

# Nöropatik Ağrı ve Tedavisi

Ersin Tan

Türk Nöroloji Dergisi Editöryal Kurulu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ABSTRACT

### Neuropathic Pain and Treatment

Neuropathic pain is a form of chronic pain caused by injury to or disease of peripheral or central nervous system. In contrast to nociceptive pain, which results from the activation of pain receptors, neuropathic pain is the result of injury to the pain-conducting nervous system. Examples of neuropathic pain syndromes include postherpetic neuralgia, painful diabetic neuropathy, the complex regional pain syndrome and the central poststroke pain syndrome. Neuropathic pain is typically severe, slow to resolve, and extremely distressing. Like other forms of chronic pain, it can have a devastating impact on patients' psychological health, social functioning, and other aspects of health related quality of life. Neuropathic pain responds poorly to traditional therapeutic approaches and to standart doses of analgesics such as non-steroidal antiinflammatory drugs and opioids. Tricyclic antidepressants and anticonvulsants are the main therapeutic agents in the treatment of painful neuropathies.

**Keywords:** pain, antiepileptics, neuropathy, tricyclic antidepressants

**Anahtar Kelimeler:** ağrı, antiepileptikler, nöropati, trisiklik antidepresanlar

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Ersin Tan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,  
ANKARA

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 12.06.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2004

## GİRİŞ

Nöropatik ağrı, çok sayıda kişiyi etkilemektedir ve yaşam boyu prevalansının %10 kadar yüksek olduğu hesaplanmaktadır<sup>(1-4)</sup>. Uluslararası ağrı çalışma derneği, nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda oluşan ağrı olarak tanımlamaktadır. Bu geniş kategoride klinik tablolar, primer lezyonun etyolojisi ve altta yatan nörobiyolojik mekanizmaları farklı olan iki büyük gruba ayırmak mümkündür;

1. Periferik nöropatik ağrılı durumlar; örneğin periferik sinirlerin travmatik hasarı gibi lezyonlar
2. Santral nöropatik ağrılı durumlar; spinal kord hasarında olduğu gibi merkezi sinir sistemini etkileyen lezyonlar

Her iki durumda tam ve tam olmayan lezyonlar şeklinde alt bir ayırım yapılması uygun olabilir. Amputasyon ve pleksus lezyonlarında olduğu gibi periferik sinirler periferdeki

hedeflerinden yoğun ve tam olarak ayrıldıklarında veya spinal kord hasarında olduğu gibi asendan duyuşal yollar kesildiğinde oluşun durumlara sıklıkla deaferentasyon sendromu adı verilir. Bu durumlarda ağrı genellikle süreklidir ve uyarılardan bağımsızdır. Aksine periferik ve merkezi sinir sistemi bağlantıları kısmen korunduğunda ya da tümüyle deaferente bir bölgenin sınırlarında oluşun bir ağrı sıklıkla uyarılardan bağımsız veya uyarılarla indüklenen bileşenlere sahiptir (hiperaljeziler). Bazı durumların semptomatik tabloları kesiştiği için kompleks bölgesel ağrı sendromu adı verilen üçüncü bir grup (eskiden refleks sempatik distrofi adı verilirdi), sıklıkla nöropatik ağrı yelpazesi içinde tanımlanmaktadır<sup>(3,5)</sup>. Kompleks bölgesel ağrı sendromu sıklıkla gösterilebilir bir sinir lezyonu olmaksızın belirti veren heterojen bir hastalıktır. Bölgesel olarak oluşun ve tüm ekstremiteyi tutabilen ve (sıklıkla minör) bir travmayı takiben oluşun çeşitli ağrılı durumları tanımlar.

Sonuç olarak, nöropatik ağrı kavramı anatomik yapı, olası etyoloji ve altta yatan olası mekanizmaya göre çeşitli şekillerde tanımlanabilir<sup>(3,5,6)</sup>. Nöropatik ağrı terimi deri, kemik ve diğer dokularda oluşun veya devam eden bir hasara bağılı olarak nosiseptörlerin uyarılmasıyla gelişen nosiseptif ağrıdan farklıdır. Nosiseptif ve nöropatik ağrı belirli ilaç tedavilerine benzer yanıtlar vermeyebilir; örneğin, nosiseptif ağrı sıklıkla basit analjeziklerle, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar veya opiatlarla tedavi edilebilirken, nöropatik ağrının opiatlar dışındaki bu grup ilaçlara dirençli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tedavi edilmek istenen ağrının hangi tipte olduğunu belirlemek önemlidir.

Nöropatik ağrısı olan hastalarda önemli komorbiditeler bulunması sık rastlanan bir durumdur ve bunlar hasta üzerindeki yükü önemli boyutta arttırlar. Duygu durum değışiklikleri, anksiyete ve uyku alışkanlığının değışmesi gibi psikolojik faktörler, ağrı algılanmasında önem taşıyan değışkenler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca periferik ve santral sinir sistemi hastalıkları sıklıkla çeşitli ağrılı sekellerle sonuçlaabilir. Örneğin; tam olmayan spinal kord hasarı

bulunan hastalarda oluşun spastisite, önemli bir sekonder ağrı kaynağı olabilir; diyabetik hastalarda görülen mikro ve makroanjiopati egzersize bağılı iskemik kas ağrısı oluşumuna yol açabilir. Bu faktörlerin toplam ağrı yüküne göreceli katılımının saptanması klinik olarak güç olabilir.

