

Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar

Neuropathic Pain and Physiopathological Mechanisms

Ender BERKER

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Özet

Nöropatik ağrı nöronal ağrı iletim sisteminde periferik ve santral lezyonlarla ortaya çıkan, genellikle analjeziklere yanıt vermeyen karmaşık bir ağrı sendromudur. Nöropatik ağrı sendromları heterojendir ve tek bir etiyoloji veya patolojik mekanizma ile açıklanamazlar. Nöropatik ağrı sendromlarının tanısında ağrının nöroanatomik yayılımı, periferik sinir, sinir kökü, pleksus veya santral yolların tutulumu ile ilişkili duyuşal disfonksiyonun varlığı, mikst sinir travmalarında zayıflık, kas atrofisi, derin tendon reflekslerinin kaybı gibi semptom ve bulguların tanınması önemlidir.

Nöropatik ağrı gelişiminde pek çok mekanizma sorumlu olabilir. Bu nedenle hastalarda semptomların giderilmesinden çok, etkili olan mekanizmaların anlaşılması ve onlara yönelik tedavi ajanlarının kullanılması ile bu çok kompleks ağrı sendromunun tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bu derlemede nöropatik ağrının kliniği ve patofizyolojik mekanizmaları üzerinde durulacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (Özel Ek A): A1-A5*

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, patofizyoloji.

Summary

Neuropathic pain, resulting from peripheral and central lesions of the neuronal pain transmission system, is a complex pain syndrome which is often unresponsive to analgesics. Neuropathic pain syndromes are heterogeneous in character and cannot be explained by a single etiologic or pathologic mechanism. Neuroanatomic referral of pain, presence of sensory dysfunction associated with peripheral nerve, nerve root, plexus or central tract involvement, and recognition of symptoms and signs such as weakness, muscle atrophy and loss of deep tendon reflexes in mixed nerve traumas are important in the diagnosis of neuropathic pain syndromes.

Numerous mechanisms can be responsible in the development of neuropathic pain. Therefore, understanding of the mechanisms operating in individual patients and employment of appropriate therapeutic agents directed towards responsible mechanism(s) rather than symptoms, is essential for treatment success in this complex pain syndrome. Clinical picture and pathophysiological mechanisms of neuropathic pain are discussed in this review. *Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (Suppl A): A1-A5*

Key Words: Neuropathic pain, pathophysiology.

Nöropatik ağrı nöronal ağrı iletim sisteminde periferik ve santral lezyonlarla ortaya çıkan çok şiddetli, genellikle analjeziklere yanıtız kompleks bir ağrı sendromudur (1). Nöropatik ağrı sendromları heterojendir ve tek bir etiyoloji veya patolojik mekanizma ile açıklanamazlar (1,2). Bu sendromda sınıflama ise altta yatan etiyoloji veya patolojiye bağlı olarak yapılır. Buna karşın total nüfusun %1'inde görülen bu sendromun tedavisi çok zordur ve ağrı yıllarca sürebilir (2,3). Uluslar arası ağrı çalışmaları birliği (IASP) Taksonomi Komitesi tanımlamasına göre nosiseptif ağrı periferik nosiseptörlerin stimulasyo-

nu sonucu gelişen ve ağrılı stimulusa karşı korunma mekanizması oluşturan bir alarm sistemidir. Buna karşın nöropatik ağrı sinir sisteminin bir lezyonu veya disfonksiyonu sonu gelişir, bir disfonksiyon belirtisi olup kendi başına bir hastalık değildir (3,4). Bu nedenle şimdiki kadar yapılan etiyolojik sınıflamaların dışında yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin araştırılarak saptanması gereklidir.

Nöropatik ağrı sendromlarının tanısında ağrının nöroanatomik yayılımı, periferik sinir, sinir kökü, pleksus veya santral

