fark tespit edilememiştir (81).

Spinal korda yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıda okskarbazepin ile yapılmış plasebo kontrollü randomize çalışma yoktur.

VII. Topiramate

Epilepside olduğu gibi nöropatik ağrıda'da multipl mekanizmalar üzerinden etki etmektedir. Bunlar; sodyum kanal blokajı, GABA-A antagonizmi ve NMDA reseptör antagonizmidir (81).

En sık yan etkileri özellikle 200 mg üzerindeki dozlarda kilo kaybı, konsantrasyon ve kelime bulma güçlüğü, uçlarda paresteziler, sersemlik ve bulantıdır.

Topiramatin nöropatik ağrıda kullanımında en büyük kısıtlılık yan etkilerin sıklığından dolayı ilaç kullanımının kesilmesidir.

Topiramatin ağrılı diabetik nöropati üzerine etkisinin araştırıldığı 3 randomize kontrollü çalışmada 1259 hasta alınmış, 100, 200, 400 mg7 gün dozlarındaki topiramatin grupları plasebo ile karşılaştırılmış ve ağrı skorlarında plaseboya göre daha iyi düzelme saptanmış ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (81).

SKY'na bağlı nöropatik ağrı tedavisinde topiramatin ile yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur.

VIII. Lamotrijin

Lamotrijin gastrointestinal sistemden %98 i emilir. %94 oranında böbreklerden atılır, yarı ömrü 13-30 saattir.

Nöropatik ağrıda etki mekanizmaları voltaja bağlı sodyum kanallarının aktivasyonunu engelleyerek tüm nöral membranların stabilizasyonu ve glutamatin presinaptik salınımının engellenmesidir (81).

En önemli yan etkisi deri döküntüleridir ve ilaç kesilmesini gerektirir. % 10 hastada gözlenir. Nadir de olsa Stevens-Johnson sendromu olabilir. İlaç düşük dozdan(25-50 mg) başlanıp teropotik doz olan 200-400 mg a yavaş yavaş yükseltilmelidir. Diğer sık yan etkileri sedasyon, sersemlik , halsizlik, bulantı ve ataksidir.

SKY'na bağlı nöropatik ağrıda 2002 yılında finnerup ve arkadaşlarının yaptığı 30 hastalık randomize kontrollü çalışmada doz 400 mg a kadar çıkılmış, total kesi grubunda belirgin etki gösterilememiş ancak parsiyel spinal kord yaralanmalı hastaların seviye altındaki ağrısında belirgin şekilde azaldığı belirlenmiş, özellikle allodinisi olan hastalarda bu etkinin daha fazla olduğu saptanmıştır (81).

IX. Valproat

Valproik asitin etkisini GABA transaminaz enzimini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir.

Spinal kord yaralanması ile ilişkili nöropatik ağrı üzerine 1996 yılında Drewes tarafından yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, ortalama 1800 mg/gün dozunda plasebo ile analjezik etki açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Tedavi sırasında kilo kaybı, saç dökülmesi, idiosenkrazik reaksiyonlar, transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler saptanmıştır (81).

X. Mexiletin

Mexiletin sodyum kanal blokajı ile nöronal membranları stabilize eden lidokainin oral analogudur. Lidokain lokal anestezik ve antiaritmik bir ajandır.

Chiou-Tan'ın 1996 yılında SKY'lı dizestezik ağrısı olan 15 hastada yaptığı çalışmada 11 hasta çalışmayı tamamlamış, 450 mg/gün dozunda kullanılan mexiletin ile plaseboda ağrı düzeylerinde ve Mc-gill Pain Questionnaire skorlarında (MPQ) anlamlı düzelme saptanmamıştır (82).

En sık yan etkileri ellerde titreme, sersemlik, parestezi, görme bulanıklığı, baş dönmesidir.

XI. Gabapentin

Farmakodinamik ve Farmakokinetik özellikleri

Kan-beyin engelinin geçişini kolaylaştırmak için lipofilik sikloheksil halkası bağlanmış bir GABA analogudur. Gabapentin GABA-A yada GABA-B reseptörlerine ve benzodiazepinler tarafından etkilenen bölgelere bağlanmayan bir antiepileptik ilaçtır. L tipi kalsiyum kanallarının alfa-2 delta alt ünitesine bağlanır ve monoamin (glutamat gibi)

salınımını azaltır. Analjezik ve antiepileptik etkinliğinde bu mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir(81).

Gastrointestinal kanalından %60'a yakın bir oranda absorbe edilir. Doz arttıkça absorpsiyonu azalır, bu nedenle plazma konsantrasyonu alınan doza paralel olarak artmaz. Absorpsiyonu antiasit ilaçlarla azaltılabilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolize edilmez ve değişmeden böbreklerden atılır. Bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşme göstermez. Bu durum epilepsi ve nöropatik ağrı tedavisinde kombine kullanılacak bir ilaç için üstünlük sağlar. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir (83).

Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen advers etkiler somnolans (uykuya eğilim), uyuşukluk, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, kilo alma, anoreksi, bulantı, kusma ve ataksidir.

Daha az sıklıkta görülen yan etkiler:

Kardiyovasküler sistem; periferik ödem.

Merkezi sinir sistemi; uykuya eğilim, halsizlik, sinirlilik, baş dönmesi, amnezi, disartri, düşünce bozuklukları, duygusal değişkenlikler, parestezi, abartılmış veya hafifletilmiş refleksler, refleks kaybı.

Dermatolojik; kaşıntı.

Gastrointestinal sistem; bulantı, kusma, kilo alma, dispepsi, konstipasyon, ağız kuruluğu, iştah artışı, dişlerde anormallik, jingivitis.

Genitoüriner sistem; empotans.

Hematolojik; lökopeni

Kas iskelet sistemi; tremor, hiperkinezi, miyalji, sırt ağrısı

Oküler; nistagmus, diplopi, görmede bulanıklık

Solunum sistemi; rinit, bronşit, farenjit, öksürük, solunum yolu enfeksiyonları.

Klinik çalışmalar sırasında, aşağıdaki advers olaylar da seyrek olarak ortaya çıkmıştır; karın ağrısı, gastroenterit, amenore, disüri, üriner retansiyon, idrar kaçırma, yüz, ekstremiteler ya da tüm vücutta ödem, gingivitis, gastroenterit, özofajit, hepatomegali, anemi,

trombositopeni, artralji, kırık, tendinit, vazodilatasyon, taşikardi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, alopesi, egzema, hirsutizm, fotofobi, tat bozukluğu, tinnitus.

Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir.

Alerjik reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme) çok nadir olarak bildirilmiştir.

Ayrıca, 12 yaşından küçük çocuklarda; agresif davranışlar, aşırı, kısmen kontrolsüz hareketler (hiperkinezi), viral enfeksiyonlar, bronşit, solunum yolu enfeksiyonları, ateş, uykuya eğilim, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma ve kilo artışı görülebilir. Gabapentin kullanan hastalarda bu olayların çoğunluğu hafif ve orta derecede görülmüştür.

Gabapentin kullanımının ani olarak kesilmesine bağlı olarak advers etkiler görülebilir. En sık görülen advers etkiler anksiyete, uykusuzluk, bulantı, ağrı ve terlemedir (83).

Gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. Diabetik nöropatik ağrı, postherpetik nevralji, kansere bağlı nöropatik ağrı, spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıda etkin olduğu gösteren birçok plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Etkin doz aralığı 900-3600 mg dır. Ağrıda azalma yanında hastaların uyku bozukluğu ve diğer yaşam kalite ölçütlerinde'de anlamlı düzelme sağlamaktadır (81).

Diabetik nöropatik ağrılı hastalar üzerinde backonja tarafından yapılan plasebo kontrollü çalışmada 900-3600mg/gün dozları ağrı skorları ve uyku bozukluğunda plaseboya göre anlamlı fark saptanmıştır. Yine Rowbotham 'ın yaptığı çalışmada postherpetik nevraljili 229 hastada 3600 mg gün dozda Gabapentin kullanılması ile plaseboya göre anlamlı ağrı azalması saptanmış, etkinin 1800 mg/gün dozlarından sonra daha belirgin olduğu saptanmıştır.

2004 yılında Van de Vusse nin 58 RSD'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada 600-1800 mg gün dozlarında Gabapentin ile plasebo karşılaştırılmış, erken dönemde Gabapentin lehine bir düzelme var iken 4. haftadan itibaren anlamlı fark saptanamamış. Gabapentin allodini üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (81).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda yapılan çalışmalarda ise bazı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Levendoglu ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı plasebo kontrollü çapraz çalışmada Gabapentin ağrı skorlarında, uyku kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelme yaptığı gösterilmiş ve ciddi yan etki saptanmamış (84).

Rintala Gabapentin, amitriptilin ve aktif plasebo(difenhidramin) ile yaptığı corsower çalışmada ise Amitriptilin tedavisi ile plasebo ve Gabapentine göre anlamlı ağrı düzelmesi saptanmış, Gabapentinin grubunda plaseboya göre anlamlı fark saptanmamıştır. Gabapentin grubunda spastisitede anlamlı azalma saptamıştır (85).

Tai ve arkadaşlarının 7 SKY'lı hastada yaptığı çalışmada ise 1800 mg Gabapentin ve plasebo karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmadaki kısıtlılıklar olarak hasta sayısı, Gabapentin dozunun düşük olması ve kötü çalışma dizaynı dikkati çekmektedir (86).

XII. Pregabalin

Yapılan *in vitro* çalışmalar, Pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2-\delta$ proteini) bağlanarak [3H]- gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalinin $\alpha 2-\delta$ bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Ancak gabapentine göre daha yüksek affinite göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin sinaptik aralığa salınımını da azaltmaktadır (81).

Bu etkilerin Pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir. Pregabalin GABA-A veya GABA-B reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir.

Pregabalinin oral biyoyararlanımı \geq %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Pregabalin insanlarda gözardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş Pregabalindir. Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır (81).

Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Pregabalinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Pregabalinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; ancak sıçan sütünde mevcuttur. Bu nedenle, emzirme tavsiye edilmez.

En yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi ve uyku halidir. Advers etkiler genelde hafif ve orta şiddettedir. Bütün kontrollü çalışmalarda, advers etkiler yüzünden çalışmadan ayrılma oranı pregabalin alan hastalarda %13 iken, bu oran plasebo alan hastalarda %7'dir.

Diğer sık gözlenen yan etkileri;

İştah artışı, öfori hali, konfüzyon, libidoda azalma, iritabilite, ataksi, dikkat kaybı, koordinasyon bozukluğu, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, bulanık görme, diplopi, vertigo, ağız kuruluğu, konstipasyon, kusma, gaz, erektil disfonksiyon, yorgunluk, periferik ödem, sarhoşluk hissi, ödem, yürüyüşte anormallik ve kilo artışı'dır (81).

Pregabalinin nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Postherpetik nevraljili 370 hastada Van Sevanter ve arkadaşları; plasebo ile pregabalinin 150-300 ve 600 mg dozlarının analjezik etkisini karşılaştırmış, pregabalinin doza bağlı etkisi gözlenmiş ve doz artışı ile ağrıdaki azalmanın korele olduğunu saptamıştır. Aynı zamanda hastaların uyku skorlarında düzelme gözlenmiştir.

Diabetik nöropatik ağrıda da birçok çalışma yayımlanmıştır. Richter, Lesser ve Rosenstock yaptıkları 3 ayrı çalışmada özellikle pregabalinin 300-600 mg/günlük dozlarında ağrı ve uyku kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelme olduğunu belirtmiştir (81).

Spinal kord yaralanmasına sekonder nöropatik ağrı tedavisinde pregabalinle yapılmış iki randomize kontrollü çalışma mevcuttur.

2006 yılında Siddall tarafından 137 komplet ve inkomplet spinal kord yaralanmalı hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama ağrı skorlarında, yaşam kalite ölçütlerinde, uyku kalitesinde ve anksiyete skorlarında pregabalin grubunda istatistiki olarak anlamlı düzelme saptamıştır. En sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, konstipasyon ve unutkanlık olmuş. Yine periferik ödem ve kilo artışında plasebo grubuna göre daha yüksek oranda gözlenmiş (87).

2007 yılında Vranken ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada ise 21 SKY lı hastada ortalama VAS ağrı skorlarında ve SF-36 vücut ağrı parametrelerinde plasebo grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzelme saptanmış. Ancak engellilik değerlendirilmesinde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (88).

XIII. Opioidler

Tramadol da dahil olmak üzere opioidlerin serotonin ve noradrenalin seviyelerini yükselttikleri ve periferik nöropatik ağrıda etkin oldukları gösterilmiştir (89).

Norrbrink ve Lundeberg tarafından Spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrısı olan 45 hasta üzerinde 2009 yılında yapılan yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmada 150 mg/gün dozunda tramadol ile plasebo'nun etkinliği ve yan etkileri karşılaştırılmış , tramadolün MPI (multi dimensial pain inventory) ağrı şiddet ölçütlerinde plaseboya göre anlamlı düzelme yaptığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada tramadol grubunda %43 oranında yan etki saptanırken, plasebo grubunda yan etki sıklığı %17 olarak saptanmıştır. Yan etkilerin daha az oranda gözlenmesi için tramadol dozunun daha yavaş titre edilmesi önerilmiştir (90).

Mikst nöropatik ağrı üzerine yapılan bir çalışmada , çalışma gruplarından post strok ağrılı grupta levorfanolün etkin olduğu gösterilmiştir (91).

Opioidler muhtemel yan etkiler ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kanser dışı kronik ağrıda ilk sıra ilaç olarak kullanılması önerilmemektedir.

Bununla birlikte opioidler ve tramadol nöropatik ağrının kısa süreli alevlenmelerinde ve tanı amaçlı kullanılabilirler.

XIV. Kannaboidler

Kannaboid sistemi, sinaptik inhibisyon sistemi ve ağrı yollarının sinaptik plastisitesinde önemli rol oynamaktadır. Kannaboidlerin nöropatik ağrıda kullanımı ile ilgili multiple skleroz hastalarında yapılmış birkaç yeni çalışma mevcuttur (92,93).

Sersemlik, uyuşukluk, ağız kuruluğu, azalmış motor fonksiyon gibi yan etkileri mevcuttur. Bunun yanında uzun süreli kullanımı ile şizofreni veya psikoza eğilimi artırdığına yönelik yayınlar mevcuttur.

Spinal kord yaralanmasında kullanımı için güvenlik açısından geniş çaplı araştırmalar yapılması gereklidir.

XV. Ketamin

Oral NMDA reseptör antagonistidir. Dar terapötik doz aralığı olması nedeniyle ciddi psikomimetik yan etkileri ve hafıza kaybı riski vardır. Santral nöropatik ağrıda kullanımına dair çalışma yoktur ve periferik nöropatik ağrıda güvenlik ve etkinliğini gösteren inandırıcı veriler bulunmamaktadır (81).

XVI. Spinal İlaç Kullanımı

Oral tedavilere yanıtız hastalarda , benzer ilaçları uygun formatları kullanılabilir. SKY'na bağlı nöropatik ağrıda klonidin ve morfin kombinasyonu ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmada etkinliği gösterilmiştir.

Yan etki olarak solunum depresyonu, hipotansiyon, zkusma ve sedasyon gözlenmektedir. Uzun süreli kullanımda tolerans gelişme ihtimali olduğu düşünülmektedir (94).

XVII. İntravenöz ilaç kullanımı

İV lidokain, ketamin, opioidlerin IV formları, Propofol gibi ilaçların kullanım ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak SKY lı hastalarda ağrının kronik olması sebebiyle ve uygulama zorluğu sebebiyle IV ilaç kullanım uygun değildir.

IV ilaç kullanımı daha çok, nöropatik ağrının alevlenmelerinde ve oral alım bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir.

2.4.1.2. Non-Farmakolojik tedavi yöntemleri

Kronik ağrı kişinin duygu durumunu, günlük aktivitelerini, bilişsel durumunu, uyku düzenini, sosyal aktivitelerini negatif yönde etkilemektedir. Klinisyen hastanın eşlik eden anksiyete durumuna depresyon ve psikolojik stres durumuna ve tedaviye uyumuna dikkat etmelidir.

Bilişsel davranış terapisi, değişik bilişsel ve kognitif teknikleri kullanarak kronik ağrı tedavisinde faydalı olmaktadır (95).

Akupunktur, TENS ve Spinal kord stimülasyon tedavileri ile ilgili bilgiler çok kısıtlı olup, kontrollü çalışmalar yoktur (96). Bu uygulamalar bazı inkomplet lezyonlu vakalarda ve yaralanma seviyesinde ağrılı spazmı olan bazı vakalarda faydalı bulunmuştur. Ancak uzun süreli kullanımı ile ilgili veriler mevcut değildir.

Cerrahi operasyonlar örneğin dorsal kök operasyonları çok invazivdir ve genellikle SKY lı hastalarda gerekmemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda transkranyal elektromanyetik stimülasyonun santral nöropatik ağrının tedavisinde yeri olabileceğini göstermiştir ancak uzun vadeli kullanımına dair veriler mevcut değildir (97).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Eylül 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (SÜMTF/FTR) servisinde yatarak tedavi gören veya poliklinikten takip edilen, çalışma hakkında bilgilendirilen ve yazılı onayları alınan 21 erkek, 7 kadın toplam 28 spinal kord yaralanmalı hastada gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 2'si takipler sırasında çalışmadan kendi istekleri üzerine ayrıldı, 7 hasta ise çeşitli yan etkiler sebebiyle çalışmayı tamamlayamadı.

Çalışma tek merkezli, prospektif, randomize, tek kör, crossover (çapraz geçişli) olarak planlandı.

Çalışmaya başlamadan önce 29.08.2008 tarih, 2008/231 sayı ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- Travmatik veya travmatik olmayan spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrısı olan hastalar
 - 18 yaş üzeri ve 70 yaş altı olan hastalar
 - Hem LANSS skoru 12 ve üzerinde olan hem de VAS ağrı skoru 4'ün üzeri olan hastalar
 - Nöropatik ağrıya sebep olacak diğer bir hastalığı (DM, post herpetik nevralji vb.) olmayan hastalar
 - Major medikal komplikasyonları olmayan hastalar,
 - Böbrek ve karaciğer fonksiyon testinde bozukluk olmayan hastalar
 - Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formunu imzalayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Tedavi programına katılımını engelleyecek komorbid medikal koşulu olması (koma, kontrolsüz diyabetes mellitus, körlük, progresif nörolojik ya da kardiyak hastalık.)

- Nöropatik ağrıya sebebiyet verecek sistemik hastalığı olması
- Aktif psikiyatrik hastalıklar (major depresyon, psikoz ve demans),
- Alkolizm
- İleri kognitif bozukluğu olan hastalar
- Daha önce veya halen çalışmada kullanılacak ilaçlardan birini kullanan hastalar
- LANSS skoru 12'den küçük ve/veya VAS Ağrı skoru 4'ün altında olan hastalar
- İlaçlara hipersensitivite hikayesi olan hastalar
- Gebe olan , gebelik isteği olan veya laktasyon döneminde olan hastalar

Hastaların fizik muayene ve ayrıntılı nörolojik değerlendirmeleri yapıldı. Rutin laboratuvar (hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, alkalin fosfataz, üre, kreatinin, ALT, AST, kan elektrolitleri, tam idrar) tetkikleri istendi.

Anamnez

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim seviyesi, SKY tarihi, yaralanma etyolojisi, yaralanmanın radyolojik seviyesi, geçirmiş olduğu hastalıklar ve ameliyatlar, kronik hastalıkları, kullanmakta olduğu ilaçlar, nöropatik ağrı süresi, Vizüel Analog Skalaya (VAS) göre son bir haftadaki ağrının ortalama şiddeti, daha önce nöropatik ağrı için kullandığı tedaviler ve ağrının seviyesi, detaylı olarak sorgulandı.