Hastaların çoğu, zonklayıcı, delici veya yanıcı tarzda ağrılardan yakınrlar. Bu ağrılarının dışında hastalar hiperaljeziden (normalde ağrı uyandıran bir stimulusla hissedilmesi gereken şiddetten daha fazla ağrı hissedilmesi) veya allodiniden (ağrısız bir stimulusla ağrının oluşması örneğin pamuk değdirilmesi ile ağrı hissedilmesi) şikayet edebilirler. Sadece küçük lifleri tutan nöropatilerde, tendon refleksleri ve kuvvetin korunması, relatif olarak vibrasyon ve proprioepsiyon duyusunun korunmasıyla birlikte distal ağrı ve ısı duyusunda kayıp, ve otonomik disfonksiyon (ortostatik dizines, erektil disfonksiyon, terlemede bozukluk, vs. gibi) beklenmektedir<sup>(4,6-7)</sup>. Ancak, nöropatik durumlarda sıklıkla hem küçük hem de büyük çaplı sinir lifleri tutulmak-tadır ve herhangi birinin olaya karışması ağrı oluşturmaktadır. Ne yazık ki, nöropatinin etyolojisine spesifik herhangi bir semptom veya bulgu bulunmamaktadır. Ağrı oluşturabilen nöropatiler çok çeşitlidir<sup>(6-8)</sup> (Tablo 1). Benzer durumlara, ve muhtemelen de benzer mekanizmalara bağılı nöropatilerde bazı hastalarda şiddetli ağrı gözlenebilirken, diğer bazılarında ise çok az ağrı olmakta ya da hiç ağrı ortaya çıkmamaktadır. Periferik nöropatik ağrıda periferik

**Tablo 1.** Ağrı yapan nöropatiler

Metabolik bozukluklar	Diabet Hipotiroidizm Üremi Amiloidoz Fabry sendromu
Enfeksiyöz	HIV enfeksiyonu Postherpetik nevralji
Beslenme bozuklukları	Alkolik/B vitamin eksikliği Tiamin eksikliği
Toksinler	İsoniazid (pridoksin eksikliği) Vincristin Nitrofurantoin Arsenik Talyum
Malignansiler	Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma) Paraproteinemi (multiple myeloma, Waldenstom's)
Kalitsal	HSAN Tip I
İnflamatuvar	Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barre)
İdyopatik	Kriptojenik duyuşal polinöropati İdyopatik trigeminal nevralji



bir sinirdeki küçük çaplı duysal liflerin önemli bir kısmının aksonal hasar görmesinin sık rastlanan bir ortak payda olduğu artık bilinmektedir. Sonuçta Charcot-Marie-Tooth hastalığında ya da Friedreich ataksisi gibi ataksik nöropatilerde olduğu gibi büyük çaplı miyelinli liflerin demiyelinizasyonu ya da aksonal nöropatisi genellikle ağrısızdır. Dahası, anhidrozla seyreden konjenital ağrı duyarsızlığında (kalıtsal duysal nöropati tip IV olarak da bilinir) olduğu gibi yaygın nosiseptör kaybı ağrıya neden olmaz ve bu durum edinsel nöropatilerde görülen şiddetli küçük çaplı akson kaybının sıklıkla ağrısız olduğu şeklindeki klinik gözlemlerle uyumludur. Son olarak, motor nöron hastalığında ya da multifokal motor nöropatide olduğu gibi motor liflerde selektif aksonal ya da demiyelinizan lezyon oluşması da genellikle ağrısızdır.

