

POSTHERPETİK NEVRALJİ

Arif YEĞİN*

GİRİŞ

Herpes Zoster (HZ), DNA grubu bir virüsün neden olduğu akut enfeksiyöz bir hastalıktır. Diğer yaş gruplarına göre 50 – 70 yaş üzerinde görülme sıklığında artış olmaktadır. İleri yaş grubundaki bu artışın olası nedeni immün sistemde yaşla ortaya çıkan zayıflamadır. Akut HZ'ye bağlı ağrının 3 hafta içinde azalması beklenir. Ağrının döküntülerin başlangıcından sonra 6 - 8 hafta süreyle devam etmesi durumunda Post Herpetik Nevralji (PHN) söz konusudur. Akut HZ ağrısı ile PHN ağrısının ayırımı yapmak ve uygun tedaviyi seçmek ya da tedavi sonuçlarını yorumlamak zor olabilir. Bu zaman dilimi herpes veziküllerinin kabuklanmasından PHN' nin ortaya çıkışına kadar olan süredir. Bu süre ile ilgili değişen zamanlar tanımlanmıştır ve çeşitli kaynaklarda 6 aya kadar sürebilen 4 - 6 - 8 haftalık dönemler olabileceği bildirilmiştir. Son dönemde yeni verilerin ışığında PHN' nin alternatif tanımlamaları yapılmaktadır: Akut Herpetik Nevralji (döküntülerin ilk görüldüğü 30 gün içinde), Subakut Herpetik Nevralji (döküntülerin ortaya çıkışından 30-120 gün sonra) ve Post Herpetik Nevralji (döküntülerin ortaya çıkışından en az 120 gün sonraya kadar devam eden ağrı).

PHN için iyi bilinen risk faktörleri: ileri yaş, HZ enfeksiyonu süresince şiddetli akut ağrı, çok şiddetli ve yaygın döküntü ve dermatomal ağrının döküntülerin ortaya çıkışından önce görülmesidir. Bütün bu risk faktörlerine sahip olan hastalarda döküntüden altı ay sonra devam eden ağrı riski %50 ila %70 arasında bildirilmektedir.

Akut HZ enfeksiyonunu takiben, PHN sıklığı 40 yaş altında % 10 oranında, 60 yaş üzerinde % 20 – 50 oranında görülür. Bazı genç hastalarda lezyonlar iyileştikten sonra 1-2 hafta süreyle PHN görülebilir. Hipoestezi ve hiperestezi ise daha uzun süreyle gözlenebilir. Ağrı akut HZ' dekinе benzer şekilde şiddetli paroksizmal batıcı, yanıcı ve sızlayıcı şekildedir. Hastaların birçoğunda sürekli ağrıya allodini de eşlik etmektedir. PHN hastalarında şiddetli ağrıya uyku bozukluğu, iştahsızlık, kabızlık, libido azalması gibi vejetatif bulgular ve depresyon da eşlik edebilir (1).

Kanser hastaları ve immün sistemi baskılanmış hastalar HZ açısından daha yüksek riske sahiptir. HZ özellikle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada, kronik lenfositik lösemide, kanser veya transplantasyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi uygulamasında ve lupus eritematozusta sık ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda

T lenfosit-makrofaj kökenli immün sistem yetmezliği virüsün sinir dışına yayılmasından sorumlu tutulmaktadır.

FİZYOPATOLOJİ

Postherpetik nevralsi, dorsal kök ganglionlarındaki (DRG) nöronların nekroz ve skarlaşması nedeniyle oluşan motor ve sensoryal dejenerasyon sonucunda ortaya çıkar. Ek olarak, enflamatuar süreç spinal kordun hem ön hem de arka boynuz hücrelerini tutabilir. Aksonal hasar ve myelin azalması ile karakterize olan mononörit DRG'den periferik doğru yayılır, bu sinire bağlı deride sonlanan serbest sinir sayısı azalır. PHN olan hastaların DRG'lerindeki patolojik değişimlerin arasında "hayalet hücreler" de vardır. Büyük myelinli liflerin yıkımı da rapor edilmiştir. PHN'li hastaların otopsi sonuçlarında karakteristik dorsal boynuz atrofi-si görülmüştür (1).