Muayene

Spinal kord yaralanması hikayesi alınan hastaların klinik değerlendirilmesi, en son 2000 yılında gözden geçirilerek 2002 yılında yeniden yayınlanan ASIA standart nörolojik muayene protokolüne göre yapıldı. Nörolojik seviye olarak motor ve duysal fonksiyonların normal olduğu en kaudal seviye alındı. ASIA skalası ile hastalar A-E arasında sınıflandırıldı. Lezyonlar komplet ve inkomplet olarak sınıflandırıldı. Sakral segmentlerde (S4-S5) hiçbir motor veya duysal fonksiyonun bulunmaması komplet spinal kord lezyonu (ASIA-A) olarak değerlendirildi. Kauda Equina ve Santral Kord sendromu gibi klinik sendromlar ayrıca değerlendirildi. Elde edilen klinik muayene bulguları, ASIA standart nörolojik muayene kartına not edildi (98).

Değerlendirme Ölçütleri

Tüm hastalar çalışma başlangıcında, 4.haftada ve 8.haftada yapılan kontrollerde değerlendirildi. Tüm hastaların değerlendirilmesi alınan ilaç tedavisini bilmeyen bir çalışmacı tarafından yapıldı.

Hastalara etkinlik parametreleri ortalama vizüel analog ölçek (VAS), Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirilmesi (LANSS ağrı skalası), Ağrı günlüğü, Nöropatik ağrı skalası (NAS), Lattinen testi (LT), Beck depresyon ölçütü (BDÖ), tedavi memnuniyet skoru (Likert skala) uygulandı.

Hastaların ağrı düzeyleri VAS üzerinden sorgulandı. Bu sorgulamada ağrı şiddeti 0-10 arasında sayısal ölçekle değerlendirildi. 0 yakınmasız olmayı, 10 maksimum ağrıyı (diş sancısı, böbrek sancısı gibi) temsil etti. Son bir haftadaki ortalama VAS ağrı skoru 4 ve üzeri olan hastalar çalışmaya kabul edildi. Hastalara sayısal ölçeği nasıl kullanacaklarıyla ilgili eğitim verildikten sonra hastalardan ağrı şiddetlerini bu ölçek üzerinde işaretlemeleri istendi.

Hastaların tümüne ağrı günlüğü verildi. Günlükte VAS'a göre gece ve gündüz ağrı şiddetleri, ilaçların yan etkileri ve analjezik ihtiyacı sorgulandı.

Hastaların tümüne tedavi başlangıçlarında ve tedavinin 8. haftasında LANSS ağrı skalası uygulandı. Başlangıç LANSS skoru 12 ve üstü olan hastalar nöropatik ağrı olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı (EK-1).

LANSS ağrı skalası 1997'de nöropatik ağrı semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir ve tedaviye duyarlı olduğu gösterilmiştir. Diğer sorgulamalara göre LANSS ağrı sorgulamasının avantajları uygulama kolaylığı ve göreceli olarak Türkçeye daha kolay adapte edilmesidir. Lokal bir hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, LANSS ağrı skalasının nöropatik ağrı ve noziseptif ağrı tiplerinin ayırımındaki sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiş ve Türkçe versiyonunun geçerliliği gösterilmiştir (99).

LANSS ağrı skalası basit bir skorlama sistemi ile duyuşal tanımlama ve duyuşal değerlendirmeden oluşan 7 maddelik bir ağrı skalasıdır.

İlk beş soru hoş olmayan deri duyularını, (iğnelenme, sızlama, batma, karıncalanma) cilt görünümü, (kırmızı, pembe, benekli) dokunmaya artmış deri duyarlılığı, elektrik çarpma şeklinde ani patlama duygusu veya sıcak veya yanma şeklinde cilt duygusu varlığını araştırır.

Son iki soru allodini ve pinpirik eşliğinin varlığını araştırır. NA'nın önemine göre maksimum 24 puanlık olmak üzere farklı puanlar pozitif cevaplar için verilebilir. 12'nin altındaki skor hastanın semptomlarının muhtemelen nöropatik yapıda olmadığı anlamına gelirken, 12 ve üzeri skor hastanın ağrısına nöropatik mekanizmaların katkıda bulunduğu anlamına gelir (100).

Nöropatik ağrı semptomları, NAS'la değerlendirildi (EK-2). Bu ankette yer alan nöropatik yakınma komponentleri 20 soru sorularak 0-10 puanlık rakamsal ölçekle değerlendirilir. Bu komponentler duyulan ağrının şiddeti, keskinliği, hissedilen yanma, uyuşma, üşüme, kaşınma, zonklama, elektrik çarpması, ağırlık hissi, batıcı ağrı, vurucu ağrı , kramp, acı ve duyarlılığın şiddeti, hastanın semptomlara bağlı rahatsızlığının derecesi, derin ve yüzeysel ağrının şiddetini içermektedir. Kullanılan bu sayısal ölçekte 0 puan yakınmasız olmayı, 10 puan maksimum yakınmayı temsil eder. Hastalar 19 soruda sorgulanan semptomlarının derecesini bu ölçek üzerinde işaretlerler. Yirminci soruda ise nöropatik ağrı karakteri, üç farklı seçenekte değerlendirilir. Bu seçenekler, ağrının sürekli olup zaman zaman alevlenme göstermesi, sürekli tek tip ağrıya sahip olunması ve zaman zaman tek tip ağrısı olup diğer zamanlarda ağrısının olmaması şeklindedir.

Verilen yanıtlar her hasta için, her iki ilaç grubunda'da tedavi öncesi (0. hafta), 4. hafta ve tedavi sonu değerlendirmesinde (8. hafta) sorgulanarak kaydedildi.

Nöropatik ağrı skalasının 20 soruluk formunun türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması Şahin N. ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bilimsel bir dergi tarafından kabul edilmiştir, ancak makale henüz yayın aşamasındadır.

Hastaların; ağrı şiddeti, ağrı sıklığı, analjezik gereksinim sıklığı, ağrı nedeniyle sakatlık durumu ve uyku bozukluğunu değerlendirmek amacıyla Lattinen testi (LT) uygulandı (EK-3). Lattinen testinde tüm sorgulanan parametreler 0-4 arası olmak üzere 5'li likert skalası ile

değerlendirilmektedir. Lattinen testi hastalara her iki tedavi grubunda tedavi başlangıcında, 4. haftada ve 8. haftalarda uygulandı.

LT alt değerlendirilme ölçeklerinden olan; ağrı şiddeti 0-4 arasında puanlanır (0-Yok, 1-Hafif, 2-Rahatsız edici, 3-Şiddetli, 4-Dayanılmaz).

LT alt değerlendirilme ölçeklerinden olan; ağrı sıklığı 0-4 arasında puanlanır (0- yok, 1-Nadir, 2- Sık, 3-Çok sık, 4- Sürekli).

LT alt değerlendirilme ölçeklerinden olan; analjezik kullanım sıklığı 0-4 arasında puanlanır (0-Yok, 1-Nadir, 2-Orta derecede, 3-Sık, 4-Çok sık).

LT de alt değerlendirilme ölçeklerinden olan; ağrı nedeniyle sakatlık derecesi 0-4 arasında puanlanır (0-Yok, 1-Hafif, 2-Orta 3-Ciddi, 4-Total).

LT de alt değerlendirilme ölçeklerinden olan; ağrı nedeniyle uyku bozukluğu derecesi 0-4 arasında puanlanır (0-Normal, 1-Hafif, 2-Orta 3-Ciddi, 4-Sedatiflerle uyuyor).

Hastaların duyu durumları Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Bu değerlendirmede hastalardan kendilerini nasıl hissettiklerini en iyi anlatan cümle veya cümleleri seçmeleri istendi (EK-4). BDÖ tüm hastalara her iki tedavinin başlangıcında ve 8. haftada uygulandı)

Tedavi memnuniyet ölçeği ise 7'li likert skala olarak düzenlendi. Her iki grupta tedavinin 8. haftasında uygulandı. 1-Tedavi mükemmel ile 7- Tedavi son derecede rahatsız edici,(Yan etkiden dolayı ilacı bırakmak zorunda kaldım) şeklinde sıralanan seçeneklerden hastanın kendisine en uygun olanı işaretlemesi istendi.

Hastalara her hafta için bir adet olmak üzere toplam 18 adet ağrı günlüğü verildi. Hastaların bu günlükte günlük ortalama ağrı şiddetini (VAS), kullandıkları ek analjezik miktarını ve varsa yan etkileri not almaları istendi.

3.1. TEDAVİ PROGRAMI

Kriterlere uygun olan 28 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Başlangıç değerlendirilmeleri yapılan hastalara Pregabalin (PG) ve Gabapentin (GP) önerilen başlangıç dozlarında başlandı.

Gabapentin için önerilen başlangıç dozu 1.gün 300mg/gün, 2. gün 600mg/gün, 3. gün den 1. haftanın sonuna kadar 900mg/gün, 2. hafta sonunda 1800mg/gün, 3. hafta sonunda 2700mg/gün, 4. hafta sonunda maksimum doz olan 3600mg/gün doza çıkılması hedeflendi. Günlük doz üçe bölünerek oral olarak verildi.

Pregabalin uygulamasında ise başlangıç dozu 1.hafta için 150mg/gün, 2. Hafta için 300 mg/gün, 3. hafta için 450mg/gün, 4. hafta için ise maksimum doz olan 600mg/gün dozuna çıkılması hedeflendi. Günlük doz ikiye bölünerek oral olarak verildi.

İlk dört haftalık sürede hastaların kullanabildikleri en yüksek ilaç düzeyine kadar ilaç dozları titre edildi. 4. haftanın sonunda hastaların rutin kan tetkikleri kontrol edildi, Etkinlik parametreleri tekrar değerlendirildi. Titrasyon sonrası 4 haftada ise stabil dozda ilaç kullanımına devam edildi. 8. hafta sonunda parametreler ve rutin biyokimyasal tetkikler tekrar kontrol edilerek ilaç tedavileri kesildi.

İki haftalık arınma (Wash-out) peryodu sonrası çalışmaya devam eden hastaların etkinlik parametreleri ve rutin biyokimyasal tetkikleri kontrol edilerek çapraz şekilde tedavi grupları değiştirildi. İkinci tedavi grupları içinde aynı süreç işletilerek çalışma sonlandırıldı.

Hastalara; kontrollerinde detaylı fizik muayene yapıldı ve ilaçla ilişkili yan etkiler sorgulandı.

3.2. İSTATİSTİK

İstatistiksel ölçümlerde SPSS for Windows 13.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel metotlarla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

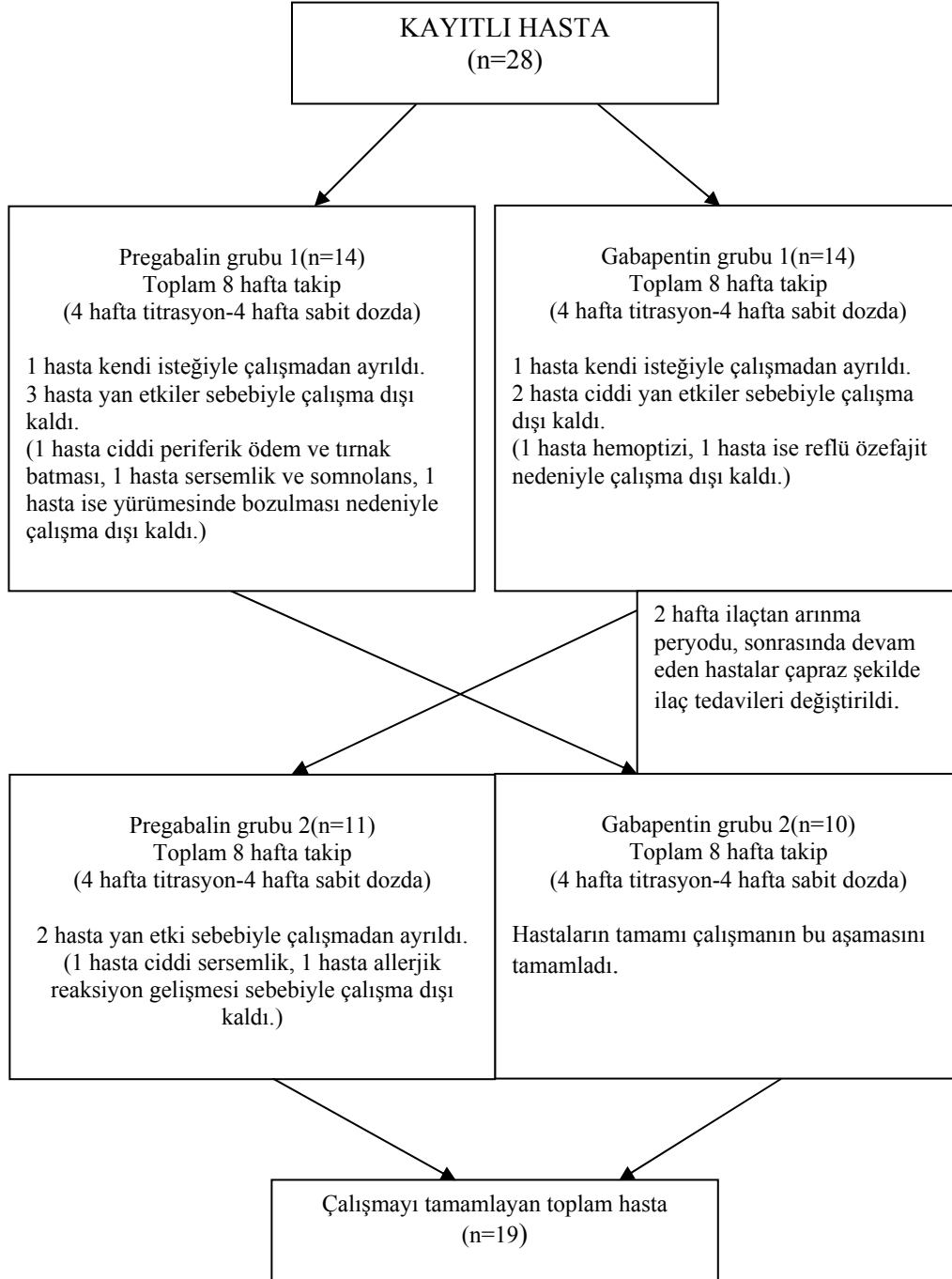
Grup içi tedavi öncesi ve tedavi sonrası farkların anlamlılığı eşleştirilmiş t testi(Paired t-test) ile incelendi.

İki grup arasında farklılık araştırmada normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Yan etki sıklıkları ise Ki-kare testi ile incelendi.

Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 21-70 yaş aralığında 28 hasta ile başlandı. Hastaların 24'ü Gabapentin tedavisi aldı, 25 hasta ise Pregabalın tedavisi aldı. Ancak çalışmayı her 2 ilacı etkin dozda kullanabilen 19 hasta tamamlayabildi (Şekil 2).

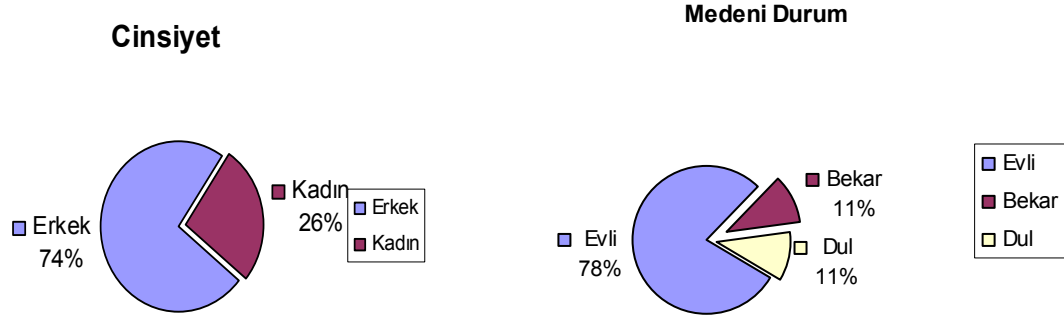


Şekil 2. Çalışma profili. Toplam 28 hasta çalışmaya alındı , Çalışmanın her iki periyodunu tamamlayabilen hasta sayısı 19 oldu.

Çalışmayı tamamlayabilen hastaların yaş ortalaması 42.8 ± 12.3 yıl ve spinal kord yaralanması sonrası geçen süre ortalaması 35.3 ± 28.8 ay, Nöropatik ağrı süre ortalaması ise 29.3 ± 25.8 ay olarak saptandı.

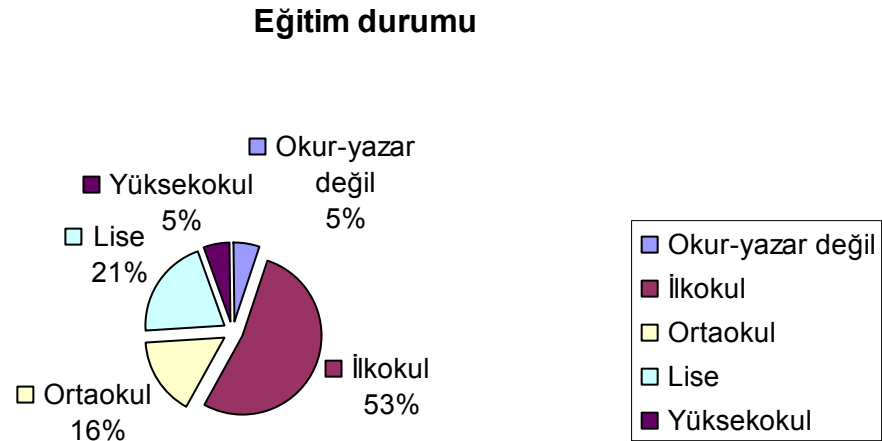
Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 24.1 ± 4.7 olarak bulundu.

Çalışmayı tamamlayabilen hastaların 14'ü (%74) erkek, 5'i (%26) kadındı. Hastaların 15'i (%78) evli, 2'si (%11) bekar, 2'si (%11) dul'idi (Şekil 3).



ekil 3. Çalışmayı tamamlayan hastaların cinsiyet ve medeni durum yüzdeleri

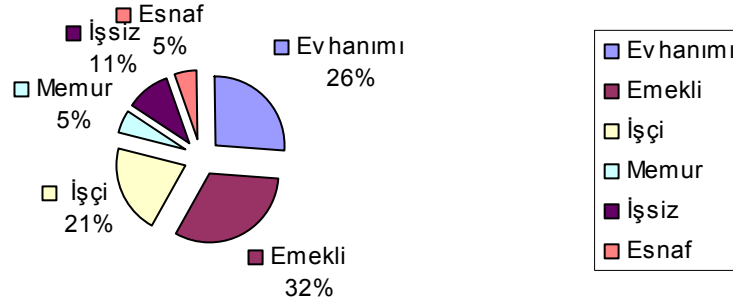
Eğitim seviyeleri incelendiğinde hastaların 1'i (%5) okur-yazar değildi, 10 hasta (%53) ilkokul mezunu, 3 hasta (%16) ortaokul mezunu, 4 hasta (%21) lise mezunu, 1 hasta (%5) yüksekokul mezunuydu (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların eğitim durumu

Meslek gruplarına bakıldığında ise hastaların 6'sı emekli (%32), 5'i ev hanımı (%26), 4'ü işçi (%21), 2'si işsiz (%11), 1'i esnaf (%5) ve 1'inin memur (%5) olduğu gözlemlendi (Şekil 5).

Meslekler

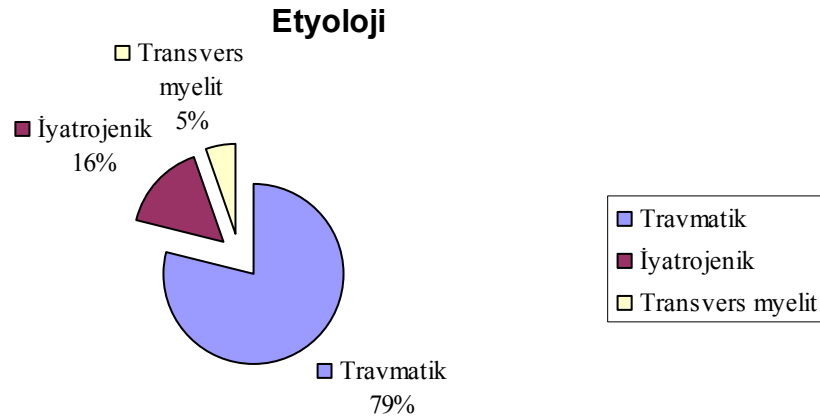


Şekil 5. Çalışmayı tamamlayan hastaların mesleki dağılımı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların SKY etyolojilerinin dağılımı; 15'i travmatik (%79), 3 ü iyatrojenik (%16), 1'i ise transvers myelite sekonder (%5) olarak saptandı(Şekil 6).