Son zamanlarda, ağrılı idyopatik nöropatili hastalardan yapılan biyopsi örneklerinde, ağrısı az olanlara göre sağlam kalan sempatik sinir liflerinin sayısında bir artış bulunmuştur. Çeşitli etyolojilere bağlı gelişebilen nöropatilerde ağrı ortaya çıkabileceği gibi son yıllarda yeni bir hastalık kavramı olan ve ağrı ile giden, yalnızca küçük lifleri tutan kriptojenik duysal nöropatiden (KDN) bahsetmekte yarar vardır<sup>(2,6,9-10)</sup>. Distal ekstremitelerde ağrı ve/veya uyuşukluk ve karıncalanma olarak tanımlanan bu hastalık ağrılı nöropati vakalarının %10-35'ini oluşturmaktadır. Farklı etyolojilere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Bir hastalığın "idyopatik" olarak tanımlanması, doğal olarak araştırmanın agresifliğine ve tam olup olmamasına bağlıdır. KDN genellikle aksonal tiptedir, 6. dekatta ortaya çıkar, uzun yıllar takibi boyunca genellikle statik veya yavaş progresif olduğu gözlenir. Hastaların çoğu başlangıçta alt ekstremitelerindeki ağrıdan (uyuşukluk ve karıncalanma ile veya değil) yakınır. %50 kadar hasta ise üst ekstremitelerindeki yavaş progresyonu ifade eder. Ağrılı hastalarda genelde refleksler ve vibrasyon ile propriyosepsiyon duyusu korunmuştur; bu da küçük lif tutulumunu desteklemektedir. KDN'li hastaların bir çoğunda sural duysal cevaplar anormal bulunabilir, ancak yaşlı popülasyondaki bu bulgunun önemi tartışmalıdır. Çoğu hastada aksonal tutulumu gösteren bozukluklar da gözlenebilir. Son zamanlarda, küçük lif kaybını objektif olarak gösterebilmek amacıyla deri punch biopsisinde intraepidermal sinir lif dansitesi ölçümü yapılmaktadır<sup>(11-12)</sup>. Ancak bu metod henüz sınırlı sayıda merkezde gerçekleştirilebilmektedir. Ülkemizde ise yalnızca Hacettepe Üniversitesi Nöromusküler hastalıklar araştırma laboratuvarında intraepidermal lif analizi yapılmaktadır.

## Ağrılı nöropatinin patofizyolojisi

Ağrı duyusunun varlığı küçük myelinli (2-6 mikrometre çaplı) ve myelinsiz sinir liflerinin tutulmasının bir işaretidir, ancak selektif küçük lif kaybıyla giden bazı nöropatilerde hiç ağrı olmadığı gibi, selektif büyük çaplı lif tutulumu yapan diğer bazılarında ise şiddetli ağrı görülmesi mümkündür<sup>(7,13-14)</sup>. Ayrıca, altta yatan nöropati tedavi edildikten sonra bile ağrı devam edebilir, hatta kötüleşebilir. Ağrının oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir ve deneysel hayvan çalışmaları ile insanlardaki bazı özel ölçümlerle sınırlı araştırmalarla da henüz tam olarak açıklanamamıştır. Teoriler küçük sinir liflerinin aşırı aktivitesi veya kalın myelinli sinir liflerinin azalmış aktivitesi sonucu inhibisyonun azalmasına (kapı kontrol teorisi), böylece de ağrının algılanmasında artışa neden olduğunu ileri sürmektedir. Farklı olarak parestезinin ana semptom olduğu durumlarda ise büyük çaplı myelinli liflerin aşırı aktivitesi gözlenmektedir. Ancak, post-herpetik nevrалji gibi bazı ağrılı mononöropatilerde olduğu gibi etkilenen sinir dışındaki dermatomlarda da ağrının gözlemlendiği klinik tablolar, hasarlanan sinirin anormal ateşlemesinde çok daha farklı mekanizmaların da bulunabileceğini desteklemektedir. Sinir sisteminin plastisitesi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça, bunun da nöropatik ağrının süregelmesinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

## Periferik değişiklikler

Normal şartlar altında ağrılı uyarılar affarent nosiseptif lifler boyunca spinal korda iletilirler. Bu lifler 2 türdür; hızlı iletken, ince myelinli A delta lifler ve yavaş iletken, myelinsiz C liflerdir. Normalde bu lifler spinal kord arka boynuzunda lamina I ve II'de sonlanırlar<sup>(14)</sup>. Patolojik durumlarda ise A-beta lifleri de (normalde basit dokunma hissi taşıyan lifler) ağrılı stimulus iletiminde ve allodininin ortaya çıkmasında rol oynarlar.

Periferik sinir hasarı sonrası inflamatuvar hücreler intrasellüler içeriklerini salarak nosiseptörlerin uyarılabilme sensitivitesini arttırırlar. Bu inflamatuvar hücre aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu sonrası kimyasal mediatörler (serotonin, bradikinin, substans-P, histamin) olaya karışır. Sonuçta yüksek şiddette ağrılı stimulyonla uyarabilen nosiseptörler sensitize olarak düşük şiddette ağrılı stimulyonları iletmeye başlarlar. Ve sonuçta, termal ve mekanik uyarılar ile hasar bölgesinde hiperaljezi ortaya çıkarır (primer hiperaljezi bölgesi)<sup>(14-15)</sup>. Periferik sinir hasarı sonrası spinal kordda kısa ve uzun süreli değişiklikler görülmeye başlar. Bu değişiklikler hipereksitabiliteyi getirir ve sonuçta arka boynuzda yoğun nosiseptif girişi ortaya