PHN ve HZ'de patolojik değişimler tanımlanmış olsa da, ağrı oluşumunun tam mekanizması açık değildir. Akut form olan HZ'de ağrı direkt viral saldırıya bağlı primer nosiseptörlerin aktivasyonu, deri, periferik sinirler, sinir kökleri, arka kök ganglionları ve hatta spinal korddaki enflamatuar değişikliklere bağlı olabilir. Ancak PHN'nin patofizyolojisinde hem periferik hem de santral mekanizmalar rol oynamaktadır. PHN'de geniş çaplı nöronlarda selektif bir azalma, segmental ağrı modülasyon sisteminde bir yetmezliğe neden olabilir. Ağrının kapı-kontrol teorisine göre kalın sinir liflerindeki azalmış aktivite, spinal kordun dorsal boynuzuna ulaşan ağrı impulslarında artışa yol açabilmektedir. Bu açıdan PHN bir tip deafferentasyon ağrısı olarak değerlendirilebilir. Periferik sinir lezyonlarını takip eden dizestezi ağrı nosiseptif ağrı liflerinin hasar ya da rejenerasyonuna bağlı olabilir. PHN'deki bu santral mekanizmalar, nörektomi ya da spinotalamik traktotomi gibi deafferentasyon yöntemleriyle ağrı tedavisinde ortaya çıkan başarısızlıkları açıklamaktadır (1).

Araştırmacılar PHN'deki patolojik değişimleri semptomlarla ilişkisi üzerine çalışmışlardır. Morris ve ark. polimodal nosiseptör içeren primer afferent fiberlerin rolünü ve PHN hastalarındaki semptom ve bulgularla ilişkisini araştırmışlardır (2). Torasik dermatomları etkileyen PHN hastası olan ve dokunma veya pinprick'e hassasiyet gösteren toplam 44 hasta, 14'ü normal 9'u geçirilmiş HZ hikayesi olup ağrısı olmayan toplam 23 kontrol hastası ile karşılaştırmışlardır. Daha sonra hastalar üç gruba ayrılmıştır: sü-

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

rekli ve yanma tarzı sıkıntısı olanlar, yanma tarzı sıkıntı, allodini ve pinprick'e hiperaljezik cevabı olanlar ve yanma tarzı sıkıntı, allodini ve pinprick'e hipoaljezik yanıtı olanlar. Primer afferent lif fonksiyonlarının indirekt ölçümü de Doppler flowmetre kullanılarak topikal kapsaisin'e nörojenik akson refleksinin ölçümü ile yapılmıştır. Allodini olan deneklerde nörojenik cevaplar, allodini olmayan PHN hastaları ve kontrol gruplarına göre belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir. Yazarlar bu çalışmadan hareketle PHN hastalarındaki allodininin, primer afferent liflerinin fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

PHN hastalarında adrenerjik reseptör aktivasyonunun ağrı ve duyu kusurları üzerine etkileri Choi ve Rowbotham tarafından incelenmiştir (3). Çalışmalarında hem salin hem de adrenerjik agonistin normal deriye injeksiyonun, PHN ağrı yoğunluğunu etkilemeden ve allodini oluşturmadan hafif ve geçici bir ağrıya neden olduğunu bildirmişlerdir. Ancak PHN olan dokulara adrenerjik agonist injeksiyonu muhtemelen direkt C-nosiseptör aktivasyonuna bağlı olarak Ağrı artışına neden olmuştur. Artmış allodininin santral kaynaklı olduğu ve C-nosiseptör girişinde artmaya bağlı olarak geliştiği düşünülmekteydi. Diğer araştırmacılar PHN' de nosiseptör C lif girişinin rolünü göz ardı etmişlerdir. Baron ve Sauer allodini sinyalizasyonunda sensitize nosiseptif C-fiberlerinin rol oynamadığını, santral ağrı iletim yolları arası sinapsları güçlendiren ve A-mekanoreseptörleri olumsuz etkileyen HZ enfeksiyonu sonrasında SSS'de değişiklikler oluşabildiğini bildirmişlerdir (4). Bu yüzden PHN'nin geç dönemlerinde afferent C-fiber dejenerasyonuna bağlı olarak sinaptik reorganizasyon daha sık beklenmektedir.