Travmatik SKY alt grubunda ise 10 hasta trafik kazası (%52), 4 hasta yüksekten düşme (%21), 1 hasta ise ateşli silah yaralanmasına sekonder (%6) olduğu tespit edildi.

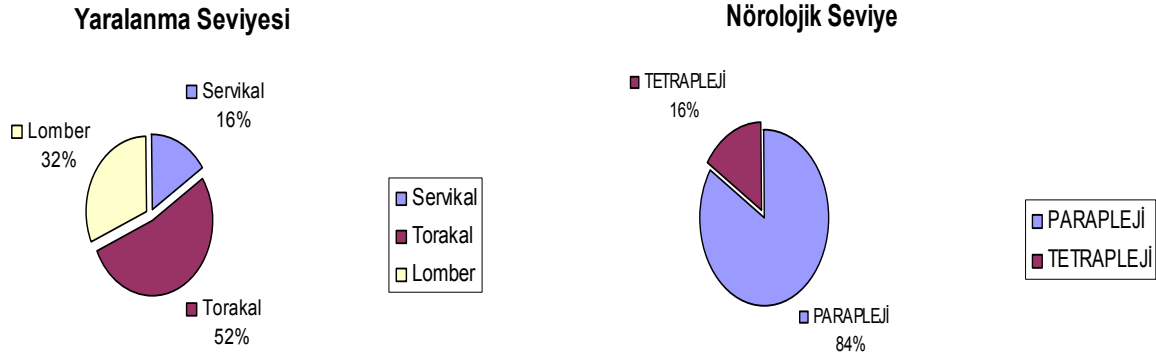
İyatrojenik SKY sebepleri ise 2 hastada (%11) spinal stenoz operasyonu, 1 hastada ise torakal kitle eksizyonu (%5) olarak tespit edildi.



Şekil 6. SKY etyolojik sebepleri. En sık 19 hastada saptanan travmatik SKY mevcuttur.

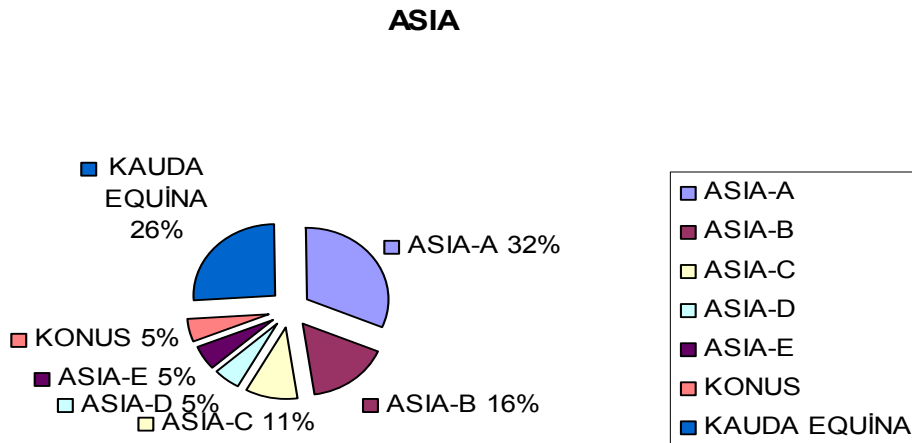
Çalışmaya alınan hastaların radyolojik yaralanma seviyelerine bakıldığında hastaların 3'ü servikal (%16), 10'u torakal (%52), 6'sında lomber bölge (%32) olduğu saptandı.

Hastaların 3'ünün tetraplejik (%16), 16'sının paraplejik (%84) olduğu saptandı (Şekil 7).



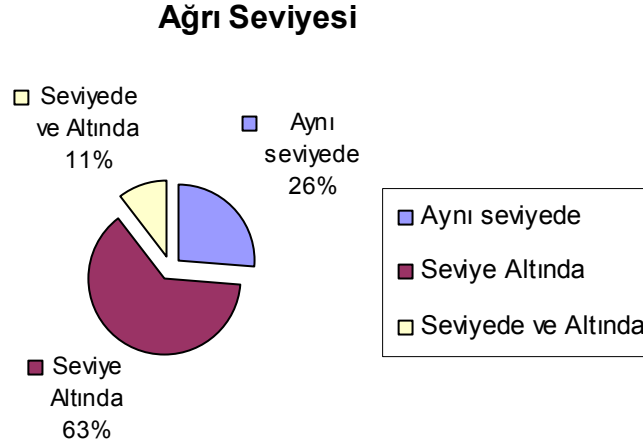
Şekil 7. Çalışmayı tamamlayan hastaların radyolojik ve nörolojik seviyeleri

Nörolojik seviyelerine bakıldığında ise ASIA sınıflandırmasına göre 6 hastanın komplet yani ASIA-A (%32), 3 hastanın ASIA-B (%16), 2 hastanın ASIA-C (%11), 1 hastanın ASIA-D (%5), 1 hastanın ASIA-E (%5), 1 hastanın konus (%5), 5 hastanın ise kauda equina (%26) sendromu olduğu saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların ASIA sınıflamasına göre dağılımı. En sık gözlenen seviye 6 hastada saptanan ASIA-A oldu.

Hastaların ağrı seviyelerinin 12 hastada nörolojik seviye altında (%63), 5 hastada nörolojik seviyede (%26), hastaların 2 sinde nörolojik seviyede ve altında (%11) olduğu saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların ağrı seviye sıklık yüzdeleri. En sık gözlenen seviye beklendiği gibi nörolojik seviye altında olan ağrıydı.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında ise hastaların 5'inde depresyon (%26), 2'sinde hipertansiyon (% 11), 1'inde KOAH (%5) olduğu saptandı.

İlaç kullanımına bakıldığında ise 9 hastanın (%47) nörojenik mesane tedavisi için antikolinergik ajan (Oksibutin HCL), 2 hastanın (%11) nörojenik mesane tedavisi için antimuskarinik ajan (Tolteridin), 2 (%11) hastanın antihipertansif ajan, 5 hastanın (%26) antidepresan ajanları (SSRI ve SNRI), 8 hastanın (%42) spastisite nedeniyle baklofen , 1 hastanın (%5) ise tizanidin kullandığı tespit edildi.

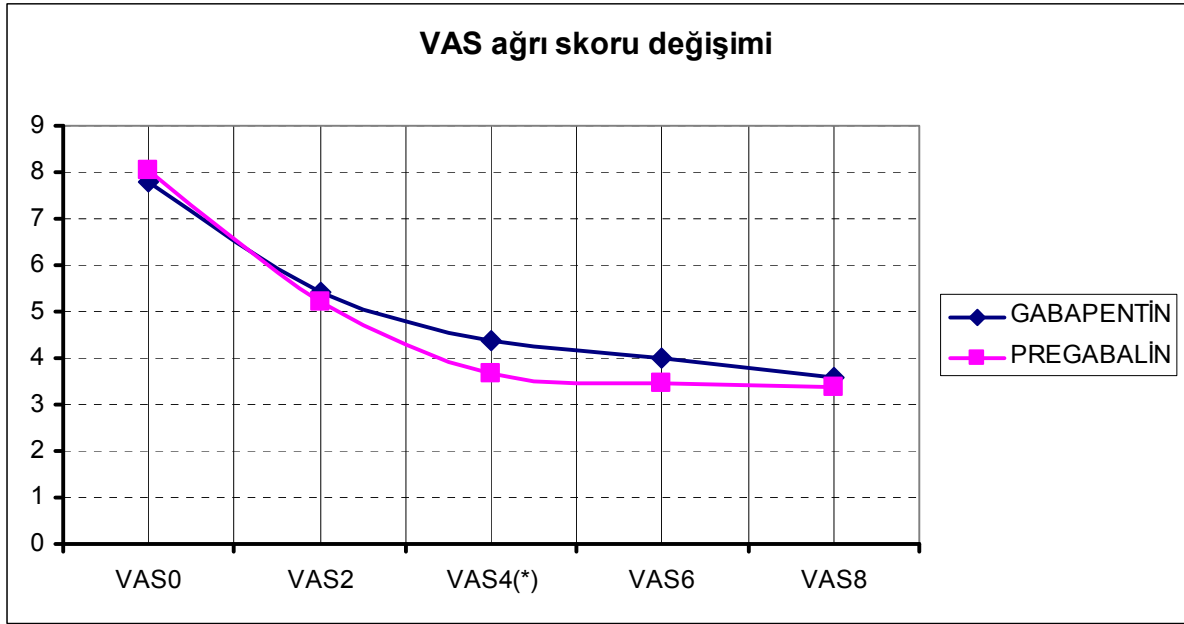
Nöropatik ağrı için çalışma öncesi kullanılan ilaçlara bakıldığında ise 8 hastanın (%42) amitriptilin, 5 hastanın (%26) tramadol, 5 hastanın (%26) Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, 6 hastanın (%31) parasetamol kullandığı saptandı.

Hastaların ağrı günlüğünden elde edilen VAS ağrı skorlarına bakıldığında ise, tedavi başlangıcı VAS ortalamaları gabapentin grubunda 7.78 ± 1.27 , pregabalin grubunda 8.05 ± 1.26 olduğu saptandı. Hastaların tedavi başlangıcındaki VAS ağrı skorları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tedavinin 4. ve 8. haftalarında ise VAS ağrı ortalamalarında her iki grupta anlamlı düzelme görüldü (Tablo 7). Gabapentin tedavisi ile ortalama VAS ağrı skoru 4. haftada 4.36 ± 1.3 'a düşmekte, 8. haftadaki VAS ağrı skor ortalaması ise 3.57 ± 1.21 olarak saptandı. Grup içi değerlendirmede başlangıca göre 4. ve 8. haftada anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.001$). Pregabalin tedavisi ile ortalama VAS ağrı skoru 4. haftada 3.68 ± 1.15 'e düşmekte, 8. haftada ise 3.36 ± 1.11 'e düşmekteydi. Grup içi değerlendirmede 4. ve 8. haftada anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Gabapentin grubunda tedavi başlangıcına göre VAS ortalamasındaki azalma 4. haftada -3.42 ± 1.30 , 8. haftada ise 4.21 ± 1.39 olmaktadır. Pregabalin grubunda ise 4. haftada 4.36 ± 1.60 , 8. haftada 4.68 ± 1.63 olduğu saptandı. İki ilaç tedavisi arasında VAS ağrı şiddetindeki azalma açısından 4. haftada anlamlı fark saptandı ($p = 0.047$), ancak 8. haftada anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Tablo 7: Ortalama VAS Ağrı Skorları						
Tedavi		<i>VAS0</i>	<i>VAS2</i>	<i>VAS4</i>	<i>VAS6</i>	<i>VAS8</i>
<i>Gabapentin</i>	Ortalama	7,789	5,421	4,368	4,000	3,578
	Std. Deviasyon	1,272	1,304	1,300	1,414	1,216
<i>Pregabalin</i>	Ortalama	8,052	5,000	3,684	3,473	3,368
	Std. Deviasyon	1,268	1,201	1,157	1,218	1,116
Toplam	Ortalama	7,921	5,210	4,026	3,736	3,473
	Std. Deviasyon	1,260	1,255	1,262	1,329	1,156



Şekil 10. Ortalama VAS Ağrı skorunun zamana göre değişimi. Başlangıç ile 4. hafta arasındaki VAS değişimi pregabalin grubunda anlamlı olarak daha fazla olarak bulundu (* $p=0.045$).

Hastalardaki VAS Ağrı skorlarındaki düzelme yüzdelerine bakıldığında 4. haftada Gabapentin grubunda ortalama 43.7 ± 14 , Pregabalin grubunda ise 53.5 ± 14.1 olarak saptandı. Pregabalin grubunda gabapentin grubuna göre 4. haftada anlamlı olarak daha fazla düzelme oranı saptandı ($p=0.045$). 8. haftadaki düzelme yüzdeleri ise Gabapentin grubunda 53.7 ± 14 , Pregabalin grubunda ise 57.4 ± 14.4 olarak saptandı (Tablo 8). Ancak 8. haftadaki bu düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 8. VAS Ağrı skoru düzelme yüzdeleri			
İLAC		VAS04(%)*	VAS08(%)
Gabapentin	Ortalama	43,7970	53,7636
	Std. Deviasyon	14,02927	14,06964
Pregabalin	Ortalama	53,5693	57,4791
	Std. Deviasyon	14,17235	14,40232
		*$p=0.045$	$p>0.05$

Komplet yaralanmalı (ASIA-A) 6 hastanın verilerine bakıldığında başlangıç VAS ağrı skor ortalamasının gabapentin grubunda 7.66 ± 0.81 , pregabalin grubunda ise 8.0 ± 1.41 olduğu saptandı. Başlangıç VAS ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Gabapentin grubunda 4. haftadaki VAS ortalaması 4.83 ± 1.3 , 8. haftadaki VAS ortalaması ise 3.83 ± 1.47 'e düştüğü saptandı. Pregabalin grubunda 4. haftadaki VAS ortalamasının 4.0 ± 1.26 , 8. haftadaki VAS ortalamasının ise 3.6 ± 1.36 olduğu saptandı. Tedavi başlangıcına göre değerlendirildiğinde hem gabapentin hemde pregabalin grubunda grup içi düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Gabapentin tedavisi ile komplet yaralanmalı hasta grubunda 4. haftadaki VAS ağrı skorunda düzelme yüzdesi $\%37.63 \pm 12.06$, pregabalin tedavi grubunda ise $\%48.41 \pm 17.5$ olduğu, 8. haftadaki VAS ağrı skoru düzelme yüzdeleri ise gabapentin grubunda $\%50.49 \pm 16.7$ ve pregabalin grubunda $\%53.34 \pm 17.34$ olarak bulundu (Tablo 9). Ancak bu veriler arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tedavi		VAS0	VAS4	VAS8	VAS04(%)	VAS08(%)
Gabapentin	Ortalama	7,6667	4,8333	3,8333	37,6323	50,4960
	N	6	6	6	6	6
	Std. Deviasyon	0,81650	1,32916	1,47196	12,06288	16,74479
Pregabalin	Ortalama	8,0000	4,0000	3,6667	48,4193	53,3466
	N	6	6	6	6	6
	Std. Deviasyon	1,41421	1,26491	1,36626	17,50032	17,34915
Toplam	Ortalama	7,8333	4,4167	3,7500	43,0258	51,9213
	N	12	12	12	12	12
	Std. Deviasyon	1,11464	1,31137	1,35680	15,39762	16,32422

Nöropatik ağrı oluşumunda daha çok periferik yaralanma mekanizmalarının rol aldığı düşünülen kauda equina sendromlu 5 hastanın 0-4-8 haftalardaki VAS ağrı skor ortalamaları ve 0-4, 0-8 haftalar arasındaki VAS ağrı skorlarındaki yüzde değişimi Tablo 10'da gözlenmektedir.

Kauda equina grubunda başlangıç VAS ağrı skor ortalamasının gabapentin grubunda 7.8 ± 1.3 , pregabalin grubunda ise 8.4 ± 1.51 olduğu saptandı. Başlangıç VAS ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

İkinci, 4.üncü ve 8. haftadaki VAS ortalaması pregabalin grubunda gabapentin grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.

Gabapentin grubunda 4. haftadaki VAS ortalaması $4,6 \pm 1.3$, 8. haftadaki VAS ortalamasının 3.8 ± 0.83 olduğu saptandı. Pregabalin grubunda 4. haftadaki VAS ortalamasının 2.8 ± 0.44 olduğu bulunurken, 8. haftadaki VAS ortalamasının ise 2.6 ± 1.1 'e düştüğü saptandı. Başlangıca göre karşılaştırıldığında hem gabapentin hemde pregabalin tedavisi 4. ve 8. haftalarda ağrıda istatistiki olarak anlamlı düzelmeye sebep oldu ($p < 0.01$).

Gabapentin tedavisi ile kauda equina grubunda 4. haftadaki VAS ağrı skorunda düzelmeye yüzdesi $\%41.34 \pm 12.35$, pregabalin tedavi grubunda ise $\%66.21 \pm 6.16$ olduğu, 8. haftadaki VAS ağrı skoru düzelmeye yüzdeleri ise gabapentin grubunda $\%50.51 \pm 11.3$ ve pregabalin grubunda $\%68,5 \pm 15.01$ olarak bulundu. Pregabalin tedavisi ile 4. haftadaki VAS ağrı skor ortalaması ve 0-4 hafta arası VAS ağrı skorundaki düzelmeye yüzdesinde istatistiki olarak gabapentin tedavisine göre anlamlı fark saptandı ($p = 0.018$, $p = 0.001$).

Ancak 2., 6., 8. haftalardaki VAS ağrı ortalamaları ve 0-8. hafta arasındaki ağrıdaki azalma yüzdesinde pregabalin tedavisi ile daha fazla düzelmeye olmasına rağmen, iki tedavi grubu arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tedavi		VAS0	VAS4	VAS8	VAS04(%)	VAS08(%)
Gabapentin	Ortalama	7,8000	4,6000	3,8000	41,3492	50,5159
	N	5	5	5	5	5
	Std. Deviasyon	1,30384	1,34164	0,836	12,35396	11,34220
Pregabalin	Ortalama	8,4000	2,8000	2,6000	66,2143	68,5714
	N	5	5	5	5	5
	Std. Deviasyon	1,51658	0,447	1,14018	6,16317	15,01700
					*p=0.018	p>0.05

Çalışmaya alınan tüm hastaların başlangıç LANSS skorları 12'nin üzerindedir. Tedavi gruplarının başlangıçtaki LANSS anket ortalamasına bakıldığında gabapentin grubunda 14.7 ± 2.2 olan değer, tedavinin 8. haftasında 11.6 ± 2 oldu. Pregabalin grubunda ise başlangıç değeri 14.8 ± 2.2 iken, 8. haftada 10.8 ± 1.9 olarak saptandı. Her iki tedavi grubunda da başlangıca göre anlamlı düzelme olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 11).

Pregabalin grubunda daha fazla düzelme gözlenmesine rağmen, gruplar arasında başlangıç ve tedavi sonu LANSS skorları arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 11. Ortalama LANSS Skorları

Tedavi		LANSS0	LANSS8
Gabapentin	Ortalama	14,7895	11,6842
	Std. Deviasyon	2,29925	2,00146
Pregabalin	Ortalama	14,8947	10,8421
	Std. Deviasyon	2,23345	1,97943
Toplam	Ortalama	14,8421	11,2632
	Std. Deviasyon	2,23639	2,00922

Tedaviyi tamamlayan hastalarda (n=19) gabapentin grubunun başlangıç Beck Depresyon skalası ortalaması 13.1 ± 1.9 , pregabalin grubunun ortalaması 13.5 ± 1.9 olarak saptandı.

Hastaların hiçbirinde başlangıç beck depresyon skoru major depresyon sınır kabul edilen 16'nın üzerinde değildi.

Tedavi sonu ortalamalarına bakıldığında ise gabapentin grubunda 11.9 ± 1.9 , pregabalin grubunda ise 11.9 ± 1.7 olarak saptandı. Grup içi değerlendirmede her iki tedavininde Beck depresyon skorlarında anlamlı değişiklik yapılmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12) .