çkar. Ayrıca sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektojik uyarılar yayılmaya başlar<sup>(1,16)</sup>. Bu ektojik deşarjlar hasar sonrası çok uzun süre (aylar, yıllar) sürebilir. Ayrıca hasar bölgesinde nöroma oluşur ve bu da yine ektojik deşarjlara neden olur. Anterograd aksoplazmik transport ile hücre içerikleri nöromada birikir ve böylece bu bölgede reseptör sayısında ve kimyasal mediatör miktarında artış olur. Bu bölgede sodyum iyon kanalları ve alfa-adreno reseptörler mevcuttur. Yukarıda bahsedilen nöromaya bağlı ektojik aktivite artışında sodyum kanal akümülyasyonunun rolü olduğu gösterilmiştir. Sensitize nöronlar; periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılar ağrı oluşturabilmekte ve ağrılı uyarı ile gelişen ağrı da artabilmektedir<sup>(4,17-23)</sup>. Ek olarak, sinir hasarından sonra salgılanan inflamatuvar medyatörlere karşı duyarlılıkta artma ve hasarlı sinir uçlarında duysal reseptörlerde birikme gözlenir. Muhtemelen de, ağrı ve parestezi gibi spontan semptomların çoğunun temelinde ve perküsyon gibi bazı fiziksel manevralarla ortaya çıkarılan semptomların altında bu ektojik ateşlemeler yatmaktadır. Periferik sinir hasarı sonrası sempatik sinir sistemi de etkilenmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada periferik sinir hasarı oluşturulduktan sonra noradrenerjik aksonların dorsal kök ganglionuna doğru tomurcuklandıkları ve duysal nöronların etrafında yerleştikleri gösterilmiştir. Ek olarak dorsal kök ganglionunda alfa-adrenoreseptörler de oluşmakta ve ganglion sempatik efferent terminallerle inerve olmaktadır. Noradrenalinin dorsal kök ganglion hücreleri üzerine salınmasıyla tetiklenen uyarı santral sinir sistemine nosiseptif sinyal şeklinde gönderilebilmekte ve ağrı şeklinde algılanmaktadır<sup>(14,24)</sup>. Bu bulgular kompleks regional ağrı sendromu (refleks sempatik distrofi) oluşumunu açıklayan bir mekanizmadır.

### Santral değişiklikler

Periferik sinir hasarı oluştuktan sonra ortaya çıkan primer hiperaleji bölgesinin hemen etrafında sekonder hiperaleji bölgesi oluşur<sup>(1,14)</sup>. Sekonder hiperaleji oluşumunda santral sensitizasyonun da rolü mevcuttur. Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duysal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorga-nizasyona neden olur<sup>(1,5,23,25)</sup>. Santral sinir sistemi değişikleri reseptif alan genişliğinde artışla birlikte gelen uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşiğinin düşmesine neden olurlar. Böylece normalde ağrısız bir uyarı nosiseptif enformasyon getirerek ağrı şeklinde de algılanabilir. Santral sentisizasyonunda çeşitli nörotransmitterler (substance-P, glutamat, calsonin-gene-related-peptid (CGRP), gama-amino-butirik-asit ve

nörokininler) rol oynamaktadırlar. Bu nörotransmitterler dorsal boynuzdaki primer affarent liflerin sonlanmalarında pre ve postsnaptik yerleşimli reseptörler üzerinden etki ederler. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionik asit (AMPA) ve nörokinin aktivasyonu ile N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aktive olur ve böylece nosiseptif sistemin uyarılabilirliğini arttıracak kimyasal olaylar ortaya çıkar. Normalde bu kaskat primer affarent stimülyasyon ile başlar ve presinaptik olarak substans-P, glutamat ve CGRP'nin salınımına neden olur. Glutamat daha sonra AMPA reseptörlerinden, substans-P de nörokinin reseptörleri üzerinden postsnaptik membranda etki ederler. Substans-P'nin nörokinin resptörlerine bağlanması intrasellüler kalsiyum iyonlarının salınımına neden olur. Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör iyon kanalı magnezyum iyonu ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar, sonuçta hücre eksitabilitesi artar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi için ayrıca santral sensitizasyonun sürdürülmesinde de etkindir. Kalsiyum iyonları ikincil haberci rolü oynayarak proteinkinaz-C, fosfolipaz-C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna neden olur<sup>(1,5,25)</sup>.

Proteinkinaz-C NMDA reseptörünü fosforile ederek magnezyum blokajını ortadan tamamen kaldırır ve reseptör kanalını sürekli açık tutar. Ayrıca nitrik oksit de presnaptik membrana difüze olarak alandaki diğer reseptörleri sensitize eder. Uzun süreli nosiseptif affarent aktivasyonu sonrası oluşan hücre ölümünden de nitrik oksit sorumludur. Artmış fosfolipaz-C seviyeleri de prostoglandinlerin oluşumunu arttırmakta ve bu da sensitizasyonun gelişimine yol açmaktadır. Diffüze olan prostoglandinler komşu nöronların da eksitabilitesini arttırmakta ve reseptif alanı genişleterek santral sensitizasyonun yayılımını ve sekonder hiperalejinin oluşumunu sağlamaktadır.

Santral mekanizmalardan bir diğeri de "wind-up" fenomenidir. Periferik nosiseptörlerin sürekli stimülyasyonu C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls iletimine neden olur. Sonuç olarak ortaya çıkan temporal sumasyonun da etkisiyle arka boynuz nöronları aktive olur ve impulsları yaymaya devam eder. Arka boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitüdü gelen her uyarı ile artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya "wind-up" fenomeni denir. İmpuls gelişi kesildikten sonra bile arka boynuz nöronları impuls yaymaya devam ederek beyne giderek artan yoğunlukta uyarı iletirler<sup>(26)</sup>.