yolu ilgilendiren duysal disfonksiyonun varlığı, mikst sinir travmalarında zayıflık, kas atrofisi ve derin tendon refleks kaybı gibi semptomların tanınması önemlidir. Bunun yanında sinir sisteminin her hangi bir bölgesinde harabiyet veya disfonksiyon sonucu gelişen pozitif ve negatif fenomenlerin saptanması birinci ve en önemli koşuldur. Pozitif ve negatif fenomenler etkilenen fonksiyonel sistemle ilişkili olarak ortaya çıkarlar ve motor, duysal veya otonom sinir sistemini ilgilendiren bulgular olarak görülürler (5). Motor sistem tutulumunda pozitif fenomenler arasında miyokimi, fasikülasyon, distoni sayılır. Duysal pozitif fenomenler parestezi, disestezi, ağrı ve fotopsidir. Otonom sinir sistemi tutulmasında pozitif fenomenler vazokonstriksiyon, hiperhidroz ve piloereksiyondur. Negatif fenomenler ise motor tutulumda parestezi, paraliz, duysal tutulumda hipoestezi, hipoaljezi, anosmi ve amorozdur. Otonom sinir sistemi tutulumunda vazodilatasyon, hipo ve anhidroz, piloereksiyon defisiti semptomlarıdır (5). Tüm nöropatik ağrı olgularında pozitif ve negatif fenomenler bir dereceye kadar beraberce bulunurlar (5).

Nöropatik ağrı sendromlarında klinik bulgular:

- Spontan, devamlı veya paroksizmal ağrı
- Duyu kaybı ve ağrı
- Allodini ve hiperaljezi
- Refere (yansıyan) ağrı ve anormal ağrı yayılımı
- Wind-up benzeri ağrı ve anormal duyumlar olarak sayılabilir.

Santral ve periferik ağrı ileten yollarda duysal afferent fonksiyonun kısmen veya tamamen kaybolmasına karşın ağrılı bölgede yukarıda sayılan hiperfenomenlerin görülmesi nöropatik ağrı sendromlarının en önemli özelliğidir (6). Nöropatik ağrının özellikleri nosiseptif ağrıdan farklıdır. Bu sendromda ağrı devamlı olabilir ve spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı soğuk ve temas gibi uyarılarla duyulabileceği gibi uyarısız paroksizmal özellik gösterebilir. Uyarılmış ağrı bazen çok uzun sürebildiğinden spontan ağrıdan ayırmak zordur. Aynı hastada hem spontan hem uyarılmış ağrı beraberce bulunabilir (7). Ağrı duyumları da farklılıklar gösterebilir. Derin, kramp şeklinde veya sıkışma ezilme gibi duyarlar radikülitlerde, yüzeysel yanma ve iğnelenme duyarları postherpetik nevraljide, bıçaklanma, elektriklenme, kurşunlanma gibi birkaç saniye süren epizodik, paroksizmal duyarlar ise trigeminal nevraljide, tuzaklanma nöropatisinde ve amputasyon ağrılarında algılanır (8).

Yukarıda sayılan duysal bozukluklarda dislokasyon, yayılma, uyarılmış ağrıda duyumda gecikme, anormal artış, uyarılma sonucu anormal duyu gibi bulgular da olabilir (7).

Nöropatik ağrı semptomları

Ağrı dışındaki semptomlar arasında tanıdaki önemi nedeniyle allodini ve hiperaljezi aranmalıdır. Allodini ağrısız uyarılara verilen ağrı cevabıdır. Aynı şekilde naoh duyu algılanması ise disestezi olarak tanımlanır. Allodini mekanik ve termal uyarılarla ortaya çıkar. Mekanik uyarılar sonucu gelişen allodiniden A beta lifleri veya yüksek eşikli mekanoreseptörler (HTM) sorumludur. Allodininin gelişmesinde santral sensitizasyon gereklidir. Hiper-aljezi ise periferik reseptörlerin