Tedavi		BECK0	BECK8
Gabapentin	Ortalama	13,1579	11,9474
	Std. Deviasyon	1,95116	1,92855
Pregabalin	Ortalama	13,5263	11,9211
	Std. Deviasyon	1,92551	1,7100
Toplam	Ortalama	13,3421	11,9342
	Std. Deviasyon	1,92110	1,81369

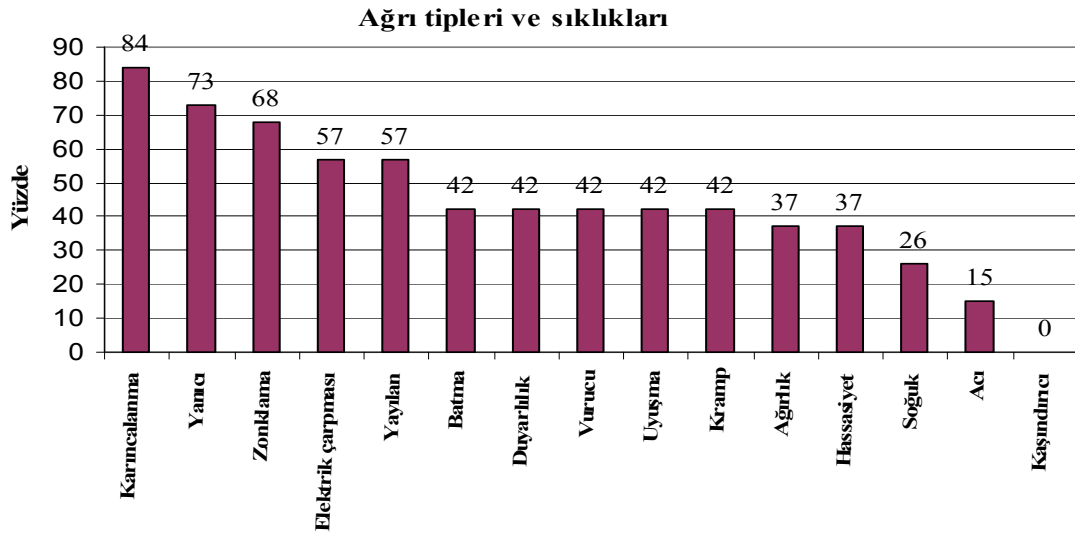
Hastaların Beck Depresyon skalası ortalamalarında tedavi başlangıcında ve 8. haftalarında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastalarda birden fazla tipte ağrı olduğu saptandı. Nöropatik ağrı skalasından elde edilen verilere bakıldığında çalışmayı tamamlayan hastaların ağrı tiplerinde ise en sık tariflenen ağrı tipinin karıncalanma tipi olduğu saptandı.

Nöropatik ağrı skalası ağrı yoğunluğu parametresinde 0-8. haftalar arasındaki düzleşme oranları gabapentin grubunda 52.1 ± 18.1 , pregabalinde ise 54.5 ± 17.8 olduğu saptandı, her iki tedavi grubunda ağrı yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Hoş olmayan duyumsama skorlarındaki değişimde her iki grupta benzerdi. Gabapentin grubunda 50.9 ± 17.4 , pregabalin grubunda 8. hafta sonunda 50.9 ± 17.7 olarak saptandı.

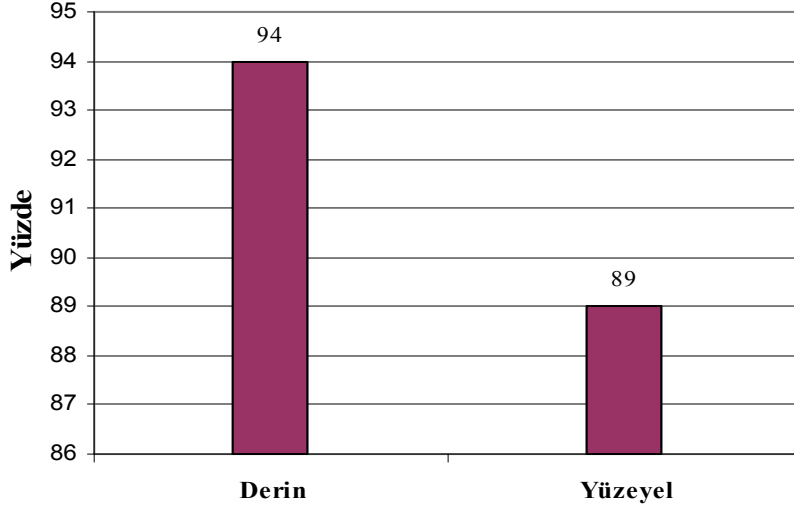
Çalışmayı tamamlayan 19 hastadan 16'sı (%84), karıncalanma tipi ağrı tarifliyordu. Diğer tariflenen ağrı tipleri sıklık sırasına göre; yanma 14 hastada (%73), zonklama 13 hastada(%68), elektrik çarpması ve yayılan tip ağrı 11 hastada (%57), batma, duyarlılık , vurucu, uyuşma tipi ağrılar 10'ar hastada (%52), kramp tarzı 8 hastada (%42), ağırlık hissi ve hassasiyet tip ağrılar 7'ser hastada (%37), soğukluk tip ağrı 5 hastada(%26) ve 3 hastada (%15) acı veren tip ağrı şeklinde sıralanıyordu (Şekil 11). Hastalardan hiçbiri kaşındırıcı tip ağrı tariflemiyordu.



Şekil 11. Çalışmayı tamamlayan hastalarda gözlenen ağrı yüzdeleri. En sık karıncalanma gözlenirken, kaşındırıcı tipte ağrıyı hiçbir hasta tariflemiyordu.

Derin-yüzeysel ağrı sıklığına bakıldığında ise çalışmayı tamamlayan hastaların 18'i (%94) derin ağrı, 17'si (%89) ise yüzeysel tipte ağrı tarifliyordu (Şekil 12).

Derin ve yüzeysel ağrı sıklıkları

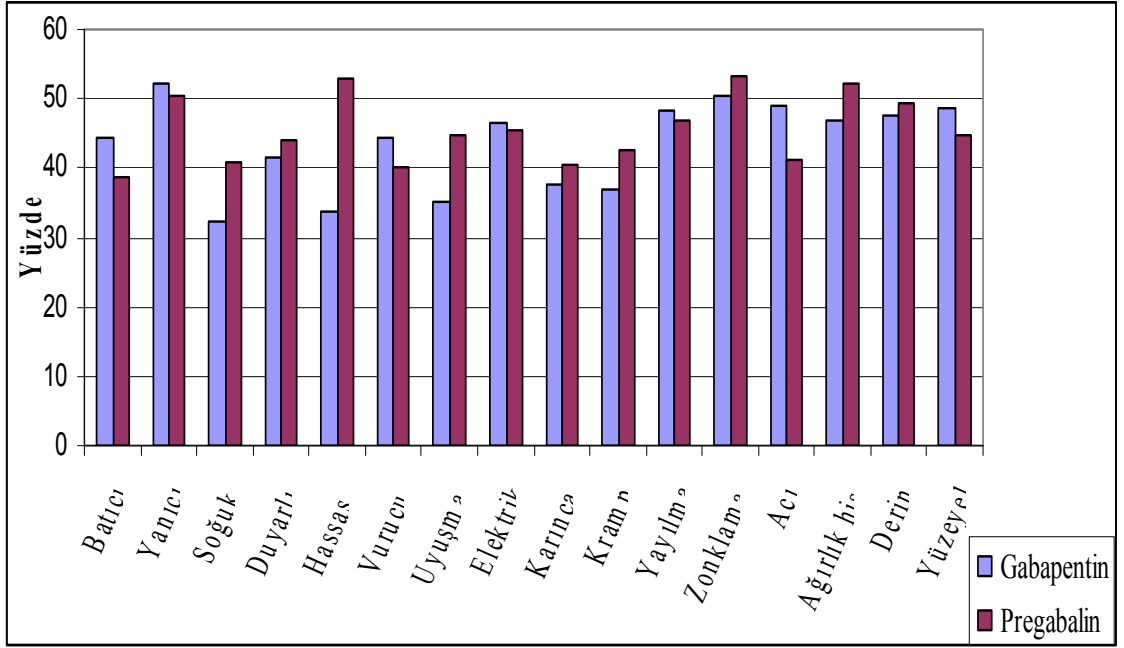


Şekil 12. Derin ve yüzeysel ağrı sıklıkları

Ağrı tiplerinin şiddetlerine bakıldığında ise tedavi başlangıcında en şiddetli olarak tariflenen nöropatik ağrı tipi ortalaması 8.04 ± 1.39 ile batıcı ağrı iken, 7.90 ± 1.1 ortalaması ile vurucu ağrı 2. en şiddetli ağrıydı. En düşük şiddette tariflenen ağrı tipi ise 5.85 ± 1.89 ile uyuşma tarzı ağrıydı.

Farklı ağrı tiplerindeki 0-8. hafta arası düzelme yüzdelerine bakıldığında ise gabapentin grubunda batıcı, yanıcı, vurucu, elektrik çarpması, acı ve yayılan tip ağrılarda daha belirgin düzelme gözlemlendi. Karıncalanma, uyuşma, zonklayıcı, ağır, soğuk, duyarlı, hassas ve kramp tipi ağrılarda ise pregabalin grubunda daha fazla düzelme gözlemlendi. Yüzeysel ağrı da gabapentinin, derin ağrıda pregabalinin daha etkili olduğu saptandı (Şekil 13).

Tedavi grupları arasında farklı ağrı tiplerinde düzelme yüzdelerinde farklılıklar olmasına rağmen (Tablo 13), bu farklılıkların hiçbirinin istatistiki olarak anlamı yoktu ($p > 0.05$).



Şekil 13. Farklı ağrı tiplerinde Gabapentin ve Pregabalin tedavisiyle düzelme yüzdeleri.

Tablo 13. Ağrı tiplerinde Gabapentin ve Pregabalin tedavisiyle düzelme yüzdeleri

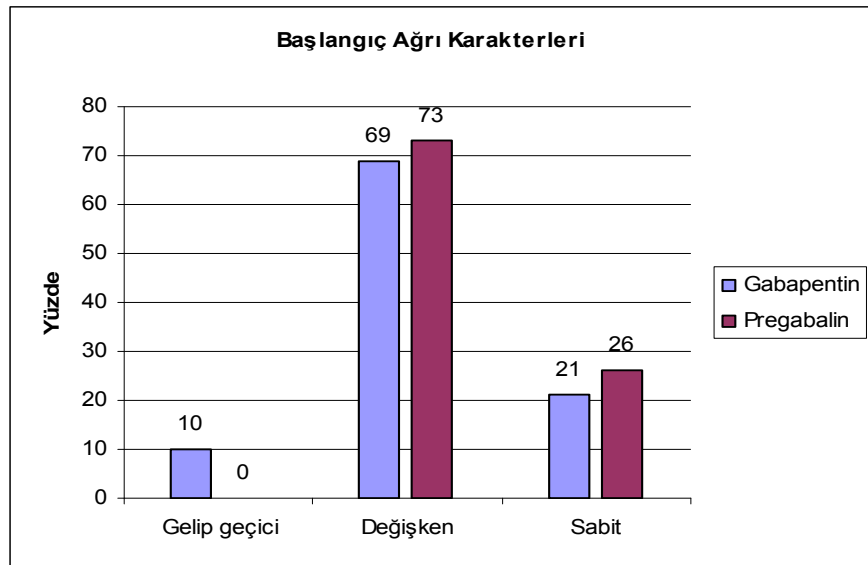
TEDAVİ GRUBU		Batıcı	Yanıcı	Soğuk	Duyarlı	Hassas	Vurucu	Uyuşma	Elektrik	Karınca	Kramp	Yayılma	Zonklama	Acı	Ağır	Derin	Yüzeysel
Gabapentin	Ortalama	44,52	52,35	32,41	41,48	33,84	44,24	35,26	46,36	37,79	36,90	48,24	50,31	49,16	46,93	47,68	48,48
	N	11	17	5	12	7	10	10	11	16	8	11	13	3	7	18	17
	Std. Deviation	20,88	18,46	15,31	20,88	16,46	17,99	22,98	18,56	21,00	16,00	18,16	19,78	34,49	22,56	21,69	16,20
Pregabalin	Ortalama	38,69	50,32	40,73	43,96	52,99	40,00	44,65	45,32	40,49	42,67	46,99	53,22	41,11	52,07	49,51	44,82
	N	11	17	5	12	7	10	10	11	16	8	11	13	3	7	18	17
	Std. Deviation	16,04	21,85	15,42	23,58	19,96	19,60	13,72	24,26	22,00	23,73	16,11	17,95	8,38	21,37	16,60	17,73
Toplam	Ortalama	41,09	51,34	36,57	42,72	43,41	42,12	39,95	45,84	39,14	39,79	47,61	51,77	45,13	49,50	48,60	46,65
	N	22	34	10	24	14	20	20	22	32	16	22	26	6	14	36	34
	Std. Deviation	18,41	19,95	15,13	21,82	20,19	18,44	19,04	21,08	21,20	19,78	16,76	18,57	22,87	21,28	19,06	16,83

Nöropatik ağrı skalası, ağrı karakteri parametrelerine bakıldığında ise, başlangıçta gabapentin grubunda hastaların 2'si (%10) gelip-geçici tipte, 13'ü (%69) değişken, 4'ü ise (%21) sabit tipte ağrı tariflerken, pregabalin grubundaki hastaların 14'ü (%74) değişken, 5'i (%26) sabit tipte ağrı tarifliyordu (Şekil 14).

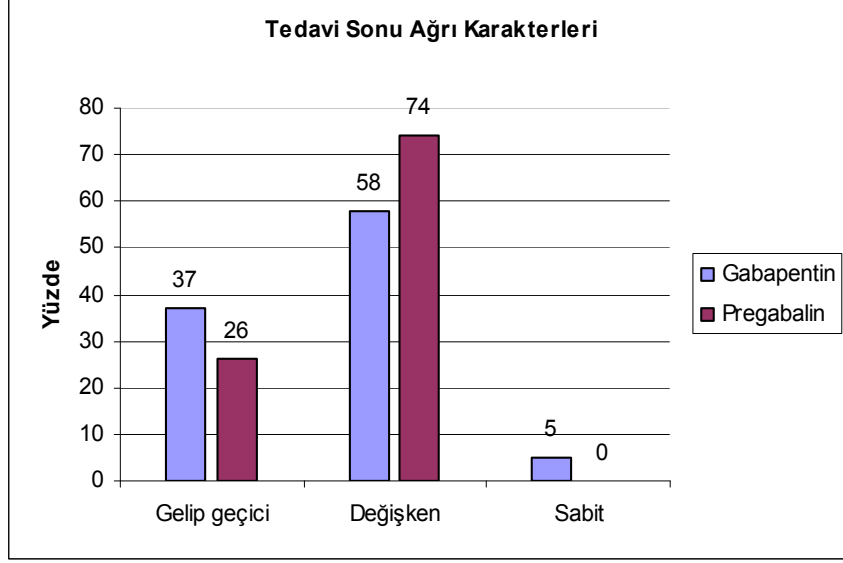
Çalışma sonunda ise her iki tedavi grubundaki hastaların ağrı karakterlerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik gözlemlendi.

Gabapentin grubunda çalışma sonunda hastaların 7'si (%37)inde gelip-geçici, 11 hasta değişken (%58), 1'i (%5) ise sabit ağrı tariflerken, pregabalin grubunda ise 5'i (%26) gelip-geçici, 14'ü (%74) değişken ağrı tarifliyordu, sabit ağrı tarifleyen hasta yoktu (Şekil15).

Ancak ağrı karakterlerinin değişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 14. Hastaların başlangıç ağrı karakterleri



Şekil 15. Tedavi sonu ağrı karakterleri

Lattinen testi (LT) toplam skoruna ve alt skorlarına bakıldığında grup içi değerlendirmede her iki tedavi grubunda da başlangıca göre belirgin düzelme saptandı ($p<0.001$).

Lattinen testi toplam skorlarının ve alt skorlarının başlangıca göre 4. ve 8. haftadaki düzelmeleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Lattinen testi toplam skorları ve haftalara göre değişimi

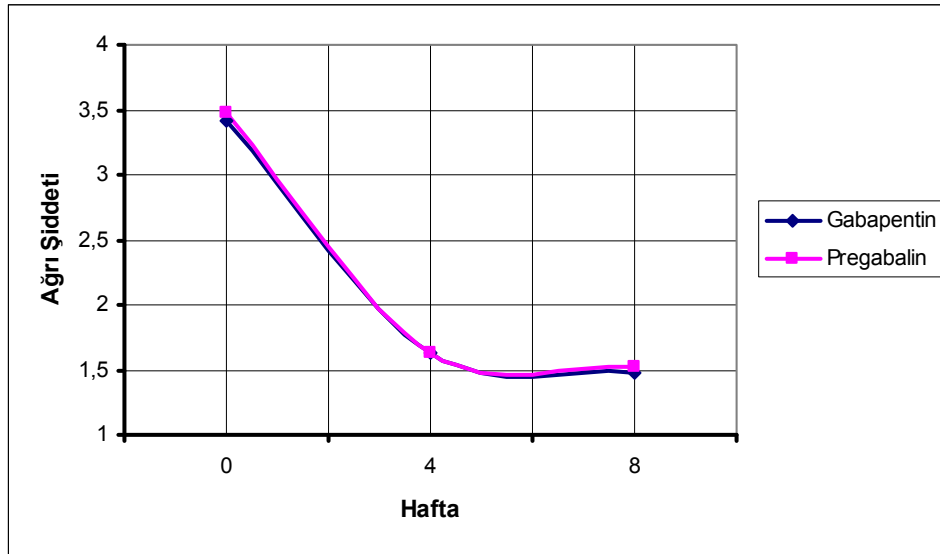
İlaç		Lat toplam 0	Lat toplam 4	Lat toplam 8
<i>Gabapentin</i>	Ortalama	13,94	7,10	6,57
	Std. Deviation	3,06	4,02	3,89
<i>Pregabalin</i>	Ortalama	13,78	6,26	5,63
	Std. Deviation	2,99	2,97	2,92
<i>Toplam</i>	Ortalama	13,86	6,68	6,10
	Std. Deviation	2,98	3,51	3,43

Çalışma başlangıcında lattinen ağrı şiddeti skorları gabapentin grubunda 1 hastada (%5) rahatsız edici, 9 hastada şiddetli(%47), 9 hastada dayanılmaz(%47) , pregabalin grubunda ise 10 hastada şiddetli(%53), 9 hastada(%47) ise dayanılmaz olarak tarifleniyordu.

Çalışma sonunda ; gabapentin grubunda 12 hastada (%63) hafif, 4 hastada (%21) rahatsız edici, 3 hastada (%16) ise şiddetli olduğu, pregabalin grubunda ise 11 hastada (%57) hafif, 6 hastada (%32) rahatsız edici, 2 hastada (%11) ise şiddetli olduğu saptandı.

Gabapentin grubunda ağrı şiddetindeki düzelme 57.6 ± 15.77 , pregabalin grubunda ise 55.2 ± 21.37 olarak saptandı (Şekil 16).

0-8.haftalardaki Lattinen ağrı şiddeti değişimi arasında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).



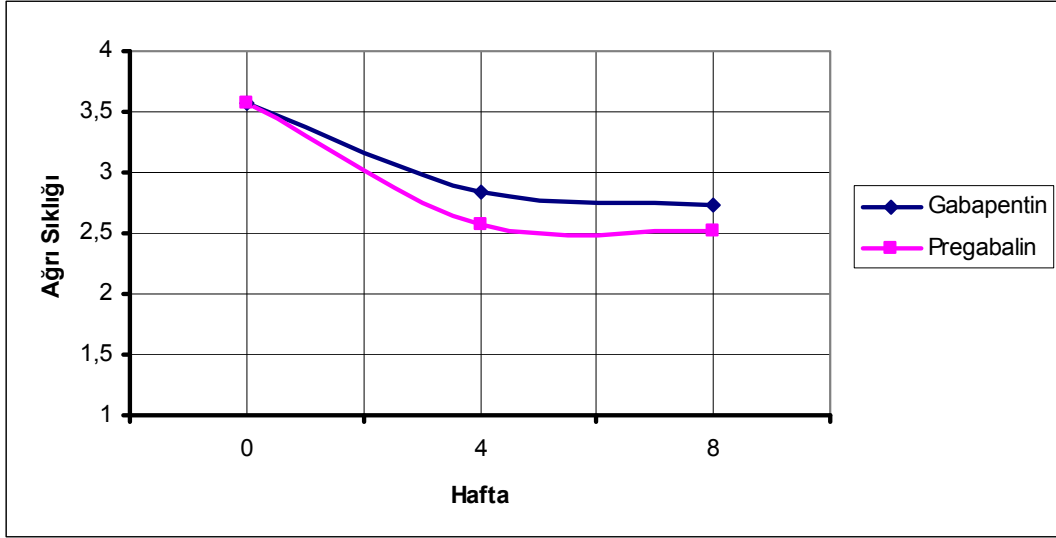
Şekil 16. Ağrı şiddetinin zaman göre değişimi

Başlangıçta lattinen ağrı sıklığı skorlarının hem gabapentin, hem pregabalin grubunda; 1 hastada (%5)sık , 6 hastada (%32) çok sık, 12 hastada (%63) sürekli olduğu saptandı.