Nöropatik ağrının sürmesinde bir diğeri önemli neden de



duyusal liflerin fonksiyon değişiklikleridir. Normalde A-beta liflerin stimülayonu lamina III ve IV'te dokunma hissi şeklinde algılanır. Fakat post-herpetik nevralji gibi nöropatik ağrı sendromlarında bu liflerin stimülayonu ağrı şeklinde duyulur (allodini). Bunun nedeni lamina III ve IV'te sonlanan liflerin dorsal boynuzdaki lamina II içerisine tomurcuklanmasıdır<sup>(27)</sup>. Böylece A-beta liflerinin uyarılması (dokunma duyusu) lamina II'ye ulaşmakta ve yanlışlıkla ağrı şeklinde algılanmaktadır.

Nöropatik ağrının oluşmasındaki bir diğer santral mekanizma da inhibitör kontrollerin kaybıdır. İnhibitör etkiler GABA ve glisin gibi nörotransmitterlerle fonksiyon görürler. Beyinden inen inhibitör yollar endojen opiyatlar veya serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler vasıtası ile bu etkilerini gösterirler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar<sup>(4)</sup>.

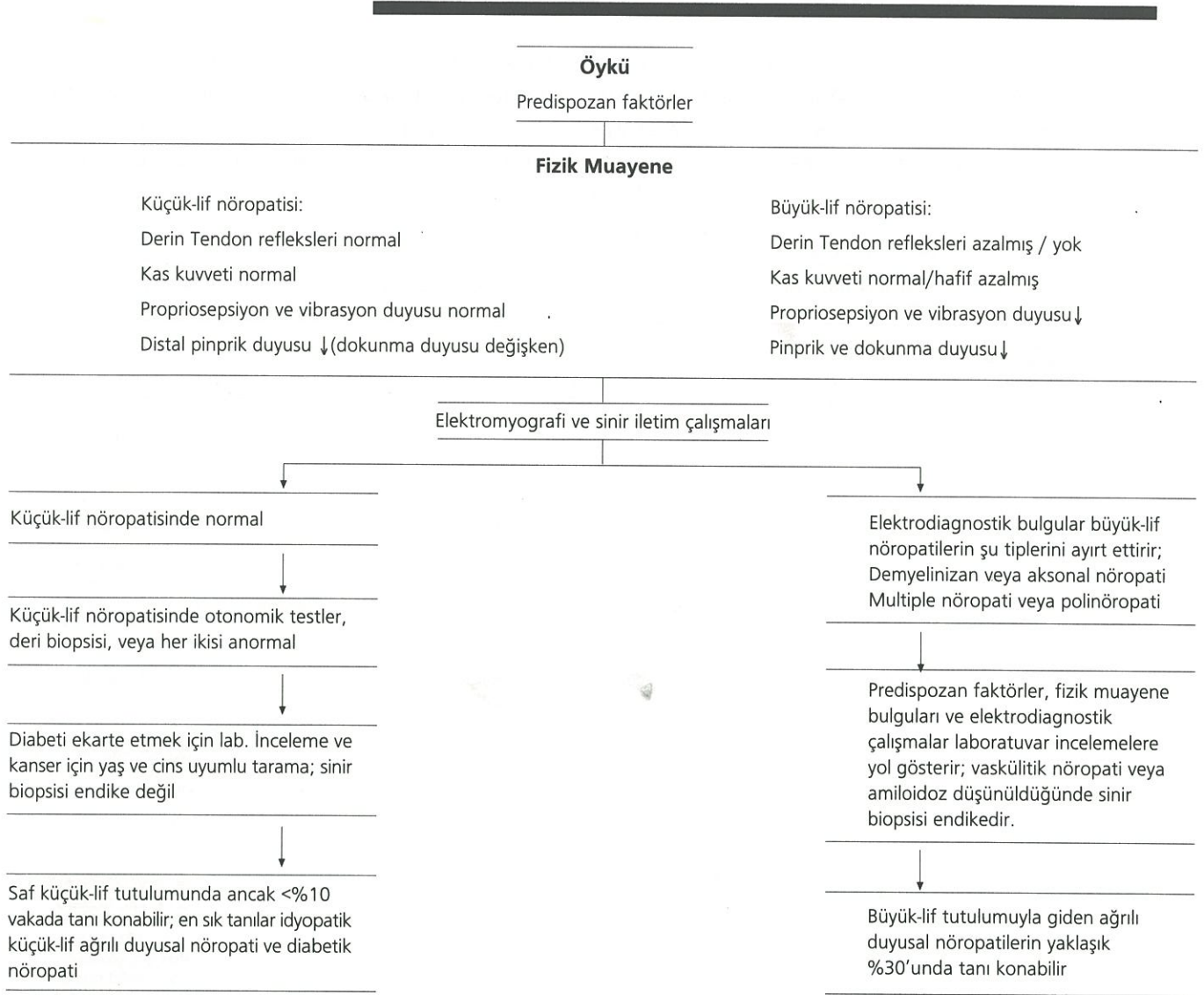
Nöropatik ağrısı olan her hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılması gerekmektedir. Daha sonra da gerekli tanı metodları uygulanabilir. Ağrının subjektif bir duyu olması nedeni ile ağrıyı kantitize etmek, ağrının niteliğini ve niceliğini anlamak için hastanın mutlak yardımına ihtiyaç vardır. Hastaya çeşitli anketler uygulayarak ağrının özelliklerini ve şiddetini anlamamız gerekir<sup>(28-31)</sup>. Bu sorgulama anketlerinin en popüler olanı McGill ağrı anketidir<sup>(30)</sup>. Uygulama süresinin uzun olması nedeni ile pratikte kullanımı kısıtlıdır. Ülkemiz şartlarını göz önüne aldığımızda LANSS (Leeds assessment of Neuropathic signs and symptoms) skalasını uygulamak daha kolaydır<sup>(31)</sup>. Ayrıca hastanın ağrısını derecelendirirken VAS (vizüel analog skalası)'dan yararlanmak son derece uygundur. Hastanın önüne 100 mm uzunluğunda bir çizgi çizerek başına "ağrı yok", sonuna da "çok şiddetli ağrı" ibaresi koyduktan sonra hastaya o an hissettiği ağrının şiddetini bu çizgi üzerinde göstermesini isteyebiliriz. Hastanın işareti sonrası işarete kadar olan mesafe mm olarak ölçülür ve dosyaya kaydedilir. Bir sonraki gelişte bu basit metod uygulanarak hastanın VAS skorunda (mm cinsinden) azalma olup olmadığını anlamak mümkün-dür. Böylece tedavinin etkili mi, etkisiz mi olduğunu anlayabiliriz. Nöropatik ağrılı hastaya daha sonra elektrofizyolojik çalışmalar yapılması gerekebilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli konu elektro-fizyolojik incelemelerin normal çıkabileceğidir. Eğer hastada küçük lif nöropatisi var ise büyük çaplı liflerin değerlendirildiği elektrofizyolojik çalışmaların normal çıkacağı aşikardır<sup>(32-34)</sup>. Bir başka deyişle normal elektrofizyolojik çalışmalar