TEDAVİ

Herpez Zosterin semptomlar başladıktan sonraki ilk 72 saat içinde erken antiviral tedaviye başlanması PHN semptomlarını etkin olarak azaltabilir. Asiklovir ya da brivudin ile tedavi edilen hastalarda postherpetik nevralkji oranını karşılaştıran geniş prospektif bir çalışmada araştırmacılar brivudin ile tedavi edilen grupta postherpetik nevralkji insidansının düşük, ancak ortalama PHN ağrı süresinin her iki grupta da benzer olduğunu bildirmişlerdir (5).

PHN'de etkinliği kanıtlanmış ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), gabapentin, pregabalin ve opioidlerdir. Etkinliği göreceli olarak düşük olan tedaviler kapsaisin, tramadol, topikal lidokain ve valproattır. Birinci sıra tedavi olarak TSA'lar ya da gabapentin / pregabalin önerilmektedir. Topikal lidokain yaşlılarda, özellikle de allodini gelişen ve küçük bir alanda ağrı hisseden hastalarda tercih edilmelidir. Etkinliği gösterilmiş olsa da güçlü opioidler ikinci seçenek olarak önerilmelidirler. Zayıf etkinliği olan ya da etkisiz olan ilaçlar ise meksiletin, lorazepam ve NMDA antagonistleridir (6).

Zosterin erken döneminde uygulanmaya başlayan nöropatik tedavi ile de PHN insidansı azaltılabilmektedir. Zoster

döküntüleri başladıktan sonra ilk 48 saatte başlanan düşük doz amitriptilin (25 mg/gün) yaşlı hastalarda PHN oranını belirgin olarak azaltmaktadır.

Yakın zamanlarda tedavinin odağı antikonvülsan ve psikotropik ilaçlarla tedavi haline gelmiştir. PHN'nin trisiklik antidepresanlar antikonvülsan ilaçlar, topikal ajanlar, opioid analjezikler ve tramadol gibi ilaçları içeren farmakolojik terapisi ile azalmış ağrı ve düzelmiş yaşam kalitesi sağlayarak faydalı olduğu gösterilmiştir (1).

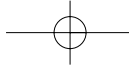
Psikotropik ajanlar arasında en etkin olarak rapor edilenlerden biri trisiklik antidepresanlardır. Küçük ancak tatmin edici bir çalışmada Amitriptilin 14 hastanın 11'inde etkin olarak saptanmıştır (7). Desipramine de PHN ağrısında etkin olarak rapor edilmektedir (4). Taub flufenazin ve amitriptilin kombinasyonu ile tedavide ilerleme kaydetmiştir (8). Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 24 PHN hastasını 3 ay boyunca amitriptilin ile tedavi ederek incelemiştir. Günlük ortalama 75 mg doz ile lezyonda değişiklik olmaksızın ağrıda azalma tespit etmiştir.

Ağrının tedavisinde antikonvülsan ilaçlar da faydalı bulunmuştur. PHN tedavisinde antikonvülsanlarla kombine olarak flufenazin gibi nöroleptik ilaçlar da kullanılmıştır ama rölatif etkilerini ölçmek zordur. Aynı sorun amitriptilinle kombine halde verildiğinde faydalı olduğu yönünde çalışmalar olan valproik asit için de geçerlidir, bu nedenle etkinliği halen saptanamamıştır.

Gabapentin ve pregabalin gibi antikonvülsanlar oldukça etkin analjeziklerdir. Ayrıntılı araştırmalara rağmen gabapentinin analjezi mekanizması halen kesin olarak açıklanamamıştır. Non-Sodyum kanal blokeri ilaçların amaçlanan etkisi direkt etkiler ya da eksitator amino asit salınımının engellenmesi, nöral kalsiyum kanallarının blokajı ve belki de gabapentin için en az ihtimalle olan GABAerjik iletiminin engellenmesi ile SSS' de inhibisyon sağlanması gibi indirekt etkilerdir (1).