Tedavinin 8. haftasında ise gabapentin grubunda ; 3 hastada (%16) nadir, 3 hastada (%16) sık, 9 hastada (%47) çok sık, 4 hastada (%21)sürekli, pregabalin grubunda ise; 3 hastada (%16) nadir, 5 hastada (%26) sık, 9 hastada (%47) çok sık, 2 hastada (%11)sürekli olduğu saptandı.

Gabapentin grubunda ağrı sıklığında düzelme 21.41 ± 28.09 , pregabalin grubundaki düzelme ise 28.0 ± 26.3 olarak saptandı (Şekil 17).

0-8. haftalardaki Lattinen ağrı sıklığı değişimi arasında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).



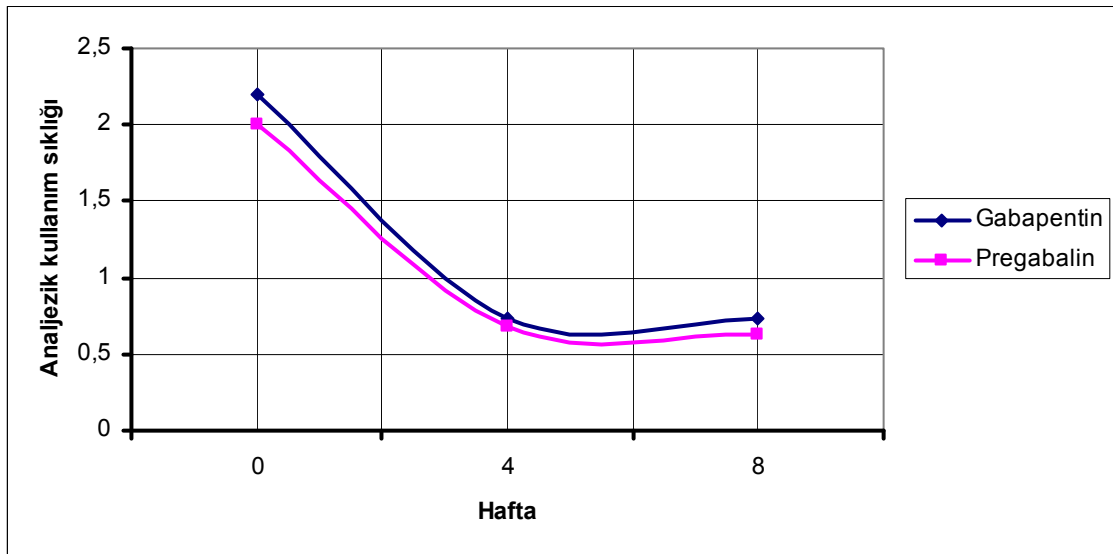
Şekil 17. Lattinen Testi ağrı sıklığının zamana göre değişimi

Çalışma başlangıcında analjezik kullanım sıklığının gabapentin grubunda 1 hastada (%6) analjezik kullanımı yok, 1 hastada nadir (%6) , 11 hastada (%56) orta derecede, 5 hastada (%26) sık, 1 hastada (%6) çok sık olduğu saptandı, pregabalin grubunda ise 2 hastada (%11) analjezik kullanımı yok, 2 hastada (%11) nadir , 9 hastada (%47) orta derecede, 6 hastada (%31) sık olarak tarifleniyordu.

Çalışma sonunda ; gabapentin grubunda 10 hastada (%53) analjezik kullanımı olmadığı, 4 hastada (%21) nadir, 5 hastada (%26) orta sıklıkta olduğu, pregabalin grubunda ise 10 hastada (%53) hafif, 6 hastada (%31) orta derecede, 3 hastada (%16) ise şiddetli olduğu saptandı.

Gabapentin grubunda başlangıca göre 8. haftada analjezik kullanım sıklığındaki düzelme oranları 71.2 ± 30.1 , Pregabalin grubundaki düzelme ise 71.5 ± 28.75 olarak saptandı ($p < 0.01$) (Şekil 18).

0-8. haftalardaki Lattinen analjezik kullanım sıklığı değişimi arasında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 18. Lattinen analjezik kullanım sıklığının zamana göre değişimi

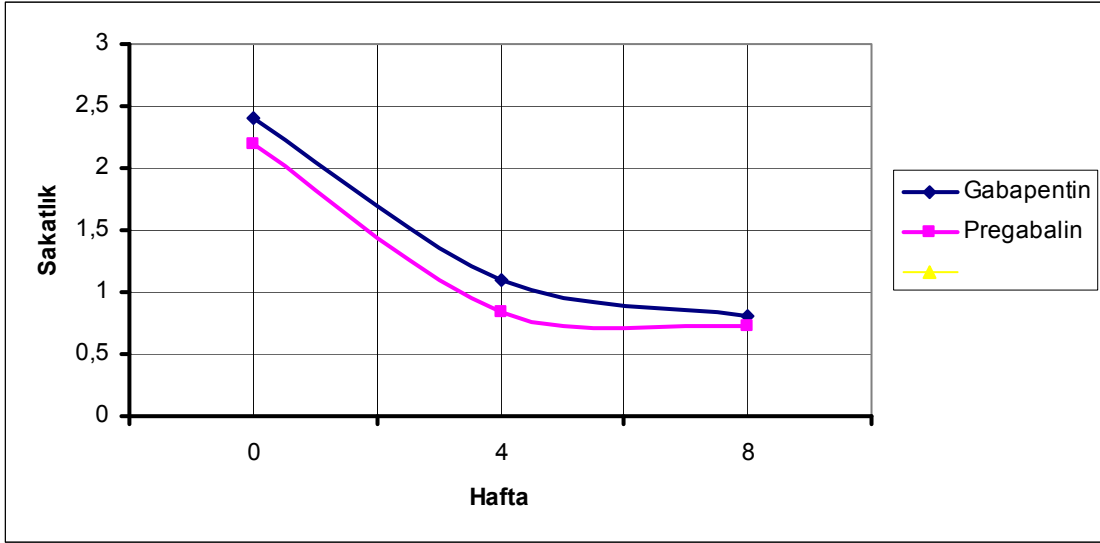
Çalışma başlangıcında ağrı nedeniyle sakatlık değerlendirmesinin; Gabapentin grubunda 3 hastada (16) sakatlık hafif , 6 hastada (%31) orta derecede , 9 hastada(%47) ciddi, 1 hastada (%6) total olduğu saptandı, Pregabalin grubunda ise 5 hastada (%26) hafif, 5 hastada (%26) orta derecede , 8 hastada (%42) ciddi, 1 hastada (%6) total sakatlık saptandı.

Çalışma sonunda Gabapentin grubunda 8 hastada (%42) ağrı nedeniyle sakatlık yok , 5 hastada (%26) hafif, 6 hastada (%31) orta derecede olduğu, Pregabalin grubunda ise 10 hastada (%53) sakatlık olmadığı, 4 hastada (%21) hafif düzeyde, 5 hastada (%26) ise orta derecede disabilite olduğu saptandı.

Tedavi gruplarının başlangıca göre 8. haftadaki ağrıya bağlı sakatlık oranlarındaki değişimi her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Gabapentin grubunda ağrı nedeniyle sakatlık derecesinde düzelme oranı 62.23 ± 38.4 , Pregabalin grubundaki düzelme ise 68.4 ± 39.45 olarak saptandı (Şekil 19).

0-8. haftalardaki Lattinen ağrıya bağlı sakatlık derecesi değişimi arasında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 19. Lattinen testi Ağrı nedeniyle sakatlık ölçümü zamana göre değişimi

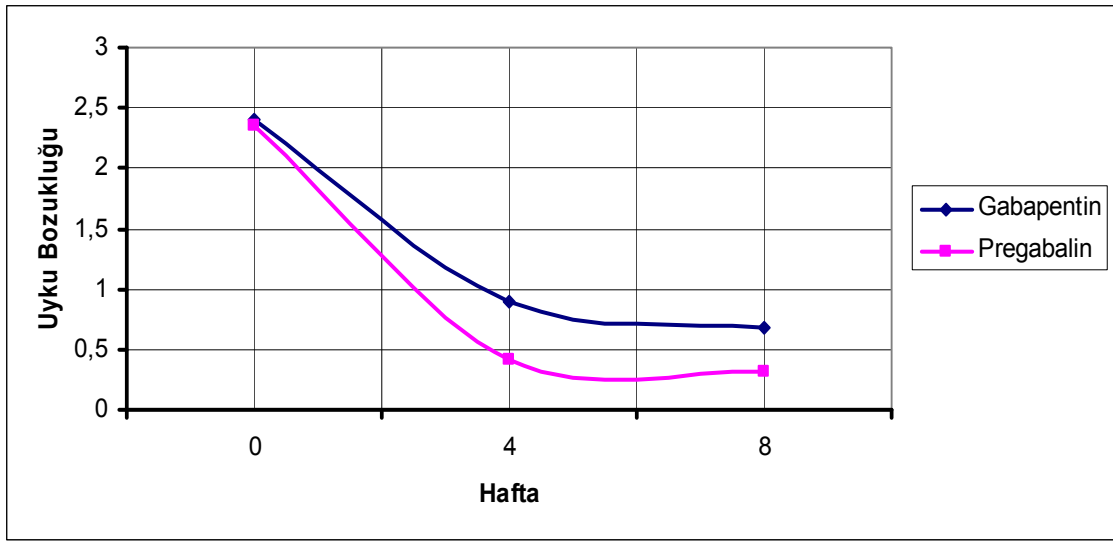
Çalışma başlangıcında ağrı nedeniyle uyku bozukluğunun; Gabapentin grubunda 1 hastada (%5) normal , 3 hastada (%16) hafif derecede , 4 hastada (%21) orta derecede, 8 hastada (%42) ciddi , 3 hastanın (%16) sedatiflerle uyuma düzeyinde olduğu saptandı, Pregabalin grubunda ise 1 hastada (%5) uyku normal, 4 hastada (%21) hafif uykusuzluk , 3 hastada (%16) orta derecede, 9 hastada (%47) ciddi uykusuzluk, 2 hastanın ise (%11) sedatiflerle uyuyabildiği saptandı.

Çalışma sonunda; Gabapentin grubunda 10 hastada (%53) uykunun normal , 7 hastada (%37) hafif derecede uykusuzluk , 1 hastada (%5) orta derecede uykusuzluk olduğu, 1 hastanın (%5) sedatiflerle uyuduğu saptandı, Pregabalin grubunda ise 14 hastada (%74) uyku normal, 4 hastada (%21) hafif uykusuzluk , 1 hastada (%5) orta derecede uyku düzensizliği olduğu, ciddi ve sedatif kullanarak uyuyan hasta olmadığı saptandı.

Tedavi gruplarının başlangıca göre 8. haftadaki uyku kalitesi değişimi her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

Gabapentin grubunda uyku kalitesinde düzelme $\%73.1\pm33.4$, pregabalin grubundaki düzelme ise $\%87.9\pm21.24$ olarak saptandı (Şekil 20).

0-8. haftalardaki Lattinen uyku kalitesi skorları değişimi arasında tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 20. Lattinen testi uyku bozukluğu skoru zamana göre değişimi

Yan etki sıklığına bakıldığında ise gabapentin kullanan 24 hastanın 16'sında ($\%66.7$) bir yada daha fazla yan etki gözlenmiştir, pregabalin kullanan 25 hastanın 21'inde ($\%88$) de bir yada daha fazla yan etki gözlenmiştir. Her iki tedavi grubunda gözlenen toplam yan etki sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gözlenen yan etki yüzdelerine tek tek bakıldığında ise gabapentin grubunda en sık yan etkinin $\%29,2$ ($n=7$) ile sersemlik olduğu, daha sonra $\%25$ ($n=6$) ile somnolans'ın geldiği saptandı. Pregabalin grubundada benzer olarak sersemlik $\%48$ ($n=12$) ile ensik tariflenen yan etki olurken onu $\%44$ ($n=11$) ile somnolans'ın izlediği görüldü (Tablo 15).

Gabapentin grubunda (n=24) periferik ödem, hemoptizi, yürümede bozulma, karaciğer enzimlerinde yüksekliği, dispepsi ve ağız kuruluğu sıklığı daha fazla gözlemlendi. Pregabalin grubunda ise sersemlik, somnolans, konstipasyon, parestezi, entelektüel fonksiyonlarda bozulma, vertigo ve alerjik reaksiyon sıklığı daha fazla saptandı (Tablo15).

Ancak gözlenen yan etki sıklıkları ki-kare testi ile değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. Tedavi gruplarındaki yan etki sıklıkları

<i>Yan Etki</i>	<i>Gabapentin Sayı (%)</i>	<i>Pregabalin Sayı (%)</i>	<i>p</i>
Sersemlik	7 (29,2)	12 (48)	$p>0.05$
Somnolans	6 (25)	11 (44)	$p>0.05$
Periferik ödem	1 (4,2)	1 (4)	$p>0.05$
Hemoptizi	1 (4,2)	Yok	$p>0.05$
Konstipasyon	Yok	1 (4)	$p>0.05$
Yürüme yeteneğinde bozulma	1 (4,2)	1 (4)	$p>0.05$
Parestezi	Yok	1 (4)	$p>0.05$
Kc. Enzim yüksekliği	1 (4,2)	1 (4)	$p>0.05$
Entelektüel fonk. bozulma	1 (4,2)	2 (8)	$p>0.05$
Dispepsi	1 (4,2)	Yok	$p>0.05$
Vertigo	Yok	1 (4)	$p>0.05$
Alerjik reaksiyon	Yok	1 (4)	$p>0.05$
Ağız kuruluğu	2 (8,4)	1 (4)	$p>0.05$
Toplam	16 (66,7)	21(88)	$p>0.05$

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formu imzalayan hastalardan 2 tanesi çalışma sırasında ulaşım sorunları ve kontrollere gelmek istemediği için kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldı.

Gabapentin grubunda 2 hasta (%8,4), Pregabalin grubunda 5 hasta (%20) çalışmayı yan etkiler sebebiyle tamamlayamadı (Tablo 16).

İki tedavi arasında yan etki sebebiyle çalışmayı bırakma oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 16. Yan etkiden dolayı çalışmayı bırakma oranları

			<i>Gabapentin</i>	<i>Pregabalin</i>	<i>Toplam</i>
<i>Tedaviyi bırakma</i>	Hayır	Sayı	22	20	42
		Yüzde	91,7	80	85,7
	Evet	Sayı	2	5	7
		Yüzde	8,3	20	14,3
Toplam	Sayı	24	25	49	
	Yüzde	100	100	100	

Gabapentin grubunda 1 hasta beklenmedik şekilde gelişen ciddi hemoptizi(%4,2) sebebiyle, 1 hasta (%4,2) ise mevcut olan dispeptik şikayetlerinin artışı ve gastroözefajial reflü oluşması nedeniyle ilaç tedavisini bırakmak zorunda kaldı. İlaç tedavisinin sonlandırılmasıyla her iki hastanın şikayetlerinde'de hızlı bir şekilde düzelme gözlemlendi.

Pregabalin grubunda 1 hasta (%4) ciddi periferik ödem ve buna sekonder gelişen tırnak batması sebebiyle, 1 hasta (%4) yaygın allerjik döküntü gelişmesi sebebiyle, 1 hasta (%4) yürüme becerisinde gerileme sebebiyle, 2 hasta (%8) ise başlangıç dozunda (150mg/gün) oluşan, doz artırımına engel olan dirençli ve ciddi sersemlik sebebiyle ilaç kullanımını bırakmak zorunda kaldı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların Gabapentin doz ortalaması 3078±811 mg/gün, Pregabalin ortalaması ise 434±172 mg/gün olarak saptandı (Tablo 17).

	<i>Gabapentin</i>	<i>Pregabalin</i>
<i>Hasta sayısı</i>	19	19
<i>Ortalama doz</i>	3078,94	434,21
<i>Std. Deviasyon</i>	±811,43	±172,44

Gabapentin grubunda çalışmayı tamamlayan hastaların 12'si (%63.2) belirlenen maksimum doza (3600mg/gün) ulaşırken, 7 hasta (%36.8) ilacı maksimum dozda kullanamadı (Tablo 18).

Gabapentin tedavisi sırasında doz artırımına engel olan sebeplerin 2 hastada (%10,5) sersemlik, 1 hastada (%5,2) somnolans, 1 hastada (%5,2) periferik ödem, 1 hastada (%5,2) yürüme becerisinde bozukluk, 1 hastada entelektüel-kognitif fonksiyonlarda gerileme, 1 hastada (%5,2) ise karaciğer enzimlerinde yükselme (normalin 2 katından daha az) olduğu bulundu.

Tablo 18. Gabapentin Dozları

		<i>Hasta sayısı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Doz</i>	900	1	5,3
	1800	2	10,5
	2700	4	21,1
	3600	12	63,2
	Total	19	100,0

Pregabalin grubunda çalışmayı tamamlayan hastaların 9'u (%47.4) belirlenen maksimum doza (600mg/gün) ulaşabilirken, 10 hasta (%53.6) ilacı submaksimal dozda kullanmak zorunda kaldı (Tablo 19).

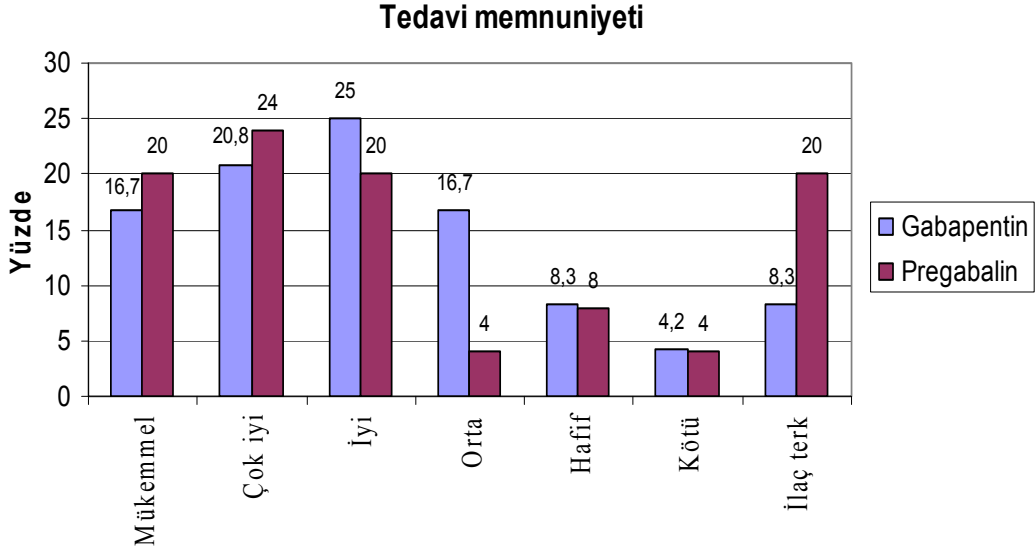
Gabapentin tedavisi sırasında doz artırımına engel olan sebeplerin 3 hastada (%21) somnolans, 3 hastada (%16) sersemlik, 1 hastada (%5.3) sersemlik ve somnolansın birlikteliği, 1 hastada (%5.3) entelektüel-matematiksel fonksiyonlarda bozulma, 1 hastada (%5.3) vertigo gelişimi, 1 hastada (%5.3) karaciğer enzimlerinde yükselme (normalin 2 katından daha az) olduğu saptandı.