hastadaki ağrının nöropatik ağrıya bağlı olup olmadığını ekarte ettirmez. Hastalara sural sinir biyopsisi veya intraepidermal sinir lifi analizi için deri biyopsisi yapma gündeme gelebilir<sup>(11)</sup>. Nöropatik ağrılı bir hastaya uygulanması gereken tetkikler bir algoritim içerisinde Tablo 2'de verilmiştir<sup>(6)</sup>. Gerekli tetkiklerden sonra teşhisi konan nöropatik ağrılı hastanın tedavisinde yukarıda özetlenen periferik ve santral olayların bir şekilde baskılanması veya durdurulması gerekmektedir. Tedavi öncesinde aynı hastalığı olanları benzer şekilde tedavi etmeli, tek bir hastalıkta semptomların ortaya çıkışında birden fazla mekanizma olabileceğini akılda tutmalı, hastalık seyri sırasında değişik mekanizmaların dönemsel olarak baskın karakter kazanabileceğini aynı zamanda da değişik hastalıkların aynı semptomları yapabileceğini unutmamalıyız.

Nöropatik ağrı tedavisinde günümüzde çeşitli ilaçlar kullanılmakta olup bu ilaçlara ait özellikler ve dozlar Tablo 3'de verilmiştir<sup>(6)</sup>. En çok kullanılan ilaçlar trisiklik antidepresanlardır<sup>(35-39)</sup>. Bu ilaçlar serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek ve sodyum kanal inhibisyonu yaparak ağrıya azalmaya neden olur. Gerek spontan ağrı ve gerekse hiperaljezi, trisiklik antidepresanlara çok iyi cevap verirler. Diabetik nöropati başta olmak üzere porthetetik nevralji gibi ağrıyla seyreden nöropatilerde 75-150 mg/gün dozunda etki gösterirler. Fakat aşırı sedasyon yapması, ortostatik hipotansiyona, idrar retansiyonuna ve kardiyak iletim bozukluklarına yol açması nedeniyle kullanımı özellikle yaşlı hastalarda kısıtlanmaktadır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ise (SSRI) trisiklik antidepresanlara nazaran nöropatik ağrı tedavisinde daha az etkilidirler<sup>(40-41)</sup>. Paroksetin ve citalopram ile yapılan küçük serileri içeren çalışmalarda etkileri az bulunmuştur. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin ise trisiklik antidepresanlara göre daha az yan etki içermekte olup gerek kansere gerekse diabete bağlı nöropatik ağrıya etkili bulunmuştur<sup>(42-43)</sup>. Bu ilaçlar monoaminergic transmitterlerin geri alımını inhibe ederler. Bu transmitterler beyin sapından orijin alan ve spinal kord arka boynuzuna inen inhibitör ağrı yollarında bulunurlar. Bunların geri alımını bloke edilmesi bu biyojenik aminlerin ağrı transmisyonundaki inhibitör etkilerini attırırlar. Ayrıca voltaja bağlı sodyum kanallarını ve alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederler.