Etkin non-sodyum kanal blokeri antikonvülsanlar için belki de en iyi örnek, lipofilik bir GABA analogu olan gabapentindir. Yakın zamanlarda %12'lik plasebo etkisine karşı Gabapentin ile PHN'de % 43 hastada faydalar rapor edilen çalışmalar yayınlanmıştır (9, 10). Antidepresanlara göre çok daha az yan etkiye sahip olmaları nedeniyle, ilk adım tedavide kullanılmaları önerilmektedir. Hedef gabapentin dozajının 3600 mg/gün olduğu bir çalışmada hastaların çoğu bu dozu titrasyon ile tolere etmişlerdir. PHN'nin kısa dönem tedavisi için gabapentin etkin ve kolay tolere edilebilir olarak saptanmıştır (10,11,). Ancak 2 aydan uzun süre kullanımının etkinliğinin saptanması ve diğer ajanlarla kombinasyonunda ideal dozunun belirlenmesi için ek kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın dönemde PHN ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisi için pregabalin ile çalışmalar yapılmıştır. Ağrı kontrolün-



096 | POSTHERPETİK NEVRALJİ

de etkin ve güvenli olduğu rapor edilmiştir (12). Plaseboya göre iyileşmede belirgin bir artış da saptanmıştır. Pregabalin tedavisine başlanmasından sonra ortalama 3 gün içerisinde ağrıda belirgin azalma görülmüştür. Bu tip ilaçlarda eski antikonvülsanlara göre daha az yan etki ve daha iyi bir toksisite / etkinlik oranı söz konusudur. Sodyum kanal blokajı haricinde etki mekanizmalarına sahip ilaçların bu başarısı, analjezik / antikonvülsan ilaçların gelecekteki potansiyelini işaret etmektedir.

Kapsaisin, EMLA krem, Lidokain patch ve aspirin dietil eter karışımı gibi topikal yöntemler de PHN tedavisinde denenmiştir. Acı biber özütünden elde edilen bir nöropeptid olan Kapsaisin'in periferik sensorial sinirlerde Substance P ve diğer peptidler birikimini engellediği gösterilmiştir (13, 14). Watson ve ark. 33 PHN hastasında Kapsaisin tedavisini araştırmışlardır (15). 4 haftalık tedavi sürecini tamamlayan 24 hastanın % 55'inde iyi ile mükemmel arası sonuçlar elde edilmiştir. Yan etki olarak özellikle tedavinin ilk haftasında oluşan yanma ve batmalar hastanın tedaviye uyumunu etkilemektedir.

EMLA krem içerisinde, her iki ajanın da alımını arttıran bir karışım olarak, lidokain ve prilokain vardır. Uygulama sonrası 1-2 saat içerisinde EMLA deri içine nüfuz eder. PHN olan pek çok hastada EMLA'nın faydalı olduğu rapor edilmiştir (16, 17). Rowbotham ve ark. aynı zamanda PHN için topikal tedavi konusunda da çalışmalar yapmışlardır. %5 lidokain jel içeren patchlerin ağrı olan bölgeye ve kontralateral ayna görüntüsü olan sağlam bölgeye uygulanması ile ağrı bölgesinde ağrı azalması saptanırken kontralateral bölgede plasebodan istatistiksel farklılık gösteren bir değişim saptanmamıştır. Ağrı bölgesini tamamen kapatacak şekilde %5 lidokain içeren patch kullanılarak yapılan ikinci bir çalışmada, en geniş 42 cm₂ olan aktif lidokainli jel içeren patch yapılandırılan bölgede belirgin şekilde ağrı azalması saptanmıştır. Kan lidokain düzeyi, minimal sistemik emilimin göstergesi olarak en yüksek 0.1 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Allodinin cilt uygulamalarında da aktif lidokain jel içeren patchler ile ağrı yoğunluğunda belirgin azalma olmuştur. Yakın dönemlerde yapılan birçok merkezli çalışmanın sonuçları lidokain içeren bir patch üzerine uygulanan %0.25 Kapsaisin ile oral antikonvülsan veya antidepressanla ağrıları tam olarak geçmeyen hastalarda etkin, güvenli ve kolay tolere edilebilen bir etki sağlamaktadır (1).