Tablo19.Pregabalin dozları		Hasta sayısı	Yüzde
Doz	150	2	10,5
	300	7	36,8
	450	1	5,3
	600	9	47,4
	Total	19	100,0

Hastaların tedavi memnuniyet skorlarına bakıldığında ise iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gabapentin grubunda 4 hasta (%16.7) mükemmel, 5 hasta (%20.8) çok iyi, 6 hasta (%25) iyi, 4 hasta (%16.7) orta derecede, 2 hasta (%8.3) hafif derecede, 1 hasta (%4.2) düzelme yok, 2 hasta (%8.3) ise yan etkilerden dolayı ilaç bırakmak zorunda kaldığını belirtti (Şekil 21).

Pregabalin grubunda 5 hasta (%20) mükemmel, 6 hasta (%24) çok iyi, 5 hasta (%20) iyi derecede, 1 hasta (%4) orta derecece, 2 hasta (%8) hafif düzelme, 1 hasta (%4) ise düzelme olmadığı, 5 hasta (%20) ise yan etkiden dolayı ilacı bıraktığını belirtti (Şekil 21).



Şekil 21. Tedavi gruplarında tedavi memnuniyeti yüzdeleri

Tedavi memnuniyeti iyi, çok iyi ve mükemmel düzeyde olan hasta sayısı gabapentin grubunda 15 (%62.5) iken pregabalin grubunda ise 16 (%64) olarak saptandı.

Kendi isteğiyle ayrılan, tedaviden fayda görmeyen veya yan etkiden dolayı tedaviyi bırakan hasta sayıları ise Gabapentin grubunda 3 hasta (%12.5), Pregabalin grubunda 6 hasta (%24) olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta tedavi memnuniyeti oranları

İlaç		<i>N</i>	<i>Yüzde</i>	<i>Toplam Yüzde</i>
<i>Gabapentin</i>	Mükemmel	4	16,7	16,7
	Çok iyi	5	20,8	37,5
	İyi	6	25,0	62,5
	Hafif	4	16,7	79,2
	Değişme yok	2	8,3	87,5
	Kötü	1	4,2	91,7
	İlaç terk	2	8,3	100,0
	Total	24	100,0	
<i>Pregabalin</i>	Mükemmel	5	20,0	20,0
	Çok iyi	6	24,0	44,0
	İyi	5	20,0	64,0
	Hafif	1	4,0	68,0
	Değişme yok	2	8,0	76,0
	Kötü	1	4,0	80,0
	İlaç terk	5	20,0	100,0
	Total	25	100,0	

Gabapentin tedavisi için VAS ağrı skorunda 1 birimlik azalma yapan tedavinin aylık maliyet 43.6 TL, kullanılacak dozun ise 732 mg/gün olduğu, pregabalin’de VAS ağrı skorunda 1 birimlik azalma için yapılacak tedavinin aylık maliyeti 46.3 TL, kullanılacak dozun ise 92 mg/gün olduğu bulundu.

Gabapentin kullanımı ile ağrıda %50 düzelme için NNT değeri 3.1 , Pregabalin için ise 2.5 olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamız 18 haftalık tek kör, çapraz geçişli (crossover), klinik bir çalışmadır. Ondokuz hastanın tamamlayabildiği bu çalışmada hem gabapentin, hem de pregabalin gerek ağrı parametreleri (VAS,NAS), gerekse yaşam kalitesi parametrelerinde (Lattinen testi), başlangıca göre anlamlı iyileşme sağladı. Pregabalin 4. haftada ağrı şiddetinde gabapentine göre daha çok düzelme sağlarken, 8. haftada iki ilaç ta benzer oranlarda ağrı iyileşmesi sağladı. Her iki ilaç ta Beck depresyon skoru ile değerlendirdiğimiz duygu durumunu düzeltmedi.

Yan etki görülme oranları ve yan etkiden dolayı ilaç bırakma sıklıkları açısından iki ilaç arasında fark yoktu.

Şimdiye kadar nöropatik ağrı tedavisinde pek çok ilacın etkinliği araştırılmıştır. Gabapentin ve pregabalin bu ilaçlar arasında yer alır. Spinal kord yaralanmalı hastalardaki nöropatik ağrı üzerine ilaçların etkinliği ise güncel bir konu olmasına rağmen bu konuda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Literatüre bakıldığında 2008 yılında Thrasivoulos ve arkadaşlarının yaptığı kanıta dayalı değerlendirmede spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı üzerine gabapentin ve pregabalinin kıyaslandığı klinik bir çalışmanın olmadığı bildirilmiştir. Bu konuda daha önce yayınlanan 5 çalışmayı (84,85,86,87,88) değerlendirmeye uygun bulmuşlardır (102).

Bu çalışmaların 3'ü gabapentin, 2'si pregabalin ile yapılmıştır. Aşağıdaki tablolarda bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın metodolojik incelemesi (Tablo21) ve çalışmalardan elde edilen verilerin özetleri (Tablo22) sunulmuştur.

Tablo 21. Spinal kord yaralanmalı hastalarda gabapentin ve pregabalın ile yapılmış çalışmaların metodolojik incelemesi

Literatür	Hastalar	Metodoloji	Tedavi/Kontrol	Doz Rejimi	Ölçütler	Tolerabilite/Güvenlik	Çalışmanın kısıtlılıkları
Siddall ve ark. 2006(87)	70 Pregabalın 67 Plasebo	12 haftalık çok merkezli, paralel gruplu, çift kör, klinik çalışma	Pregabalın/Plasebo	Esnek doz 300 mg/gün , günde 2 kez. 1. hafta 150mg/gün başlanıp gerekirse 600 mg/gün doza kadar çıkılacak	Ortalama ağrı skoru, Uyku müdahale skoru(interference) SF-MPQ, HADS	Tedavi bırakma sıklığı pregabalinde %21, plaseboda %13, Yan etki sıklığı pregabalinde %96, plaseboda %75.	Hastaların mevcut ağrı tedavilerine devam etmelerine izin verilmiş ancak Gabapentin tedavileri kesilmiştir.
Vranken ve ark. 2007(88)	11 Pregabalın 10 Plasebo	4 haftalık çift kör, klinik çalışma	Pregabalın/Plasebo	Esnek doz, günde 2 kez. 3 er gün ara ile doz artışı(150,300,600mg)	Ağrı skoru (VAS), Sağlık durumu (EQ-5D), Yaşam kalitesi(SF-36)	Hafif veya orta şiddette yan etkiler için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış.	Hastaların birlikte aldıkları analjezik tedavisine devam etmelerine izin verilmiş fakat Gabapentin tedavileri kesilmiştir.
Levendoglu ve ark. 2004(84)	20 hasta	18 haftalık, çift kör, Crossover klinik çalışma	Gabapentin/Plasebo	4 hafta titrasyon periyodu(Gabapentin/Plasebo) (900,1800,2700,3600mg/gün, 3'e bölünmüş doz). 4 hafta sabit doz(tolere edilebilen maksimum dozda), 2 hafta arınma periyodu. 4 hafta titrasyon, 4 hafta sabit doz	Ağrı skoru (VAS), Ağrı skoru (NAS), Sakatlık ve uyku kalitesi (Lattinen testi)	Gözlenen farklı yan etkiler arasında anlamlı fark saptanmamış.	Katılımcı sayısının azlığı
Tai ve ark. 2002(86)	7 hasta	10 haftalık çift kör, Crossover ,klinik çalışma	Gabapentin/Plasebo	4 hafta tedavi periyodu (Gabapentin/plasebo), 2 hafta arınma periyodu(Maksimum doz 1800mg/gün)	Ağrı skoru (NAS)	Yan etki sıklıkları açısından fark saptanmamış.	Çok küçük katılımcı sayısı, ölçüm parametreleri yetersizliği, çalışma dizaynının kötülüğü
Rintala ve ark. 2007(85)	38 hasta (26 hasta gabapentin fazını tamamladı)	10 haftalık, çift kör, üçlü crossover, klinik çalışma	Gabapentin/Amitriptilin/ Aktif plasebo (Difenhidramin)	4 hafta titrasyon periyodu, 4 hafta stabil doz(1200mg günde 3 kez), 9-10. hafta doz azaltımı, arınma periyodu.	Ağrı skoru (VAS), Ağrı skoru (NRS), Depresyon (CESD-SF)	Amitriptilin yan etki sıklığı ve tedaviyi terk sıklığı anlamlı olarak fazla olarak saptanmış.	Benzer yan etkilere sahip aktif plasebo kullanımı, çalışmanın 3 fazında tamamlayan hasta oranının %58 olması.
Bu çalışmada	28(19 hasta her iki tedavi fazını tamamladı)	18 haftalık tekkör, crossover, klinik çalışma	Gabapentin/Pregabalın	4 hafta her iki grup titrasyon periyodu, 4 hafta sabit doz(maksimum tolere edilen dozda) , 2 hafta arınma periyodu. 4 hafta titrasyon periyodu, 4 hafta sabit doz.	Ağrı skoru (VAS), Ağrı skoru (NAS), Sakatlık ve uyku kalitesi (Lattinen testi), Depresyon (BDÖ), Tedavi memnuniyet ölçeği	İki tedavi grubunda yan etki sıklığı ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.	Çalışmanın her iki fazını da tamamlayan hasta oranının az olması (%67). Plasebo kontrolünün olmaması.

Tablo 22. Spinal kord yaralanmalı hastalarda gabapentin ve pregabalin ile yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerin özetleri

<i>Literatür</i>	<i>VAS</i>	<i>NAS</i>	<i>Lattinen Testi</i>	<i>SF-36</i>	<i>SF-MPQ</i>	<i>BDÖ</i>	<i>HADS</i>
Siddall ve ark. 2006(87)	Ortalama ağrı skorları Plasebo grubunda 6.73±1.4 dan 6.27±2.1'e, Pregabalin grubunda 6.54±1.3 den 4.62±2.1'e düşmüştür (p<0.001)	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Pregabalin grubunda 5 parametrenin hepsinde anlamlı düzelme gözlenmiş (p<0.002)	Kullanılmamış	Pregabalin grubunda anksiyete skorunda anlamlı düzelme saptanmış (p<0.043), depresyon skorunda ise anlamlı farklılık gösterilememiştir(p=0.482) Kullanılmamış
Vranken ve ark. 2007(88)	Ortalama ağrı şiddet skoru plasebo grubunda 7.4±1.0 dan 7.3±2.0'e, Pregabalin grubunda ise 7.6±0.8 dan 5.1±2.9'a düşmüştür (p=0.016).	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Pregabalin vücut ağrısı parametresinde anlamlı düzelme göstermiş (p=0.009), ancak diğer tüm alt parametrelerde (fiziksel, rol, sağlık vb.) anlamlı fark saptanmamış.	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış
Levendoglu ve ark. 2004(84)	Ağrıdaki ortalama azalma oranı gabapentin grubunda %60.7±12.7, plasebo grubunda %10.3±2.8 olarak saptanmış (p=0.000)	Tedavi ile kaşındırıcı, ağır, hassas ve soğuk tip ağrılar dışındaki tüm ağrı tiplerinde anlamlı fark saptanmış (p<0.05).	Gabapentin tedavisi ile subjektif ağrı yoğunluğu (p<0.001), sıklığı (p<0.05), uyku kalitesi (p<0.001) ve ağrıya bağlı sakatlık (p<0.001) skorlarında anlamlı düzelme olduğu saptanmış.	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış
Tai ve ark. 2002(86)	Kullanılmamış	Gabapentin grubunda hoşnutsuzluk , ağrı şiddeti ve yanıcı ağrı tiplerinde istatistiki anlamlı fark saptanırken, diğer tüm alt tiplerde anlamlı düzelme gözlenememiş.	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış
Rintala ve ark. 2007(85)	Çalışma sonu ağrı şiddet ortalamaları amitriptilinde 3.46±2.09, Gabapentinde 4.85±2.86, plasebo da (Difenhidramin) 5.11±2.54 olarak saptanmış. Amitriptilinde anlamlı düzelme gözlenirken, gabapentin ile plasebo arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Kullanılmamış
Bu çalışmada	VAS ağrı şiddet ortalamaları gabapentin grubunda 7.78±1.27'den 3.57 ± 1.21'e , pregabalin grubunda 8.05±1.26'den 3.36±1.11'e düşmekteydi. Her iki tedavinin grup içi ağrı değişimleri anlamlı idi (p<0.001). Ancak iki tedavi grubu arasında 8. hafta sonunda anlamlı fark saptanamadı (p>0.05).	Hastalar tarafından tarif edilmeyen kaşındırıcı ağrı dışındaki tüm ağrı tiplerinde her iki tedavi grubunda başlangıca göre anlamlı düzelme gözlenirken (p<0.05), iki tedavi grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).	Gabapentin ve pregabalin tedavisi ile subjektif ağrı yoğunluğu (p<0.01), sıklığı (p<0.05), uyku kalitesi (p<0.01) ve ağrıya bağlı sakatlık (p<0.05) skorlarında başlangıca göre anlamlı düzelme olduğu saptanmış. İki grup arasında ise düzelme açısından anlamlı fark saptanamamıştır (p>0.05).	Kullanılmamış	Kullanılmamış	Depresyon skorlarında grup içi ve gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde anlamlı düzelme gözlenmemiştir (p>0.05)	Kullanılmamış

Gabapentinle randomize kontrollü çalışmalar

Gabapentinin SKY hastalardaki nöropatik ağrıda etkinliği üzerine 3 randomize kontrollü çalışma vardır ve her 3 çalışmada crossover olarak dizayn edilmiştir.

İlk çalışma Tai ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada crossover olarak gabapentin ve plasebonun etkinliği değerlendirilmiştir. 14 hasta çalışmaya alınmış, hastaların 7'si çalışmayı tamamlayabilmiştir. Ağrı şiddetini VAS olarak değerlendiren bir skor kullanılmamış, sadece Nöropatik ağrı skalası kullanılmıştır. Gabapentin grubunda ağrıya bağlı hoşnutsuzluk, ağrı şiddeti ve yanıcı ağrı parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düzelme saptanmış ancak diğer ağrı tiplerinde anlamlı düzelme bulunmamıştır.

Gabapentinle ilgili ikinci randomize kontrollü crossover çalışma ise Levendoğlu ve arkadaşlarının 20 katılımcı ile yaptıkları çalışmadır (84). Katılımcıların tamamı çalışmayı tamamlayabilmiştir. Bu çalışmada gabapentin grubunda 4. ve 8. haftada ağrı şiddetinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ağrıda azalma görülmüştür. VAS başlangıca göre 8. hafta sonunda gabapentin grubunda %60.7, plasebo grubunda %10.3 oranında azalmıştır. Bu da etkinlik açısından oldukça önemli bir orandır.

Üçüncü çalışma ise Rintalanın 2007 yılında spinal kord yaralanmalı hastalarda yaptığı çalışmadır (85). Bu çalışmada amitriptilin, gabapentin ve aktif plasebonun (difenhidramin) nöropatik ağrı üzerine etkinliği üçlü crossover olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan 54 hastanın 22'si her üç tedaviyi de tamamlayabilmiştir. 8 haftalık takip sonunda ortalama VAS ağrı skorlarında amitriptilin tedavisi ile gabapentin ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak gabapentin ile aktif plasebo arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada hastaların duygu durumu CESD-SF ile değerlendirilmiş, CESD-SF skoru yüksek olan hastalarda Amitriptilin ile gabapentin ve aktif plasebo grubunda düzelme yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ancak düşük CESD-SF skoruna sahip hastalarda ağrı şiddetindeki azalma açısından üç grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Bizim çalışmamızda ise 28 katılımcıdan gabapentin tedavisini alan hasta sayısı 24 oldu, ancak her iki ilaç tedavisini alarak çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 19 idi. Hastaların çalışma başlangıcındaki VAS ortalamaları Gabapentin grubunda 7.78 ± 1.27 olarak saptandı. VAS ağrı skoru ortalaması 4. haftada 4.36 ± 1.3 , 8. haftada ise 3.57 ± 1.21 olarak saptandı.

VAS ağrı skorlarındaki başlangıca göre düzelme yüzdelerine bakıldığında gabapentin grubunda 4. haftada ortalama %43.7±14, 8. haftada ise %53.7±14 olduğu saptandı. Bu değerler Rintalanın çalışmasındaki değerlerden daha yüksek (yüksek CESD-SF skorlularda %11.3, düşük CESD-SF skorlu katılımcılarda %13.9), Levendoğlu ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise (%60.7) daha düşük idi.

Farklı ağrı tiplerinin tedaviye yanıtı nöropatik ağrı skalasına ile değerlendirildiğinde ise Levendoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında gabapentin tedavisi ile ağırlık hissi, kaşındırıcı ağrı, soğuk ve hassas tipleri dışında tüm ağrılarda plaseboya oranla daha anlamlı düzelme sağlanmış. Tai'nin çalışmasında ise ağrıya bağlı hoşnutsuzluk, ağrı şiddeti ve yanıcı ağrı parametrelerindeki düzelmelerde anlamlılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise gabapentin tedavisi ile, hastalar tarafından tariflenmeyen kaşındırıcı ağrı dışındaki tüm ağrı parametrelerinde başlangıca göre belirgin düzelme ($p<0.05$) saptandı.

Gabapentin çalışmalarının kısıtlılıkları

Tai ve arkadaşlarının çalışmasının birkaç önemli kısıtlaması vardı. Birincisi çalışmaya katılan (n=14) ve tamamlayabilen (n=7) hasta sayısının azlığı, ikincisi ise VAS gibi global bir ağrı değerlendirmesinin olmaması, üçüncüsü belirlenen maksimum dozun düşük (1800mg/gün) ve takip süresinin 4 hafta gibi kısa bir süre olmasıdır.

Levendoğlu ve arkadaşlarının çalışmasının en önemli kısıtlılığı katılımcı sayısının az (n=20) olmasıdır.

Rintala ve arkadaşlarının yaptığı genel olarak iyi dizayn edilmiş olan çalışmanın birkaç önemli kısıtlılığı vardı. Birincisi; çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmasına rağmen (n=54), tamamlayan hasta sayısının (n=22) nisbeten az olmasıdır. İkinci kısıtlama ise çalışmada ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sadece VAS kullanılması, nöropatik ağrı skalası gibi daha objektif ve spesifik bir ağrı ölçütünün kullanılmamasıdır. Üçüncü kısıtlama ise plasebo olarak aktif plasebo kullanımı nedeniyle yan etkilerin sıklığının benzer çıkmasıdır. Son olarak katılımcıların gün içindeki ağrı skorlarındaki değişimi ağrı günlüğü gibi bir metod ile kaydedilmemesidir ki ağrı günlüğünden elde edilecek bilgiler ağrının gün içindeki değişimi ile ilgili veriler elde edilmesinde faydalı olabilirdi.

Gabapentin yan etkiler

Daha önceki yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi gabapentinin yan etkileri sıklıkla santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı oraya çıkmaktadır.

Tai ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada 14 hastanın 7'si çalışmayı tamamlayabilmiştir. İlaç tedavisine bağlı olan (1 hastada üriner retansiyon) ve olmayan sebepler (etkisizlik, kalça dislokasyonu vb.) nedeniyle hastaların %50'si çalışmayı tamamlayamamıştır. Ancak dozun düşük olması nedeniyle ilaçla ilişkili yan etki sıklığı az saptanmış olabilir.

Levendoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında yan etki sebebiyle çalışmayı terk eden hasta olmamış, toplam yan etki gözlenen hasta sıklığı gabapentin grubunda %85(n=17) plaseboya göre %30 (n=6) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Gabapentin grubunda plaseboya oranla sık gözlenen en sık yan etkilerin sersemlik-yorgunluk olduğu %25(n=5), bunu ise 3 hastada (%15) ile ödem, baş dönmesi ve sedasyonun takip ettiği saptanmış, tek tek sıklıkları değerlendirildiğinde plaseboya göre anlamlılık saptanmamıştır.