Nöropatik ağrı tedavisinde diğer önemli bir seçenek te antikonvülzan ilaçlardır. Antikonvülzan ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı 1960'lı yıllardan beri süregelmektedir. Gerek karbamazepin gerekse difenil-





**Tablo 2.** Ağırlı duyuşal nöropatinin değerlendirilmesinde algoritim<sup>(6)</sup>.

Küçük-lif nöropatisi ve büyük-lif nöropatisi ayırımında fizik muayene bulgularından yararlanılır. Eğer elektrodiagnostik çalışmalar ve otonomik testler veya deri biopsisi saf küçük-lif nöropatisini düşündürüyorsa, hastada açlık kan şekeri bakılmalı; veya kan şekerinin random bakılması diabetes mellitus için tanı koydurucu olamayacağından 2-saatlik glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Paraneoplastik nöropatilerin sadece küçük lifleri tutması nadirdir ancak sigara içme öyküsü varsa, anti-Hu antikorları bakılmalı veya yaşa-uygun kanser tarama testleri yapılmalıdır. Yakınmaları 20 yaşından önce başlayan hastalarda Fabry hastalığı için tarama testleri (serumda, lökositte veya göz yaşında a-galaktosidaz A) endikedir. Büyük-lif nöropatisinde büyük ve küçük çaplı liflerde kayıp vardır. Büyük-lif nöropatisinin laboratuvar incelemesi elektrodiagnostik çalışmaların sonuçlarına göre yapılır. Multipl mononöropatileri olan hastalarda vaskülit ve kollajen doku hastalığı için tarama testleri (eritrosit sedimentasyon hızı, antinötrofil sitoplazmik antikorlar, hepatit C, kryoglobulinler, antinükleer antikorlar, romatoid faktör, extractable nükleer antijen gibi) yapılmalıdır. Beraberinde ataksi olması Sjögren sendromu veya kanseri düşündürür; antinükleer antikorlar, SS-A, SS-B ve Hu'ya karşı antikorlar bakılmalıdır. Yaşlı hastalarda monoklonal gammopatiji ekarte etmek için immunofiksasyon ile beraber serum elektroforezi uygulanmalıdır. İdrar veya serumda ağır metal incelemeleri, sadece endüstriyel bağlantı veya fizik muayenede arsenik zehirlenmesi bulguları (Mees çizgileri gibi) varsa endikedir.

hidantoin trigeminal nevralsi, diabetik nöropati, postherpetik nevralsi, talamik ağrı gibi ağırlı durumlarda etkili oldukları bilinmektedir<sup>(44-46)</sup>. Çoğu antikonvülsan ilaçlar voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke etmek yoluyla membran depolarizasyonunu stabilize ederek ve anormal nöronal hipereksitabilitiyi suprese ederek etkililer. Bunlar içerisinde

en sık kullanılan karbamazepin olup özellikle trigeminal nevralside çok etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ağırlı nöropati türlerinde ise etkisi kabul edilmekle birlikte yan etki profili; özellikle karaciğer toksisitesi ve kemik iliği supresyonu oluşturma riski nedeniyle bazı vakalarda kullanımı kısıtlanmaktadır. Ozkarbazepin ise karbamazepinin ketoasit

analoğu olup karbamazepine oranla daha iyi tolere edilmektedir. Ancak bu ilacın ağrılı nöropatilerde etkisi vaka serilerinin az olması nedeniyle tam olarak ortaya konamamıştır<sup>(47)</sup>. Yalnızca trigeminal nevraljideki etkisi karbamazepinle eşdeğer bulunmuştur. Bir diğer sodyum

kanal blokleri olarak etki gösteren fenitoin ise nöropatik ağrı tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak kabul edilmemektedir. Yalnızca akut atak gösteren nöropatik ağrılarda intravenöz kullanımına ait bir çalışma mevcut olup etkili olduğu literatürde yer almaktadır<sup>(48)</sup>.