sensitizasyonuna bağlı olup ağrılı uyarılara verilen cevabın artışıdır ve lezyon bölgesinde gelişir. Hiper-aljezinin aynı bölgede daha geniş alanlara yayılması ile tanımlanan sekonder hiper-aljezi gene santral sensitizasyon sonucudur. Diğer semptomlardan hiperpati allodini ve hiper-aljezinin bir varyantıdır. Hiperpati deriden gelen ani ve patlayıcı bir ağrı cevabıdır. Lezyon bölgesindeki deride ağrı uyarımına karşı artmış bir duysal eşik vardır ve uyarımın şiddeti bu eşik geçince ortaya çıkar. Hiperpati periferik ve santral deafferentasyon bulgusudur ve nöropatik ağrıda sinir lifi kaybı varsa görülür (7). Nöropatik ağrı semptomları arasında refere (yansıyan) ağrı ve anormal ağrı yayılımı vardır. Normalde ağrının şiddeti, süresi ve yayılım alanı arasında bir bağlantı vardır ve derin ağrıda şiddetin artışı ile deride yansıma görülür. Buna karşın travmatik sinir yaralanmasında ağrı her hangi bir innervasyon alanına veya dermatoma bağımlılık göstermez. Bu tür ağrı yayılımı medulla spinaliste ağrılı uyarıları kodlayan dorsal boynuz hücrelerinde değişimlere bağlıdır. Bu hücreler dış laminalarda bulunurlar ve ağrılı inputun devamıyla bunların reseptif alanları genişler, uyarılma eşikleri düşer. "Wide Dynamic Range" (WDR) nöronlar ise derin laminalarda bulunurlar ve ağrılı, ağrısız stimuluslarla uyarılabilirler. Ağrılı stimulusun devamı ile bunların orta kısmında bulunan ve ağrılı uyarılara cevap veren alanlar genişlediği gibi bunlar birbiri üzerine yayılırlar. Bu şekilde bir ağrılı uyarı birkaç WDR nöronu aktive ettiği gibi stimulus şiddeti arttıkça daha fazla WDR nöron aktive olur ve ağrının yayılımı görülür (1,7). Nöropatik ağrıda wind-up benzeri ağrı ve anormal duyum vardır. Wind-up benzeri ağrı C liflerinden inputun (frekansı nedeniyle) şiddeti değişmeksizin bazı dorsal boynuz hücrelerinde aşırı derecede artan cevaba yol açmasıdır. C liflerinden devamlı akan input frekansı nedeniyle üst üste binen bir uyarım oluşturur ve input şiddeti değişmeden dorsal boynuz hücrelerinde cevap üst üste binmeden ötürü artar, inputun kesilmesine rağmen devam eder.

Nöropatik Ağrı Nedenleri

I-Periferik sinir lezyonları

- A-Lokal
 - Tuzak nöropatileri
 - Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS)
 - Postherpetik nevralsi
 - Diabetik mononöropati
 - İskemik nöropati
 - Poliarteritis nodosa
 - Posttravmatik nevralsi
- B-Diffüz
 - Diabetes mellitus
 - Amiloid
 - Plazmositom
 - Duysal herediter nöropatiler
 - AİDS nöropatisi
 - B Vitamini yetmezliği
 - Toksik nöropatiler

II-Santral lezyonlar

- Dorsal kök gangliyonu (DRG) lezyonları
- Pleksus yaralanmaları
- Spinal kord traktus lezyonları (travma, tümör, siringomiyeli)
- Orta beyin-pons lezyonları
- Talamik lezyonlar (tümör, inme)
- Kortikal lezyonlar olarak sınıflandırılır (3).

Periferik sinir yaralanmasını izleyen temel fizyopatolojik mekanizmalar

- **Afferent lif:** yaralanma ertesi lezyon bölgesinde ektopik deşarj, tomurcuklanma (sprouting), lokal faktör (interlökin (IL), sinir büyüme faktörü (NGF)) artması
- **DRG:** spontan ve uyarılmış aktivite artışı, sempatik-afferent coupling
- **Spinal kord:** geniş afferent terminallerden nosiseptif laminalara tomurcuklanma, santral sensitizasyon ve ikincil nosiseptif nöronlarda reseptif alanların genişlemesi, dorsal boynuzda reorganizasyon ana mekanizmalardır.

Bu üç temel mekanizmanın daha iyi tanınması onları periferik ve santral olarak ayırmakla mümkündür.

Periferik mekanizmalar:

- Ektopik spontan deşarj
- Nosiseptör sensitizasyonu
- Sempatik aktivite, sempatik-afferent coupling, katekolaminlere hipersensitivite
- Lifler arasında anormal iletişim
- Periferik sinir trunkusunda inflamasyon

Santral mekanizmalar

- Nosiseptif inputların modülasyonunda değişiklikler-ağrı kontrol sistemlerinde bozulma
- Anatomik reorganizasyon-nöroplastisite, santral sinaptik reorganizasyon
- Santral sensitizasyon
- Disinhibisyon

Periferik mekanizmalar

Ektopik deşarj: 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 deşarj başlar (1,7). Sinir yaralanması bölgesinde ilk olay sitokinlerin, IL ile tümör nekroz faktör α (TNF α)'nın artışıdır. IL ve TNF α 'nın artışı ile NGF ve IL 6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır (1,7).

