

## NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ

Burhanettin ULUDAG\*

### GİRİŞ

Nöropatik ağrı, periferik ve santral sinir sisteminde bir lezyon ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkar (1,2). Nöropatik ağrı nörofizyolojik olarak daha çok derin veya yüzeysel duyu yolları üzerindeki disfonksiyon veya hasar sonucu görülmektedir. Nöronal sistemde travma, iskemi, bası, enfeksiyon, tümör kimyasal ve toksik nedenler yapısal hasara yol açarak nöropatik ağrıya neden olabilirler (3).

Bu yazıda nöropatik ağrıya neden olabilen etmenler gözden geçirilecektir.

### NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ

Nöropatik ağrı nöroanatomik olarak oluşum bölgesine göre santral ve periferik nöropatik ağrı olarak iki ana gruba ayrılabilir (4,5).

#### Santral nöropatik ağrı nedenleri:

Santral nöropatik ağrı medulla spinalis ve beyne ait doku hasarı veya nöronal disfonksiyon sonucu ortaya çıkar. Yapısal veya fonksiyonel bozukluk medulla spinalis arka kordon, spinotalamik traktus, talamus veya somatosensoriyel alanlar gibi santral duyu yolları üzerindedir. Santral ağrının nasıl oluştuğuna dair bazı varsayımlar şunlardır:

**a) İrritabl odak:** Doku hasarı olan bölgede bir grup nöronun aşırı aktivite göstererek ağrı duyumu yaratması hipotezidir ve ilk kez 1906 da Dejerine ve Roussy tarafından talamik ağrı için ileri sürülmüştür.

**b) Medial lemniskal yollardaki lezyon sonucu disinhibisyon:** Dorsal kolon mediyal lemniskal yollardaki hasar sonucu bu sistemin talamokortikal ağrı projeksiyonları üzerindeki inhibitör etkisinin kalkması sonucu ağrının ortaya çıktığını ileri süren bir hipotezdir. Buna göre epikritik duyu (dokunma, basınç, vibrasyon, eklemlere ait pozisyon duyumu), protopatik duyu (ağrı ve ısı) üzerine inhibitör etkiye sahiptir.

**c) Spinotalamik yollarda lezyon:** Aslında santral tipteki nöropatik ağrılarının çoğunluğu spinotalamik yollardaki hasar sonucu görülür. Böyle hastalarda dokunma, vibrasyon ve pozisyon duyumu normal bulunurken, ağrı ve ısı duyumunda azalma saptanır. Klinik olarak bu durum alt beyin sapı lezyonlarında (Lateral medüller sendrom [Wallenberg sendromu]), spinotalamik traktusun kesildiği

ancak lemniskal sistemin korunduğu kordotomilerde görülebilmektedir. Özellikle talamus ventroposterior bölgede sonlanan neospinotalamik projeksiyonlardaki lezyonların seçici olarak santral nöropatik ağrıya neden olduğu söylenir.

#### d) Retiküler talamik nukleus inhibisyonunun kaybı:

Retiküler talamik nukleusun (RTN) spinotalamik projeksiyonlar alan mediyal ve intralaminar talamik nukleuslarının ağrı projeksiyonlarını baskıladığı, RTN'un fonksiyon bozukluğu ile santral ağrının oluştuğu hipotezidir (6).

Santral ağrı yukarıdaki mekanizmalar ile spinal kord, beyin sapı, talamus ve kortekste parietal bölge lezyonları ile ortaya çıkabilmektedir. Santral nöropatik ağrı beyin veya spinal kordda infarkt, kanama, vasküler malformasyon, travma, tümör, demiyelinizan hastalıklar (ADEM, Multiple Skleroz), enfeksiyon (HIV, sifiliz, brusella), santral sinir sistemi apseleri, siringomyeli, myelitis, radyasyon myelopatisi, nöroanemik sendrom (B12 veya folat eksikliği), Parkinson hastalığı gibi hastalıklar santral ağrı nedeni olabilmektedir (6). Santral nöropatik ağrının en sık karşılaşılan formları inme sonrası ağrılar, spinal kord travmaları, kordotomiler ve MS' a bağlı ağrılı fenomenlerdir (6-9).

### PERİFERİK NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ

Periferik sinir sisteminde bir hasar veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrılı durumdur (2,10).

Periferik sinir sistemi dendiğinde medulla spinalis dışında kalan nöronal yapılar ifade edilir. Periferik sinirler medulla spinalis içinde ön ve arka kökler, spinal kanal dışında spinal sinir pleksus ve periferik sinir olarak devam eder. Bir periferik sinir demeti içinde motor duysal ve otonomik sinir lifleri birlikte bulunur. Periferik sinir sistemindeki hasar duysal lifleri etkilediğinde ortaya çıkar. Ancak özel kimyasal, toksik, herediter, enfeksiyöz veya immün nöropatilerde seçici olarak duysal lifler etkilenmiş olabilir. Travma gibi seçici olmayan hasarlarda ise tüm lifler birlikte hasar görecektir (10). Bu durumda etkilenen periferik sinir alanında kas güçsüzlüğü, atrofi, duysal bozukluk (hipoestezi, hipoaljezi gibi), ciltte kızarıklık ve solukluk, gibi belirtiler görülecektir (3).

Duysal sinir aksonlarının çevresi miyelin adı verilen kılıfla çevrilidir. Bu kılıf ranvier boşumları ile kesintilere uğrar.