HZ ve PHN tedavisi için yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada topikal aspirin dietil eter karışımı ile indometazin ve diklofenak tablet / eter karışımları karşılaştırılmıştır. 15'i HZ, 22'si PHN olmak üzere 37 hastada çalışma yapılmıştır. Karşılaştırmalı tedavi sonuçlarına göre indometazin ya da diklofenak değil ama aspirin her iki grupta da faydalı olarak bulunmuştur. HZ hastalarının % 87'sinde, PHN hastalarının ise % 82'sinde aspirin dietil eter karışımı iyi - mükemmel sonuç vermiştir (1). Benzer sonuçlar aspirinin kloroformda çözülmüş haliyle de elde edilmiştir. Aspirinin analjezik özelliklerinin mekanizması-

nın antienflamatuar etki mekanizmalarından farklı olduğu düşünülmektedir.

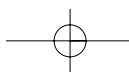
Yıllar boyu non malignant ağrılar için opioid kullanımı konusunda bir ikilem yaşanmaktadır. Sinir hasarına bağlı kronik ağrılarda bu ilaçların yardımcı ve ayarlanabilir olduğu görüşü destek kazanmaktadır (18, 19, 20). Bir çalışmada opioidlerin nöropatik ağrılarda yararsız olduğu iddia edilmiştir ancak bu çalışmaya PHN ağrıları dahil edilmiştir. Var olan bilgiler opioidlerin bazı hastalarda yararlı olduğunu ifade etmektedir. Toplam 90 hastanın %25'inde iyi - mükemmel sonuç elde edilirken, 50 hastada ise %25-50 düzeyinde ağrıda azalma saptanmıştır. Yavaş salınımlı oksikodon ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise 50 hastanın %58'inde orta düzeyde ağrı azalması saptanırken bu oran plasebo grubunda sadece %18 olarak bildirilmiştir (19).

PHN'nin klinik tedavisinde antikonvülsan ilaç olan gabapentinle yeterli ağrı azalması sağlanamadığı durumlarda uygun adım bir opioid olabilen ikinci bir analjeziğin tedaviye eklenmesidir. Gilron ve ark. hem diabetik nöropatide hem de PHN'de ağrının azaltılması için gabapentin ve morfin kombinasyonunu denemişlerdir (21). Bu kombinasyon ile tek başına gabapentin, tek başına morfin ve plaseboya oranla daha yüksek oranda ağrı azalması sağlanmıştır. Kombine tedavi ile moral, günlük aktivite ve yaşam kalitesinde de yükselme tespit edilmiştir.

Çok merkezli randomize kontrollü klinik bir deneyde plasebo ile santral mü reseptör agonisti ve serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörü olan tramadol karşılaştırılmıştır (22). Tramadol alan 63 hastanın 49'unda ağrıda azalma saptanırken bu oran plaseboda 62 hastada 35 olarak değerlendirilmiştir.

HZ'in akut tedavisinde lokal veya rejyonal anestezi kullanılabilir. Ancak tersine, PHN'de yapılan somatik sinir blokları geçici olarak ağrıda azalma yapsa da PHN tedavisinde somatik veya sempatik sinir blokajının kalıcı yararı hakkında çok az veri vardır. PHN tedavisi için geniş gruplarda sempatik blok denenmiştir ancak hastaların % 50'sinden azında ağrıda bir değişiklik saptanmıştır (23, 24). Epidural veya intradural steroid enjeksiyonları, ister lokal anestetikle beraber isterse de tek başına olsun, hastaların azınlığında geçici bir ağrı azalması sağlamıştır. Bu maddelerin lokal intradermal veya subkutanöz enjeksiyonları ile de tedavi verilenlerin % 70'inde geçici bir rahatlama sağlanabilmiştir (25, 26).