Nosiseptörlerde sensitizasyon: Periferik sinir yaralanmasında lezyon bölgesinde, özellikle C liflerinde uyarılma eşiği düşer, termal ve mekanik uyarılara cevap artar. Bunun ne-

deni lokal hasarlanmış nöronlardan salgılanan P maddesi (SP)'dir (1,4).

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'de de oluşur. Yaralanan nöronlar dolaşımdaki adrenaline ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur (5). Bunun yanında sempatik aksonlar DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (5).

Lifler (duysal afferentler) arası anormal iletişim: Yaralanma glial kılıfların bozulmasına yol açarak birbirine komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı gelişir. Buna karşılıklı uyarılma (cross-excitation) denir ve A β lifleri C liflerini uyarabilir (5). 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 (5).

Periferik sinir trunkusunda inflamasyon: Bu mekanizmanın varlığı tartışmalı olup olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır. Sinirlerin bağ dokusunu innerve eden nervi nervorumlarda nosiseptör aktivasyonunun nöropatik ağrıya periferik mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Guillain-Barre sendromunda görülen ağrı bu mekanizmaya bağlanmıştır (5).

Santral mekanizmalar

Nosiseptif mesajların modülasyonunda değişiklikler (ağrı kontrol sistemlerinde bozulma): 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 gene segmenter ağrı kontrol sisteminde bozulmaya yol açar (1,5,7,8). Supraspinal inhibisyon azalması desendan inhibitör sistemde gelişir. Devamlı akan nosiseptif input beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açar ve bunlar ağrının fasilitasyonuna ve nöropatik ağrının devamına yardım eder hale gelirler. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine fasilitasyon görevi yaptıkları görülmektedir ve fasilitasyonun beyin sapı kolesistokinin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir (9,10). Supraspinal oluşumlar arasında talamusta ağrı-bağımlı plastik değişiklikler, kortikal somatosensoryel bölgelerde reorganizasyon, bazal ganglionlarda bölgesel kan akımı değişiklikleri saptanmıştır. Supraspinal oluşumlardaki bu değişikliklerin nöropatik ağrının oluşum ve gelişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir (9,10).

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 La-

mina II de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Sağlıklı A β 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 (1,5,7).

Santral sensitizasyon: Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinalise devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. SP, glutamat, CT-gene related peptide (CGRP), γ amino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotansmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonda temel basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon kaskadı primer afferent input sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Post sinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine, SP nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca iyonları salınımı başlar. Normalde istirahat potansiyelinde Mg iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanalı Mg tıkaçının kalkışı ve NMDA reseptör aktivasyonu ile açılarak hücre içine Ca girmeye başlar. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Proteinkinaz C NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını devamlı kaldırır, NO presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Aynı zamanda nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumludur. Artan fosfolipaz C, prostoglandin (PG)'lerin artışına yol açar ve PG'ler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumludurlar (1,5,7).

Disinhibisyon: Disinhibisyonda esas olay sinir yaralanmasının dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüme yol açmasıdır. Bu durumda dorsal boynuz nöronları aşırı ve spontan ateşleme gösterir. Segmenter ağrı kontrol bozukluğu nedenleri arasında sayılan bu durumda spinal kord GABA konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu mekanizma sağlam A β liflerini uyarak veya desendan ağrı kontrol yollarını uyarak giderilemez (1,5,7).

Nöropatik Ağrı ve Nörotrofik Faktörler

Bunların etkileri halen tartışmalıdır. En çok ilgi çekenler NGF, brain derived nerve factor (BDNF)'dür. Bunların nöronların sağlamlığı, devamlılığı, nöropatik ve non-nöropatik ağrının gelişiminde ve nöropatik ağrının tedavisinde etkili oldukları ve karmaşık bir sistem içinde çalıştıkları düşünülmektedir (8). NGF'nin ince duysal nöronlar için selektif trofik etkili olduğu, buna karşın duysal nöronlarda SP ve CGRP ekspresyonunu artırarak ağrı duyusunu etkilediği, inflamatuvar ağrı iletiminden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (8,9). Periferik sinir yaralanmasında inflamasyon bölgesinde NGF artma-