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Ranvier boğumlarında yoğun Na iyon kanalları bulunur. Miyelin kılıfı sinir aksonunu koruduğu, elektriksel izolasyon sağladığı gibi ayrıca Ranvier boğumları aracılığı ile "sıçrayıcı iletim" denilen hızlı elektriksel iletiye de olanak sağlar. Duysal sinir lifleri içerdikleri miyelin kılıfı kalınlığına göre sınıflandırılırlar. A lifleri en kalın miyelin lifine sahiptir, dolayısıyla en hızlı ileten lifler bunlardır. Geniş çaplı A lifleri dokunma, vibrasyon ve eklem ve kasların pozisyon duyularını taşır. A lifleri spinal kanala girdikten sonra arka kökler yolu ile önce medulla spinalis arka boy-nuzuna ardından arka kordon yoluyla talamusa oradan da parietal loba ulaşır. Ağrı ve ısı duyularını ise az miyelinli A ve miyelinsiz C lifleri santral sinir sistemine taşır (11). Sempatik ve parasempatik afferent ve efferent lifler de miyelinsizdir. Ağrının oluşumunda sempatik sisteminde katkısı vardır. Ağrılı bölgede renk değişikliği, ödem, kızarıklık, ısı artışı bu etkiyle oluşur (2).

Periferik sinir sistemi kökenli nöropatik ağrıda temel mekanizma daima duysal aksonlarda zararlanmadır. Hasar olan bölgede tamir süreçleri içinde aşırı sodyum iyon kanal yapımı gerçekleşir (Na kanal upregülasyonu). Aşırı sodyum kanal üretimi ile akson içine yoğun bir sodyum girişi gerçekleşir. Böylelikle ağrı uyarısını sağlayan hücre membran potansiyeli oluşumu kolaylaşmış olur. Ayrıca hiç bir uyarıcı olmadan akson membranı kendiliğinden ateşlenerek ağrılı sinyallerin oluşumuna neden olur, bu sinyallere "ektopik deşarj" denmektedir (12). Periferik nöropatik ağrıların gelişiminin altında yatan önemli faktörlerden biri budur. Ektopik deşarjlar yoluyla oluşan ağrı elektrik çarpar gibi hem şiddetli hem de kısa süreli ağrılardır (3,10).

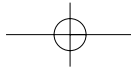
Seçici olarak soğuk veya sıcak taşıyan C lifleri hasar gördüğünde bir çeşit deafferantasyon mekanizması ile soğuk veya sıcak hiperaljezileri oluşmaktadır (13).

Periferik sinirlerde lezyona neden olarak ağrılı polinöropati veya mononöropati oluşturan nedenler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Ağrılı periferik nöropatiler

<b>Travmatik mononöropatiler</b>
Tuzak nöropatiler
Kesi (kısmi ya da tam)
Kozalji
Ağrılı skarlar
Post-torakotomi
Güçük ağrısı
<b>Diğer mononöropatiler ve multipl mononöropatiler</b>
Diyabetik mononöropati
Diyabetik amiyotrofi
Postherpetik nevralsi
Trigeminal nevralsi
Glossofaringeal nevralsi
Nöraljik amiyotrofi
Malign sinir/pleksus invazyonu
Radyasyon pleksopatisi
Bağ doku hastalığı
<b>Polinöropatiler</b>
Metabolik/beslenmeyle ilgili
Diyabetik
Alkolik
Pellegra
Amiloid
Berberi
Strachan'ın nöropatisi (Jamaika nöropatisi)
Küba nöropatisi
Tanzanya nöropatisi
Yanan ayak sendromu
<b>İlaçlar</b>
İzoniyaizid
Sisplatin
Vinkristin
Nitrofurantoin
Disülfiram
<b>Toksik</b>
Talyum
Arsenik
Kliokinol
<b>Herediter</b>
Fabry hastalığı
Dominant kalıtmı duysal nöropati
<b>Malign</b>
Miyelom
Karsinomatöz
<b>Diğer</b>
Akut idiyopatik polinöropati (Guillain-Barré)
İdiyopatik

Bu nedenler arasında ağrılı periferik nöropatiye neden olan faktörle, diyabetik polinöropati, tuzak nöropatileri ve radikülopatilerdir. Ayrıca toksik ve iyatrojenik nöropatiler (antikanser ilaçlar) sıklıkla karşılaşılabilen durumlardır. Kanser seyri sırasında periferik sinirlere uygulanmak durumunda kalan radyoterapilerde bu tür ağrılı nöropatilere neden olabilmektedir (10).



## KAYNAKLAR

1. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994
2. Dworkin RH. An Overview of Neuropathic Pain: Syndromes, Symptoms Signs, and Several Mechanisms. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18(6): 343-349
3. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, and management. *The Lancet* 1999; 353: 1959-1964
4. Koltzenburg M. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 515-521
5. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(5):623-8
6. Boivie J. Central pain. In *Textbook of Pain* eds Wall PD and Melzack R. 4th ed Churchill Livingstone 2000
7. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006; 67(10):1792-800
8. Kenner M, Menon U, Elliott DG. Multiple sclerosis as a painful disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79: 303-21
9. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992;51:175-194
10. Scadding JW. Peripheral neuropathies. . In *Textbook of Pain* eds Wall PD and Melzack R. 4th ed Churchill Livingstone 2000
11. Uludag B. Ağrı hafızası. *Ağrı* 2005; 17(4): 10-16
12. Zhang JM, Song XJ, Lamotte RH. An in vitro study of ectopic discharge generation and adrenergic sensitivity in the intact, nerve-injured rat dorsal root ganglion. *Pain* 1997;72:51-57
13. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain-a clinical perspective *Nature clinical practice neurology* 2006; 2(2): 95-106