PHN hastalarında N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptör blokleri olan ketaminin sürekli subkutan infüzyonu incelenmiştir (27). Toplam 7 gün ve gece boyunca artan dozlarda ketamin bir infüzyon pompası ile hastalara verilmiştir. Günlük vizüel analog skalaları ile değerlendirilen ağrı 0.05 mg/kg/saat dozlarında azalmış ancak en belirgin olarak 0.15 mg/kg/saat dozunda baskılanmıştır. Ağrının şiddeti kadar spontan atak şiddet ve sayısında da azalma tes-



pit edilmiştir. Allodinide maksimum azalma (% 59 - % 100) 1 haftalık süreyle 0.15 mg/kg/saat dozunda infüzyonla sağlanmıştır. Sık yan etkiler kaşıntı, sersemlik ve baş dönmesidir.

PHN tedavisinde değişik pek çok stimülasyon yöntemi denmiştir. Bunlar arasında ters irritasyon, TENS, akupunktur, spinal kord stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu vardır. Taverner tarafından yayınlanan bir rapora göre PHN'li 16 hastanın 12'sinde etil kloridle etkilenen deriye spray yapılması yoluyla gerçekleştirilen ters irritasyon, ağrı azaltılmasında etkili olmuştur (28). Niv ve ark. TENS'e pinprick testine cevabı olanlarda % 60, duyarsızlık olanlarda ise % 30 oranında cevap saptamıştır (29). %30 oranında yanıt alındığını bildiren eski çalışmalarda derinin sağlamlığı göz önüne alınmamıştır. TENS'in analjezik etkisi uygulamadan saatler sonra görülmüştür.

PHN tedavisinde cerrahi yöntemler de uygulanmıştır. Çoğu rapor hastaların minimal fayda gördüğü küçük serilerdir (1, 30). Pek çok seviyede cerrahi lezyon oluşturma uygulanmıştır. Periferik lezyonlar arasında ciltaltı tünel açılması (başarı oranı %30) ve cerrahi cilt tıraşlamadır (başarı oranı %25). Browder ve Deweer tarafından yayınlanan bir makalede PHN için kordotomi, rizotomi ve sempatektominin sonuçları değerlendirilmiştir, ancak ikili tüm etkilenen alanın eksizyonunu en iyi yöntem olarak ifade etmişlerdir (31).

PHN tarafından etkilenmiş periferik sinirin antiasiklin grubu bir antineoplastik ajan olan adriamisinle kimyasal olarak hasarlanması rapor edilmiştir (32). Deney hayvanlarında trigeminal ve siyatik sinirin subepinerviumuna injeksiyonu sonrası adriamisin aksoplazmik transport sayesinde hızla sensöril ve motor nöronlara ulaştığı ve nöronların dejenerasyonu sırasında herhangi bir sistemik yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir. 7'si PHN olmak üzere geriletilen sinir hastalığı olan 22 hastada intranöral adriamisin injeksiyonu klinik olarak takip edilmiştir. Lokal anestezi altında hastalıklı bölgeyi inerve eden sinir görülmüş ve epinervium altına direkt adriamisin injeksiyonu yapılmıştır. Ortalama 21.5 aylık bir takipten sonra görülmüştür ki nöraljisi olan 12 hastada % 67.7 oranında orta - iyi düzeyde cevap alınmıştır. 4 vakada (%33) semptomlarda bir değişiklik olmamıştır. Tedavi sonrası kaybolan semptomlar tekrar ortaya çıkmamıştır. Bu işlem sırasında majör komplikasyonların oluşmadığı bildirilmekle beraber, yöntem hakkında ileri araştırmalar gereklidir.

Sonuç olarak PHN tedavisinde antidepressanlar başlangıç tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır, ancak karbamazepin, gabapentin ve pregabalın gibi antikonvülsanlar da ağrıya eşit düzeyde azalma sağlamaktadır. Tercih edilecek ajan, ağrı tedavisinin aciliyeti ve hasanın yan etkileri tolere edebilme düzeyi ile ilişkilidir. Örneğin iskemik kalp hastalığı ya da ortostatik hipotansiyonu olan bir hastada, kardiyak yan etkileri olmayan gabapentin tercih sebebidir. Uykusuzluk ya da depresyonu olan bir hastada ise trisiklik an-

tidepressanlar ek fayda sağlayabilir. Topikal lidokain yaşlılarda, özellikle de allodini gelişen ve küçük bir alanda ağrı hisseden hastalarda tercih edilmektedir. Etkinliği gösterilmiş olsa da güçlü opioidler ikinci seçenek olarak önerilmektedir. Zayıf etkinliği olan ya da etkisiz olan ilaçlar ise meksiletin, lorazepam ve NMDA antagonistleridir.