Rintalanın çalışmasında ise yan etkiler ya da etkisizlik nedeniyle çalışma dışı kalma oranları ise gabapentinde %31.6, plaseboda %34.2, amitriptilinde ise %26.3 olduğu saptanmıştır. Gabapentin grubunda en sık gözlenen yan etkiler ağız kuruluğu, sersemlik, yorgunluk olduğu saptanmış. Ancak bu yan etkilerin sıklıklarına bakıldığında aktif plasebo (difenhidramin) ile benzer sıklıkta olduğu saptanmıştır (Örneğin sersemlik gabapentin grubunda %22.9, plasebo grubunda ise %23.9). Bunun sebebi plasebonun aktif bir madde olması (antihistaminik) ve antikolinergik yan etkileri olması olabilir.

Bizim çalışmamızda ise gabapentin tedavisi alan 24 hastanın 2'si (%8.4) yan etki sebebiyle, biri ise kendi isteği üzerine çalışmayı bırakmıştır. Gabapentin grubunda en sık yan etkinin diğer çalışmalarla benzer şekilde sersemlik (%29,2) olduğu, bunu somnolans (%25), ağız kuruluğu (%8.4), kognitif fonksiyonlarda bozulma (%4.2), periferik ödem (%4.2), hemoptizi (%4.2), karaciğer enzim yüksekliği (%4.2), dispepsi'nin (%4.2) takip ettiği saptandı. Daha önce literatürde hiç belirtilmeyen hemoptizi gelişen bir hasta ilaç tedavisini bıraktıktan sonra 3 gün içinde şikayeti gerilemiştir.

Pregabalin randomize kontrollü çalışmaları

Şimdiye kadar pregabalin ile SKY'na bağılı nöropatik ağrısı olan hastalarda yapılmış 2 randomize konrollü çalışma mevcuttur.

Siddall çalışmasında nöropatik ağrısı olan 137 spinal kord yaralanmalı hastada pregabalinin etkinliğini 12 hafta boyunca takip etmiş, tedavi sonunda pregabalin ağrı şiddetini başlangıca göre %29.3 oranında azaltırken, plasebo ise %6.8 oranında düşürmüştür. Ağrı şiddeti ortalamasının başlangıçta pregabalin grubunda 6.54 ± 1.3 'ten, 4.62 ± 2.1 'e düştüğü saptanmıştır (87).

Vranken ise SKY ve talamik infarkt, beyin sapı infarktı gibi sebeplere bağılı santral ağrı tarifleyen 40 hasta ile yaptığı çalışmada pregabalin grubunda VAS ağrı şiddet ortalamasının başlangıçta 7.6 ± 0.8 , tedavi sonunda ise 5.1 ± 2.9 olduğu saptanmış, pregabalinin ortalama olarak ağrıyı %25 oranında azalttığını saptanmıştır (88).

Bizim çalışmamızda ise pregabalin tedavisi ile ortalama VAS ağrı şiddetindeki azalma 4. haftada ortalama 53.5 ± 14.1 , 8. haftada ise 57.4 ± 14.4 olduğu saptandı ve özellikle 4. haftada pregabalin tedavisi ile gabapentin tedavisine göre anlamlı şekilde daha fazla ağrı azalması olduğu saptandı.

Siddall çalışmasında katılımcıların anksiyete ve depresyon durumlarını HADS-Anksiyete ve depresyon ölçeğiyle takip etmiş, depresyon skorlarında belirgin fark saptanmamış, ancak anksiyete skorlarında pregabalin tedavisi ile anlamlı düzelme olduğunu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak hem gabapentin, hem pregabalin grubunda başlangıç ve tedavi sonu BECK depresyon skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Siddall'in çalışmasında MOS-uyku problem skalasında pregabalin grubunda plaseboya oranla anlamlı düzelme gösterilmiştir. Bu düzelme özellikle alt gruplardan uyku miktarı ve uyku kalitesinde gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise Lattinen testi uyku parametresinde hem gabapentin, hem pregabalin başlangıca göre belirgin şekilde düzelme yapmıştır.

Gabapentin grubunda başlangıç uyku kalite ortalaması 2.4'den 0.68'e (%73), pregabalin grubunda ise 2.3'den 0.33'e (%87) gerilemiştir.

Vranken çalışmasında ağrıya bağlı sakatlık değerlendirimi için PDI (pain disability index) kullanmış, PDI de pregabalin ile plasebo arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların sakatlık durumu, Lattinen testi ile değerlendirildi, hem gabapentin hem de pregabalin grubunda ağrıya bağlı sakatlık skorlarında anlamlı olarak düzelme olduğu saptandı.

Siddall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların global değerlendirmesinde pregabalin grubunda %56 hasta düzelme olduğunu belirtirken, bizim çalışmamızda ise iyi, çok iyi ve mükemmel düzeyde düzelme tarifleyen hasta sayısı gabapentin grubunda 15 (%62.5) iken, pregabalin grubunda ise 16 (%64) olarak saptandı.

Pregabalin çalışmalarının kısıtlılıkları

Vranken'in çalışmasının kısıtlılıklarından birisi hastaların yeterli süre ilaç kullanımının olmamasıydı. Hastalar sadece 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Diğer nöropatik ağrı sendromlarında pregabalin ile yapılan çalışmalarda ağrıdaki düzelmelerin bir hafta içinde başladığı gösterildi. Daha uzun süreli tedavi, uzun dönem etkinlik konusunda bilgi sağlardı. Diğer bir kısıtlama ise bu çalışmada takiplerde nöropatik ağrının değişik semptomlarındaki (allodini, hiperaljezi, yanıcı ağrı, vurucu ağrı gibi) değişimlerin ayrı ayrı değerlendirilmemesidir. Jensen ve Baron 2003 yılında yaptıkları çalışmada pregabalinin nöropatik ağrının değişik semptomlarına farklı etki gösterebildiğini bildirmişlerdi (103).

Siddall'in çalışmasının kısıtlılıkları ise hastaların bir kısmının daha önce gabapentin kullanmayı denemesi ve gabapentin tedavisi etkisiz olanların çalışmaya alınmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise bu çalışmada da Vranken'in çalışmasındaki gibi nöropatik ağrının farklı semptomlarını değerlendirilmemiş olmasıdır (yanıcı, batıcı, derin, yüzeysel vb.).

Pregabalin yan etkiler

Vranken'in çalışmasında Pregabalin tedavisi alan hastaların 17'si (%85), Plasebo alan hastaların 16'sı (%80) çalışmayı tamamlayabilmiştir. Her iki grupta (plasebo ve pregabalin), üçer (%15) hastanın tedavisi yan etkiler (sersemlik ve somnolans) sebebiyle sonlandırılmıştır. Ek olarak plasebo grubunda bir (%5) hasta etkisizlik nedeniyle çalışmayı bırakmak zorunda kalmıştır.

Siddall'in çalışmasında ise tedavi ile ilişkili yan etki yüzdeleri her iki grupta da benzer şekilde yüksek bulunmuştur. (Pregabalin %96, plaseboda %75). Yan etki nedeniyle ilaç tedavisini bırakma sıklığı plaseboda %13, pregabalinde %21 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise pregabalin tedavisini alan 25 hastadan 5'i(%20) yan etkiden dolayı ilaç kullanımını bırakmak zorunda kalmıştır. Pregabalin grubundaki hastaların 21'inde (%88) de bir ya da daha fazla yan etki gözlenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda en sık gözlenen yan etki santral sinir sistemi ile ilişkili yan etkilerdi.

Vranken ve arkadaşlarının çalışmasında somnolans(%45), sersemlik(%40), konfüzyon (%35), kognitif fonksiyonlarda bozulma (%30), bulantı(%20) en sık gözlenen yan etkilerdi ve sıklıkları plasebo ile benzer bulunmuştur.

Siddall'in çalışmasında da benzer şekilde somnolans (%41) ile en sık gözlenen yan etki olmuş, bunu sersemlik (%24.3), ödem (%20), yorgunluk (%15.7) ve ağız kuruluğu (%15.7) ile izlemiştir.

Bizim çalışmamızda ise pregabalin tedavisi sırasında en sık gözlenen yan etki önceki çalışmalarla benzer şekilde sersemlik (%48) idi. Bunu somnolans(%44), kognitif fonksiyonlarda bozulma(%8), vertigo(%4), konstipasyon(%4) ödem(%4) ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma(%4) izlemiştir.

Bizim çalışmamızın da birkaç kısıtlılığı mevcuttu. Birincisi çalışmada plasebo kontrol grubunun olmamasıdır. Ancak her iki ilacında SKY'na bağlı nöropatik ağrıda etkinlikleri daha önce yapılmış birçok çalışmada gösterildiği için ve çalışmamızın asıl amacı birbirlerine göre etkinlik ve yan etkilerini karşılaştırmak olmuştur. Diğer kısıtlılık ise çalışmayı tamamlayabilen katılımcı sayısının azlığıdır (n=19). Ancak çalışma dizaynının crossover olması sebebiyle iki grupta da 19 hastanın olması ve kıyaslamaların aynı hastalar üzerinde yapılması çalışmamızın bu kısıtlılık açısından toleransını artırmaktadır.

Tedavi maliyetlerine bakıldığında ise VAS ağrı skorunda 1 birimlik azalma sağlayan aylık tedavi maliyeti; gabapentin için 43.6 TL, pregabalin için ise 46.3 TL olarak saptandı (Ağustos 2009 Türkiye Eczacılar Birliği fiyatlarına göre).

Sonuç olarak daha önce birçok klinik çalışmada SKY'na bağlı nöropatik ağrıda etkin olduğu gösterilmiş olan gabapentin ve pregabalin tedavilerinin her ikisinin de hem ortalama VAS ağrı skorunda hem de nöropatik ağrının farklı tiplerinde (yanıcı, batıcı vb. gibi) belirgin olarak düzelmeye yaptığı saptandı. VAS ağrı ortalamasındaki düzelmeye ilk 4 haftada pregabalin lehine istatistiksel olarak anlamlılık göstermekte iken 8. haftanın sonunda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yan etki görülme oranları ve yan etkiden dolayı ilaç bırakma sıklıkları açısından ise iki ilaç arasında fark yoktu. Tedavi maliyetleri, tolerabiliteleri ve 8. haftadaki etkinlikleri açısından anlamlı fark olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı tedavisinde iki ilacın da oldukça etkin ve güvenilir olduğu ve birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varıldı. Ancak bu konuda daha geniş bir popülasyonda ve plasebo kontrollü çalışmaların yapılmasının daha sağlıklı verilerin elde edilmesi için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Spinal kord yaralanmalı (SKY) hastaların ortalama %40'ında nöropatik ağrı gözlenmektedir ve önemli bir morbitide sebebidir. Nöropatik ağrının tedavisinde birçok farmakolojik ve non farmakolojik tedavi modalitesi kullanılmaktadır. Gabapentin ve pregabalin SKY'na bağlı nöropatik ağrıda daha önce yapılmış birçok çalışmada etkinliği gösterilmiş iki antikonvülzan ajandır. Benzer etki mekanizmaları olmasına karşın son zamanlarda yapılmış bazı çalışmalarda pregabalinin gabapentine dirençli bazı vakalarda da etkin olduğu yönünde çeşitli bulgular mevcuttur. Ancak halen literatürde pregabalin ile gabapentinin bire bir karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bu çalışmada SKY'na bağlı nöropatik ağrıda pregabalin ve gabapentinin etkinliği ve yan etkileri karşılaştırıldı.

Bu amaçla spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı tarifleyen ve çalışma kriterlerine uyan 28 katılımcı çalışmaya alındı. Çalışma crossover olarak dizayn edildi. Hastalar 4 hafta titrasyon ve 4 hafta stabil dozda olmak üzere her iki ilacı da 8 hafta boyunca kullandı. Çalışmayı her iki tedaviye de etkin dozda kullanabilen 19 hasta tamamladı. Takiplerde VAS ağrı skoru, nöropatik ağrı skalası, lattinen testi, beck depresyon skalası, ağrı günlüğü ve tedavi memnuniyet skalası kullanıldı. Olguların çalışma başlangıcında, 4. ve 8. haftalarda kontrol değerlendirilmeleri yapıldı.

Çalışmanın sonucunda vizüel analog skala ile ağrı değerlendirilmesinde hem gabapentinin hemde pregabalinin başlangıca göre anlamlı düzelme yaptığı saptandı ($p<0.001$). Bununla birlikte pregabalin grubunda (%53,5) gabapentin (%43,7) grubuna göre ilk 4 haftadaki ağrı düzelme yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ancak bu düzelmenin 8. haftanın sonunda pregabalin grubunda (%57,4) gabapentine (%53,7) istatistiki olarak anlamlılığını kaybettiği saptandı ($p>0.05$).

Nöropatik ağrı skalası ile değerlendirilen farklı ağrı tipleri, lattinen testi ve tedavi memnuniyetinin grup içi değerlendirilmesinde her iki ilaç tedavisinde anlamlı düzelmeye sebep olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak iki tedavi grubu karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Beck depresyon ölçütü ile değerlendirilen emosyonel durum açısından her iki tedavi grubundada başlangıca göre anlamlı düzelme gözlenmedi ($p>0.05$).

Yan etki sıklıkları ve yan etkiden dolayı çalışmayı terk sıklığı da benzer şekilde pregabalin grubunda daha yüksekti ancak iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak daha önce birçok klinik çalışmada SKY'na bağlı nöropatik ağrıda etkin olduğu gösterilmiş olan gabapentin ve pregabalin tedavilerinin her ikisinde hem ortalama VAS ağrı skorunda hemde nöropatik ağrının farklı tiplerinde (yanıcı, batıcı vb. gibi) belirgin olarak düzelme yaptığını saptadık. VAS ağrı ortalamasındaki düzelme ilk 4 haftada pregabalin lehine istatistiksel olarak anlamlılık göstermekte iken 8. haftanın sonunda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi maliyetleri, tolerabiliteleri ve 8. haftadaki etkinlikleri açısından anlamlı fark olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı tedavisinde iki ilacın da oldukça etkin ve güvenilir olduğu ve birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varıldı. Ancak bu konuda daha geniş bir popülasyonda ve plasebo kontrollü çalışmaların yapılmasının daha sağlıklı verilerin elde edilmesi için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7. SUMMARY

Neuropathic pain is seen in approximately 40% of patients with spinal cord injury (SCI) and is also an important cause of morbidity. In the management of neuropathic pain numerous pharmacological and non-pharmacological treatment modalities are used. Gabapentin and pregabalin are two anticonvulsive agents which are shown to be effective for the treatment of neuropathic pain in SCI. Despite having similar mechanisms of action some recent studies show cases resistant to gabapentin can be effectively treated with pregabalin. In the present literature there is not any study comparing gabapentin and pregabalin effectiveness. In this study we compared the effectiveness and side effects of gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain in SCI.

In this study, 28 patients having a history of neuropathic pain due to SCI and eligible for the study protocol were included. The study was designed as a crossover study. Both drugs were titrated during the first 4 weeks and stable dose was continued for another 4 weeks to be completed in 8 weeks. Nineteen patients were able to complete both treatments with effective doses. In the follow up we used VAS (Visual analog scale) pain score, neuropathic pain scale, lattinen test, beck depression scale, pain diary and treatment pleasantness scale we assessed cases at 4th and 8th weeks.

At the end of the study there was significant improvement in VAS both with gabapentin and pregabalin ($p < 0.001$). Statistically significant difference was present during the first 4 weeks in the assessment with VAS as for pregabalin group (53.5%) compared to gabapentin group (43.7%) ($p < 0.05$). But after 8 weeks of treatments the significance disappeared between the pregabalin (57.4%) and the gabapentin groups (53.7%) ($p > 0.05$).

Significant improvement was detected with both drugs in different pain types as assessed by neuropathic pain scale, lattinen test and treatment pleasantness scale ($p < 0.05$). But no difference was present between the two study groups before or after the treatment ($p > 0.05$).

In both groups no significant improvement was seen in emotional status as assessed with Beck depression scale ($p > 0.05$).

Frequency of side effects and exclusion from the study due to side effects were higher for the pregabalin group but it was not significant between the groups ($p>0.05$).

As a result, we found improvement in VAS pain scores in different types of neuropathic pain (burning, pricking etc...) with both gabapentin and pregabalin treatment which was previously shown to be effective for neuropathic pain in SCI. In the first 4 weeks we found statically significant difference in favor of pregabalin but at the end of the 8 weeks there was no significant difference between the two groups. Taking into consideration cost effectiveness, tolerability and no difference in terms of effectiveness after 8 weeks of treatment, it is concluded that both drugs are effective and safe for the treatment of neuropathic pain due to SCI but no difference exist between the two drugs. We are in the opinion that large studies that include more patients and placebo control should be carried out for more accurate data about this topic.

8. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi, destek ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Hatice Uğurlu, Prof. Dr. Önder M. Özerbil, Doç. Dr. Funda Levendoğlu, Yrd. Doç. Dr. Ali Sallı, Yrd. Doç. Nilay Şahin'e, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm FTR kliniği personeline teşekkür ederim.

9. KAYNAKLAR

1. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B):14-18.
- 2- Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (Editör). Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri 2000: 12-19
- 3- Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. Adnan Menderes Üniv Tıp Fak. Dergisi 2002;3(2):37-48.
- 4- Erdine S. Ağrının tanımı. Erdine S (Editör). Ağrı sendromları ve Tedavisi. 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 1-6.
- 5- Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. Am J Manag Care 2006; 12 (Suppl 9):256-262.
- 6- Russo CM, Brose WG. Chronic pain. Annu Rev Med 1998; 49:123-33.
- 7- Aydın I. Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp ve Rehab Der 2005; 51(Özel ek B):8-13.
- 8- Çelik M, Erdine S. Ağrı. Adams and Victor's principles of neurology. Ropper AH, Brown RH (Editors). Günes kitabevi 2006: 111-127.
- 9- Vanderah TW. Patophysiology of pain. Med Clin North Am 2007; 91:1-12.
- 10- Craig A.D. (Bud). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 2003; 26:1-30.
- 11- Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. et al. EFSN guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 2004;11(3):153-62.
- 12- European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on

clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. EMEA 2006; CPMP/EWP/252/03Rev1.

- 13- Staats PS, Argoff CE, Brewer R, D'Arcy Y, Gallagher RM, McCarberg W et al. PharmD. Neuropathic Pain: Incorporating New Concensus Guidelines Into The Reality of Clinical Practise 2004;4:7B.
- 14- Talu GK. Nöropatik Ağrı: Erdine S (editör). Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:368-374.
- 15- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001;429:23-37.
- 16-Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. Pain 2002;18:343-349.
- 17- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennet GJ, Bushnell MC, et all. Advences in neuropatnic pain diagnosis, mechanism, and treatment recommendation. Arch neorol 2003; 60:1524-1534.
- 18- Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003; 25(Suppl 5):4-11.
- 19- Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2:95-106.
- 20- Bridgeds D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanism of neuropathic pain. Br J Anaesth 2001; 87:12-26.
- 21- Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. Türk Fiz Tip Rehab Derg 2005; 51:1-5.
- 22- Melek 5M, Seraslan Y, Duman T. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Osman Gazi Tıp Dergisi 2005; 27:97-105.

- 23- Fields LH. Periferik nöropatik ağrı: tedaviye yaklaşım. Melzack R, Walld P (Editörler). Ağrı Tedavisi El Kitabı. Güneş Kitabevi 2006: 581-589.
- 24- Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: mekanizmalar tanı ve tedavi. Ağrı 2005; 17:5-13.
- 25- Woolf JC. Dissecting out mechanism responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. Life Sci 2004; 74: 2605-2610.
- 26- Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. Med Clin North Am 2007;91:21-30.
- 27- Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. Eur J Pain 2002; 6 (Suppl A):47-50.
- 28- Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain 2003; 102:1-8.
- 29- Öge AE. Ağrılı nöropatiler. Erdine S (Editör). Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2000; 379-386.
- 30- Bryce TN, Ragnarsson KT, Stein AB. Spinal cord injury. In: Braddom RL (ed). Physical Medicine and Rehabilitation. WB Saunders Company, 2007;1285-1349.
- 31- Yıldırım M. Merkezi sinir sistemi: İnsan anatomisi. Nobel tıp kitapevleri, İstanbul 2003:252-275.
- 32- Nobunaga AI, Go BK, Karunas RB. Recent demographic and injury trends in people served by the model spinal cord injury care systems. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80(11):1372-1382.