sı ile Na kanal proteinleri birikmektedir. Aynı faktörün duysal ve sempatik nöronlarda trofik etkileri, MSS'nde kolinerjik nöronlara etkileri nedeniyle Alzheimer hastalığı ve diabetik nöropatide terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir (9). NGF'nin DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlardan sorumlu olduğu, bu nedenle gelişen hiperaljezinin NGF antiserumu ile önlenmesiyle ispatlanmıştır (10). BDNF ise nosiseptif nöronlarda eksprese edilir ve sinir yaralanmasında artar. Bu durum anti NGF antikoları ile inhibe edilebilir. Duysal nöronlarda NGF stimülasyonu sonucu BDNF ekspresyonu geliştiği kabul edilirse NGF'nin nöropatik ağrıda olumlu etkisinin BDNF ekspresyonunu artırma yolu ile geliştiği düşünülebilir (10).

Sık Rastlanan Nöropatik Ağrı Örnekleri

Bunlar arasında diabetik nöropati, herpes zoster nöropatisi, HIV nöropatisi, paraneoplastik nöropati, disk prolapsusu-na bağlı nöropati ve fantom ağrı sayılabilir.

Diabetik nöropatide klinik tablolar otonom nöropati, distal simetrik duysal nöropati, mononöropati multipleks şeklinde görülebilir ve patolojik mekanizmalar demiyelinizasyon ile aksonal dejenerasyondur (7,9). HIV nöropatisinde nörotropik mikroorganizmanın periferik direkt etkisi veya indirekt immün mekanizmalar rol oynamaktadır (7). Görülen klinik tablolar simetrik duysal-motor nöropati, immünite-bağımlı akut demiyelinizan polinöropati, vaskülitte beraber multipl nöropati veya herpes zoster nöropatisi şeklindedir (7). Herpes zoster nöropatisinde ise spinal kordun dorsal ve ventral boynuzlarında inflamasyon, kalın miyelini liflerde atrofi bulunur (7). Paraneoplastik nöropatide semptomların tümör tanısından önce gelişmesi, özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde bu durumun gelişmesi esas hastalığın tanısının konmasını geciktirebilir. Bu türde tümör sinirden uzakta yerleşmiştir ve nöral lezyonla ilgili olmadan tablo bir otoimmün cevap olarak gelişir. Paraneoplastik nöropati en sık küçük hücreli akciğer kanseri, meme ve over kanserlerinde görülür, distal simetrik ağrı ve disestezi şikayetleri ile başlar ve semptomlar hızla gelişir (11). Fantom ağrı ise ektopik deşarj, periferik sensitizasyon, infeksiyon ve tetik noktalar gibi periferik mekanizmalar yanında MSS'de değişiklikler vardır.

Santral ağrı ise periferik mekanizmaların bir kısmını içeren daha karmaşık ağrı tablolarıdır. Bowsher kriterleri santral ağrı tanısında yeterli olabilir. Santral ağrının yedi ana semptomu bunlar arasındadır. Bu semptomlar kas ağrısı, disestezi, hiperpati, allodini, bıçaklayıcı, kurşunlanma duyuları, peristaltik viseral ağrıdır. Santral ağrıyı periferik nöropatik ağrıdan ayırabilen tek bulgu uyarılmadan sonra disestezi duyumunun algılanmasına kadar geçen zamandır (5,6).

Sonuç olarak nöropatik ağrının pek çok mekanizma ile ortaya çıktığı, hastalarda birden fazla mekanizmanın varolabileceği söylenebilir. Buna karşın bu vakalarda semptomların giderilmesinden çok mekanizmaların anlaşılması ve onlara yönelik tedavi ajanlarının kullanılması ile bu çok kompleks ağrı sendromunun tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Kaynaklar

1. Baron R. Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16: 12-20.
2. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
3. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359-71.
4. Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain. The clinical perspective. In: Hansson T, Fields HL, Hill RG, Marchettini P (Eds). *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. IASP Press, Seattle 2001; 1-18.
5. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999; (Suppl) 173: 7-11.
6. Norelli GP, Trovati F. Gabapentin and neuropathic pain. *Pain Clin* 1998; 11: 5-32.
7. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999; 73 (Suppl 1): 12-24.
8. Woolf CD, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A Beta fiber inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
9. Apfel SC. Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain* 2000; 16: 7-12.
10. Kovelowski C, Ossipov M, et al. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain* 2000; 87: 265-73.
11. Katz N. Neuropathic pain in cancer and AIDS. *Clin J Pain* 2000; 16: S41-8.