KAYNAKLAR

1. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge. *Pain Pract.* 2005; 5: 327-40.
2. Morris GC, Gibson SJ, Helme RD. Capsaicin-induced flare and vasodilatation in patients with post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1995; 63: 93-101.
3. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain.* 1997; 69: 55-63.
4. Baron R, Saguer M. Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signaling and maintenance of tactile allodynia? *Brain.* 1993; 116: 1477-1496.
5. Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res.* 2003 ; 59: 57-60.
6. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 1153-69.
7. Baron R, Saguer M. Mechanical allodynia in postherpetic neuralgia: evidence for central mechanisms depending on nociceptive C-fiber degeneration. *Neurology.* 1995; 45: S63-S65.
8. Taub A. Relief of postherpetic neuralgia with psychotropic drugs. *J Neurosurg.* 1973; 39: 235-239.
9. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med.* 2004; 18: 5-11.
10. Rowbotham MC, Hardeb N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 280: 1837-1842.
11. Wetzel CH, Connelly JF. Use of gabapentin in pain management. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 1082-1083.
12. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003; 60: 1274-1283.
13. Jessell TM, Iverson LL, Cuello AC. Capsaicin induced depletion of substance P from primary sensory neurons. *Brain Res.* 1978; 152: 132-188.
14. Otsuka M, Konishi S. Release of substance P-like im-

- munoreactivity from isolated spinal cord of newborn rat. *Nature*. 1976; 264: 83–84.
15. Watson N, Evans RJ, Watt VR, et al. Post herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain*. 1988;33:333–340.
 16. Litman SJ, Vitkun SA, Poppers RJ. Use of EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. *J Clin Anesth*. 1996; 8: 54–57.
 17. Stow PJ, Glynn CJ, Minor B. EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. Efficacy and pharmacokinetic profile. *Pain*. 1989; 39: 301–305.
 18. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*. 1990; 43: 273–286.
 19. Watson CPN, Babul N. Oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998; 50: 1837–1841.
 20. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1223–1232.
 21. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1324–1334.
 22. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003; 104: 323–331.
 23. Perkins HM, Hanlon PR. Epidural injections of local anesthetics and steroids for the relief of pain secondary to herpes zoster. *Arch Surg*. 1978; 113: 253–254.
 24. Colding A. Treatment of shingles (herpes zoster) with sympathetic blocking. *Sygeplejersken*. 1972; 72: 8–10.
 25. Epstein E. Treatment of zoster and postzoster neuralgia by the intralesional injection of triamcinolone: a computer analysis of 199 cases. *Int J Dermat*. 1976; 15: 762–769.
 26. Tio R, Moya F, Vorasaran S. Treatments of post herpetic neuralgia. *Anesth Sinica*. 1978; 16: 151–153.
 27. Eide K, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1995; 61: 221–228.
 28. Taverner D. Alleviation of post herpetic neuralgia. *Lancet*. 1960;2:671–673.
 29. Niv D, Ben-Ari S, Rappoport A, et al. Post herpetic neuralgia—clinical experience with a conservative treatment. *Clin J Pain*. 1989; 5: 295–300.
 30. Long DM. Pain of peripheral nerve injury. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. Philadelphia, PA: Saunders; 1982: 3641–3643.
 31. Browder J, Deveer JA. Herpes zoster a surgical procedure for the treatment of postherpetic neuralgia. *Ann Surg*. 1949; 130: 622–636.
 32. Saiki M, Kondo A, Kinuta Y, et al. Treatment of intractable postherpetic neuralgia and blepharospasm: intraneural injection of adriamycin. *No Shinkei Geka*. 1995; 23: 125–130.