- 33- DeVivo MJ: Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, (eds). Spinal Cord Medicine Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 69-81.
- 34- DeVivo MJ, Stover SL, Black KJ. Prognostic factors for 12-year survival after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1992;73(2):156-162.
- 35- DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(11):1411-1419.
- 36- Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, et al. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nation- wide epidemiological study. Spinal Cord 2000;38(11):697-701.
- 37- Karamehmetoglu SS, Unal S, Karacan I, et al. Traumatic spinal cord injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. Paraplegia 1995;33(8):469-471.
- 38- Karamehmetoglu SS, Nas K, Karacan I, et al. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey. an epidemiological study. Spinal Cord 1997;35(8):531-533.
- 39- Kirshblum S: Rehabilitation of spinal cord injury. In: Delisa JA, Gans BM, (Eds). Physical Medicine and Rehabilitation: Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1715-1751.
- 40- Maury M. About orthostatic hypotension in tetraplegic individuals reflections and experience. Spinal Cord 1998;36(2):87-90.
- 41- DeVivo MJ, Black KJ, Stover SL: Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1993 ;74(3):248-254.
- 42- Peterson W, Charlifue W, Gerhart A, Whiteneck G. Two methods of weaning persons with quadriplegia from mechanical ventilators. Paraplegia 1994;32(2):98-103.

- 43- Güzel R, Uysal FG. Spinal kord yaralanmaları. İç: Oğuz H, Dursun E, Dursun N. (editörler). Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2004;627-647.
- 44- Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(9):998-1000.
- 45- Meythaler JM, Tuel SM, Cross LL. Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate. Arch Phys Med Rehabil 1993;74(3):316-319.
- 46- Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 1997;35(3):158-62.
- 47- Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. Paraplegia 1991;29(1):8-16.
- 48- Menard MR, Hahn G. Acute and chronic hypothermia in a man with spinal cord injury: environmental and pharmacologic causes. Arch Phys Med Rehabil 1991;72(6):421-4.
- 49- Özcan O, Sivrioğlu K. Spastisite. Tıbbi Rehabilitasyon. İç: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, (editörler). Nobel Tıp Kitabevleri 2004:723-740.
- 50- Franceschini M, Di Clemente B, Rampello A, et al. Longitudinal outcome 6 years after spinal cord injury. Spinal Cord 2003;41(5):280-5.
- 51- Siddall PJ, Yezierski RP, Loeser JD. Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence, and taxonomy. International Association for the Study of Pain Newsletter 2000;3:3-7.
- 52- Rintala D, Loubser P, Castro J, et al. Chronic pain in a community-based sample of med with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective well-being. Arch Phys Med Rehabil 1999; 79: 604-14.

- 53- Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Broton JG, et al. Perceived difficulty in dealing with consequences of spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80 (5): 580-6.
- 54- Ravenscroft A, Ahmed YS, Burnside IG. Chronic pain after SCI: a patient survey. *Spinal Cord* 2000; 38 (10): 611-4.
- 55- Levi R, Hultling C, Nash MS, et al. The Stockholm spinal cord injury study: 1. Medical problems in a regional SCI population. *Paraplegia* 1995; 33 (6): 308-15.
- 56- New PW, Lim TC, Hill ST, et al. A survey of pain during rehabilitation after acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35 (10): 658-63.
- 57- Stormer S, Gerner HJ, Gruninger W, et al. Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. *Spinal Cord* 1997; 35 (7): 446-55.
- 58- Demirel G, Yilmaz H, Gencosmanoglu B, et al. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36 (1): 25-8.
- 59- Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain* 1999; 81 (1-2): 187-97.
- 60- Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 2003; 103 (3):249-57.
61. Finnerup NB, Johannesen IL, Sindrup SH, et al. Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: a postal survey. *Spinal Cord* 2001; 39 (5): 256-62.
62. Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. In: Casey KL, editor. *Pain and central nervous system diseases: the central pain syndromes*. 1st ed. New York: Raven Press, 1991.

- 63- Werhagen L, Budh CN, Hultling C, et al. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury: relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 2004; 42 (12): 665-73.
- 64- Werhagen L, Hultling C, Molander C. The prevalence of neuropathic pain after non-traumatic spinal cord lesion. *Spinal Cord* 2007; 45 (9): 609-15.
- 65- Siddall PJ. Pain following spinal cord injury. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 1043-55.
- 66- Baastrup C, Finnerup NB . Pharmacological Management of Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. *CNS Drugs* 2008; 22 (6): 455-475.
- 67- Warms CA, Turner JA, Marshall HM, et al. Treatments for chronic pain associated with spinal cord injuries: many are tried, few are helpful. *Clin J Pain* 2002; 18 (3): 154-63.
- 68- Murphy D, Reid DB. Pain treatment satisfaction in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001; 39 (1): 44-6.
- 69- Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006; 44 (2): 67-77.
- 70- Hao JX, Xu XJ, Yu YX, et al. Transient spinal cord ischemia induces temporary hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to myelinated, but not unmyelinated, fiber input. *J Neurophysiol* 1992; 68 (2): 384-91.
- 71- Yeziarski RP, Park SH. The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid the rat. *Neurosci Lett* 1993; 157 (1): 115-9.
- 72- Christensen MD, Everhart AW, Pickelman JT, et al. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. *Pain* 1996; 68 (1): 97-107.

- 73- Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Responses of spinal neurones to cutaneous and dorsal root stimuli in rats with mechanical allodynia after contusive spinal cord injury. *Brain Res* 2001; 893 (1-2): 59-69.
- 74- Hoheisel U, Scheifer C, Trudrung P, et al. Pathophysiological activity in rat dorsal horn neurones in segments rostral to a chronic spinal cord injury. *Brain Res* 2003; 974 (1-2): 134-45.
- 75- Haanpaa M, Dastidar P, Weinberg A, et al. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998; 51:1405–1411.
- 76- Koltzenburg M, Bendszus M. Imaging of peripheral nerve lesions. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:621–626.
- 77- Finnerup NB, Gyldensted C, Nielsen E, et al. MRI in chronic spinal cord injury patients with and without central pain. *Neurology* 2003; 61 (11): 1569-75.
- 78- Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain: mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004; 11 (2): 73-82.
- 79- Lenz FA, Weiss N, Ohara S, et al. The role of the thalamus pain. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57: 50-61.
- 80- Melek İM, Nöropatik Ağrıda Antidepresan Tedavi. Nöropatik Ağrı. İç: Tan E, (editörler). Nobel Tıp Kitabevleri 2009:289-309.
- 81- Araç N, Nöropatik Ağrıda Tedavisinde antiepileptik ilaçların Yeri. Nöropatik Ağrı. İç: Tan E, (editörler). Nobel Tıp Kitabevleri 2009:311-328.
- 82- Chiou-Tan FY at al. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75(2):84-7.

- 83- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-Taş Yayıncılık, 2002:818-43, 1019-20, 1227-51.
- 84- Levendoğlu F, Ögün CÖ, Özerbil Ö, Ögün TC, Uğurlu H . Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29:743–751.
- 85- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88:1547–1560.
- 86- Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA . Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100–105.
- 87- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67:1792–1800.
- 88- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis 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(1-2):150-157.
- 89- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118 (3): 289-305.
- 90- Norrbrink and Lundeberg . Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *Clin J Pain* 2009;25:177–184.
- 91- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1223-32.

- 92- Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329 (7460): 253.
- 93- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65 (6): 812-819.
- 94- Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91 (6): 1493-1498.
- 95- Norrbrink BC, Kowalski J, Lundeberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med* 2006; 38 (3): 172-80.
- 96- Finnerup NB, Yeziarski RP, Sang CN, et al. Treatment of spinal cord injury pain. *Pain Clin Updates* 2001; 9 (2): 1-13.
- 97- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006; 122 (1-2): 197-209.
- 98- American Spinal Injury Association: International standards for neurological classification of spinal cord injury, revised 2002:Chicago, 2002.
- 99- Yucal A, Şenocak M, Kocasoy OE, Çimen A, Ertaş M. Result of the Leeds assesment of neuropathic symptoms and sings scala in Turkish: a validation study. *J Pain* 2004; 5:427-432.
- 100- Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:417-421.

- 101- Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Treatment of diabetic neuropathy. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg RE, eds. *Advances in Endocrinology and Metabolism* St. Louis; Mosby-Year Book Inc; 1994:396–428.
- 102- Thrasivoulos et al. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature *Eur J Clin Pharmacol* 2008 Sep;64(9):851-8.
- 103- Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1–8.

LANSS AĞRI SKALASI

(Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi)

İSİM: _____ TARİH: ____/____/____

Bu ağrı değerlendirme formu, ağrıya neden olan sinyalleri taşıyan sinirlerinizin normal çalışıp çalışmadığını belirlemeye yöneliktir. Bunun ortaya konması ağrınızın tedavisinde seçilecek yöntemin kararlaştırılması açısından önem taşımaktadır.

A-AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları cevaplarken;

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün,

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1. Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a.HAYIR – Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b.EVET – Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2. Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a.HAYIR – Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b.EVET – Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3. Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a.HAYIR – Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok. (0)

b.EVET – ilgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

4. Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve

patlama şeklinde tarif edilebilir.

a.HAYIR – Ağrı bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b.EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5.Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a.HAYIR – Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b.EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

B. DUYU DEĞERLENDİRMESİ

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, kontralateral veya komşu ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

1.ALLODİNİ

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir.

Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a.HAYIR –İki bölgede de duyu normal. (0)

b.EVET – Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal). (5)

2.PİN-PRİCK EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

a.HAYIR –İki bölgede de eşit his. (0)

b.EVET – Ağrılı bölgede PPT değişmiş (3)

PUANLAMA

Toplam puanı elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (maksimum 24):

Eğer toplam puan < 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan > 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı olarak rol oynamaktadır.

NÖROPATİK AĞRI SKALASI

LÜTFEN SON HAFTA SÜRESİNCE, ORTALAMA OLARAK her bir ağrı tipinin niteliğinin ne kadar çok olduğunu ve hangi ağrı tipini hissedip, hissetmediğinizi derecelendirmek için aşağıdaki 19 derecelendirme skalalarını kullanınız.

1. Son hafta süresince, ortalama olarak ağrınızın ne kadar yoğun olduğunu belirtiniz.

Ağrı yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en yoğun ağrı duygusu

2. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrının ne kadar batıcı olduğunu belirtiniz. Batıcı duygusunu tanımlamak için kullanılan kelimeler "bıçak gibi", "neşter gibi" veya "delici" terimlerini içermektedir.

Batma yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en batıcı ağrı ("bıçak saplanır gibi")

3. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrının ne kadar yakıcı olduğunu belirtiniz. Çok yakıcı olduğunu belirtmek için kullanılan kelimeler "yanma" ve "ateş gibi" terimlerini içermektedir.

Yanma yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en yakıcı his ("ateşte yanıyor gibi")

4. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrının ne kadar sıkıntı verici olduğunu belirtiniz.

Sıkıntı verici değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en sıkıntı verici ağrı duygusu

5. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrının ne kadar soğuk olduğunu belirtiniz. Ağrının çok soğuk olduğunu tanımlamak için kullanılacak kelimeler "buz gibi" veya "dondurucu" terimleri içermektedir.

Soğuk değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli soğuk ("buz gibi")

6. Son hafta süresince cildinizin dokunma veya giysilere ne kadar duyarlı olduğunu belirtiniz. Hassas cildi tanımlamak için kullanılacak kelimeler "güneşte yanmış gibi" veya "ağrılı deri" terimlerini içermektedir.

Duyarlı değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli duyarlılık ("ağrılı deri")

7. Son hafta süresince ağrınızın basınca maruz kalınca ne kadar hassas olduğunu belirtiniz. Hassasiyeti tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “eziliyor gibi” terimidir.

Hassas değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli hassasiyet (“eziliyor gibi”)

8. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar kaşıntıya sebep olduğunu belirtiniz. Kaşıntılı ağrı terimini tanımlamak için kullanılan diğer kelimeler “zehirli sarmaşıkla temas gibi” veya “sivrisinek ısırığı gibi” terimleri içermektedir.

Kaşıntıya değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli kaşıntı (“zehirli sarmaşıkla temas gibi”)

9. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar vurucu olduğunu belirtiniz. Vurucu ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “dönem dönem giren ağrı” terimidir.

Vurucudeğil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli vuruculukta (dönem dönem giren ağrı)

10. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar uyuşmuş gibi olduğunu belirtiniz. Uyuşma tarzı ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “hissizlik gibi” terimidir.

Uyuşma yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli uyuşma (“hissizlik gibi”)

11. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrınız elektriklenme tarzında mıdır? Elektriklenme tarzında ağrıyı tanımlamak için kullanılan terimler “şok”, “şimşek” ve “kıvılcımlanma” terimlerini içermektedir

Elektriklenm ağrı yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli elektriklenme tarzı ağrı (“şokvari”)

12. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar karıncalanma tarzında olduğunu belirtiniz. Karıncalanma tarzında ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer kelimeler “uyuşma” veya “iğne batma duygusu” terimlerini içermektedir.

Karıncalanma

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli karıncalanma yok (“uyuşma”)

13. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrının ne kadar kramp tarzında olduğunu belirtiniz. Kramp tarzı ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer kelimeler “baskıcı” ve “sıkı” terimleridir.

Kramp yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli kramp tarzında (“baskıcı”)

14. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrınızın ne kadar yayıldığını belirtiniz. Yayılan ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “dağılma” terimidir.

Yayılma yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli yayılma (“dağılma”)

15. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar zonklayıcı olduğunu belirtiniz. Zonklayıcı ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “darbe gibi” terimidir.

Zonklama yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli zonklama (“darbe gibi”)

16. Son hafta süresince ağrınızın ne kadar acı verici olduğunu belirtiniz. Acı veren ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer bir kelime “diş ağrısı gibi” terimidir.

Acı yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli acı (“diş ağrısı gibi”)

17. Son hafta süresince hissettiğiniz ağrınızın ne kadar ağır olduğunu belirtiniz. Ağır ağrıyı tanımlamak için kullanılan diğer kelimeler “basınç” ve “ağırlık var gibi” terimleridir.

Ağır değil

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Olabilecek en şiddetli ağırlık (“ağırlık var gibi”)

18. Hissettiğiniz bu farklı ağrı tiplerinin son hafta süresince toplamda ne kadar hoşnutsuzluk yaratıldığını belirtiniz. Hoşnutsuzluğu tanımlamak için kullanılan diğer kelimeler “sinir bozucu”, “can sıkıcı”, “perişan edici” ve dayanılmaz” terimleridir. Unutmayın ki ağrı düşük yoğunlukta fakat aşırı hoşnutsuz edici olabilir, bazı ağrı türleri yüksek yoğunlukta fakat dayanılabilir olabilir.

Hoşnutsuzluk
yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Olabilecek en fazla
hoşnutsuzluk
yaratan ağrı
("dayanılmaz")

19. *Yüzeysel* ağrınızın ve *derin* ağrınızın şiddetini belirtin.
DERİN AĞRINIZ NE YOĞUNLUKTADIR?

Derin ağrı
yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Olabilecek en yoğun
derin ağrı

YÜZEYEL AĞRINIZ NE YOĞUNLUKTADIR?

yüzeysel
ağrı yok
yok

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Olabilecek en yoğun Yüzeysel
ağrı

20. Aşağıdakilerden hangisi ağrınızın *zamansal seyri*ni en iyi tanımlar?
Lütfen yalnızca bir yanıtı işaretleyin.

-Gelip-geçici ağrı tipine sahibim (bazen ağrı hissediyorum, fakat diğer zamanlarda ağrısızım)

-Değişken ağrı tipine sahibim (zeminde her zaman bir ağrı hissediyorum, fakat daha ağrılı zamanlarım veya şiddetli ağrı dönemlerim oluyor, ağrım aniden ortaya çıkıyor veya ağrının tipi değişebiliyor)

-Değişmeyen ağrı tipine sahibim (dönemden döneme çok fazla değişmeyen sabit ağrı ve ağrısız dönemin olmaması)

LATTİNEN TESTİ

		Başlangıç	4. hafta	8. hafta	Wash-out sonu	4. hafta	8. hafta
Ağrı Şiddeti	0-Ağrı yok						
	1-Hafif ağrı						
	2-Rahatsız edici						
	3- Şiddetli						
	4-Dayanılmaz						
Ağrı sıklığı	0-Yok						
	1-Nadir(haftada 1-2 gün)						
	2-Sık(hafta da 4-5 gün)						
	3-Çok sık(her gün)						
	4-Sürekli						
Ek analjezik kullanımı	0-yok						
	1- Nadiren						
	2- Orta derecede						
	3-Yüksek alım						
	4-Çok yüksek alım						
Ağrı nedeniyle sakatlık	0-Yok						
	1-Hafif(nadiren işlerim aksıyor?)						
	2-Orta(bazı işleri aksatıyor)						
	3-Ciddi(çoğu işimi aksatıyor)						
	4-Total(hiçbir işimi yapamıyorum)						
Uyku bozukluğu	0-Normal						
	1-Hafif						
	2-Orta(sık uykusuzluk var)						
	3-Ciddi(Uyku yok)						
	4-Sedatiflerle uyuyor						
Toplam L. Skoru							

BECK DEPRESYON ÖLÇÜTÜ

Hasta Adı:

Tarih:

TOTAL PUAN:

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyun. Bugün dahil geçen hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçtiğiniz cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız. Bu grupta durumunuzu tanımlayan birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

1. (0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım , bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve hiçbir şey düzelmeyecek gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
(1) Çevremdeki bir çok kişiden daha fazla başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
5. (0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Kendimi çoğu zaman suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum
6. (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime çok kızıyorum.
(3) Kendimden nefret ediyorum.
7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu zannetmiyorum.
(1) Zayıf yanların ya da hatalarım için kendimi eleştiririm.
(2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
(3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

8. (0)Kendimi öldürmek gibi bir düşüncem yok.
(1)Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapamıyorum.
(2)Kendimi öldürmek isterdim.
(3)Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
9. (0)İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
(1)Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2)Çoğu zaman ağlıyorum.
(3)Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
10. (0)Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
(1)Eskisine kıyasla daha kızıyor ya da sinirleniyorum.
(2)Şimdi hep sinirliyim.
(3)Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
11. (0)Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
(1)Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
(2)Başkaları ile konuşma, görüşme isteğimi kaybettim.
(3) Hiç kimseyle konuşmak, görüşmek istemiyorum.
12. (0)Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
(1)Eskiden olduğu kadar karar veremiyorum.
(2)Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
(3)Artık hiç karar veremiyorum.
13. (0)Aynada baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
(1)Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
(2)Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
(3)Kendimi çok çirkin buluyorum.
14. (0)Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(1)Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.
(2)Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
(3)Hiçbir şey yapamıyorum.
- 15 (0)Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
(1)Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
(2)Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
(3)Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
16. (0)Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
(1)Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
(2)Yaptığım her şey beni yoruyor
(3)Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

17. (0)İştahım her zamanki gibi
(1)İştahım eskisi kadar iyi değil
(2)İştahım çok azaldı.-
(3)Artık hiç iştahım yok.
- 18 (0)Son zamanlarda kilo vermedim.
(1)İki kilodan fazla kilo verdim.
(2)Dört kilodan fazla kilo verdim.
(3)Altı kilodan fazla kilo verdim. ()Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum.
() Daha az yiyerek kilo vermeye çalışmıyorum.
- 19 (0)Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
(1)Ağrı, sancı, mide bozukluğu gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
(2)Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
(3)Sağlığım hakkında o kadar çok endişeleniyorum ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
20. (0)Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
(1)Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
(2)Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
(3)Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
21. (0)Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor
(1)Cezalandırabileceğimi seziyorum. .
(2)Cezalandırılmayı bekliyorum.
(3)Cezalandırıldığımı hissediyorum.