**Tablo 3.** Ağrılı Duysal Nöropatide ilaç tedavisi<sup>(6)</sup>

İlaç	Başlangıç dozu ve arttırma	Genel doz aralığı	İlaç etkileşimleri	Yan etkiler
<b>Antidepresanlar</b> <b>Trisiklik antidepresanlar*</b> Amitriptilin Desipramin	10 mg/gün; 10 mg/hafta ↑ 25 mg/gün yatarken; her 5-7 günde 25 mg ↑	75-150 mg/gün 75-200 mg/gün	Monoamin oksidaz inhibitörleri, tüm trisiklik antidepresanlarda kontrendikedir.	Tüm trisiklik antidepresanlarda ortak: ağız kuruluğu, uyku hali, baş dönmesi, konstipasyon, idrar retansiyonu, bulanık görme, konfüzyon, dezoryantasyon, iştah artması, taşikardi
<b>SSRI'lar</b> Paroksetin	10 mg/gün; 10 mg/hafta ↑	20-60 mg/gün	MAO inh. kontrendike; kodein ve hidroksikodonları antagonize eder; trisiklik ilaçların, bupropion ve fenitoinin etkisini artırır; diğer SSRI'lar, tramadol, venlafaksin ile serotonin sendromu riskini artırır	Terleme, bulantı, anoreksi, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sinirlilik, impotans, libidoda azalma, titreme, baş ağrısı, uyku hali, hiponatremi, serotonin sendromu, ekstra-piramidal semptomlar
Sitalopram	10 mg/gün; 10 mg/hafta ↑	20-60 mg/gün	Paroksetin ile aynı	Paroksetin ile aynı
<b>Diğer antidepresanlar</b> Venlafaksin	37.5 mg/gün; 37.5 mg/hafta ↑	150-375 mg/gün	MAO inh. kontrendike; SSRI'lar ile serotonin sendromu riskini artırır; tramadol ve trisiklik ajanlarla SSS depresyonunu artırır	Baş ağrısı, bulantı, kilo kaybı, anoreksi, kabızlık, diare, ağız kuruluğu, uyku bozukluğu, terleme, hipertansiyon, nöbet
Bupropion	100 mg/gün; 100 mg/hafta ↑	200-400 mg/gün	MAO inh. kontrendike; fenitoin ile antagonize olur, SSRI ve trisikliklerin etkisini artırır	Ajitasyon, ağız kuruluğu, uyku bozukluğu, taşikardi, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, bulantı, kusma, konstipasyon, tremor, sedasyon, kilo kaybı, konfüzyon, nöbet (>450 mg/gün dozunda riskx10), kardiyakritmi, rabdomyolizis
<b>Antikonvülsanlar</b> Karbamazepin	200 mg/gün; 200 mg/hafta ↑	1000-1600 mg/gün	MAO inh. kontrendike; fenitoin ile antagonize olur; lamotrijini, metadon, fenitoin ve tramadolu antagonize eder; trisikliklerle SSS depresyonu riskini artırır	Baş dönmesi, sersemlik, ataksi, bulantı, kusma, bulanık görme, konfüzyon, kuvvet kaybı, yorgunluk, nistagmus, aplastik anemi
Okskarbazepin**	300 mg/gün; 300 mg/hafta ↑	1200-2400 mg/gün	Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin ile antagonize olur; fenitoin etkisini artırır ve trisikliklerle SSS depresyon riskini artırır	Baş dönmesi, uyku hali, yorgunluk, bulantı, kusma, ataksi, karın ağrısı, tremor, dispepsi, nistagmus, hiponatremi, konfüzyon, lökopeni, trombositopeni
Fenitoin	100 mg/gün; 100 mg/hafta ↑	300-500 mg/gün	Bupropion, karbamazepin, fentanil, lamotrijin, tramadol ile antagonize olur; trisiklik ilaçları antagonize eder; okskarbazepin, paroksetin ve SSRI'lar ile etkileri potansiyelize olur	Bulantı, kusma, nistagmus, ataksi, konfüzyon, konstipasyon, baş ağrısı, uyku bozukluğu, dişeti hipertrofisi, osteomalazi, lenfadenopati, hepatotoksisite, sistemik lupus eritematozus, kan diskrazileri, hipertrikozis
Gabapentin***	900 mg/gün; 300 mg/hafta ↑	1800-3600 mg/gün	Antiasitler absorpsiyonu azaltabilir (2 saat arayla alınmalı); diğer SSS depresan ilaçlarının etkisini artırır	Uyku hali, baş dönmesi, ataksi, yorgunluk, nistagmus, diplopi, tremor, dispepsi, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, konstipasyon, lökopeni



Lamotrijin	50 mg/gün; 2 haftada bir 100 mg ↑	200-600 mg/gün	Karbamazepin, okskarbazin, fenitoin ile antagonize olur	Baş dönmesi, ataksi, uyku hali, baş ağrısı, diplopi, bulanık görme, bulantı, kusma, yorgunluk, konfüzyon, hafıza bozukluğu, nistagmus, aplastik anemi
Klonazepam¶	0.5 mg/gün; her 3-5 günde bir 0.5 mg ↑	5-20 mg/gün	Karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, tramadol, trisiklik ilaçlar, venlafaksin ile SSS depres.↑	Sersemlik, ataksi, konfüzyon, ağız kuruluğu, hafıza kaybı, kan diskrazileri
Topiramet	25 mg/gün; 25 mg/hafta ↑	400-800 mg/gün	Fenitoin, karbamazepin ile antagonize olur; fenitoinin etkisini artırır.	Somnolans, başdönmesi, hafıza kaybı, konfüzyon, nistagmus, tremor, karın ağrısı, anksiyete
<b>Antiaritmik ilaçlar</b>				
Meksiletin	150 mg/gün; 150 mg/hafta ↑	600-1200 mg/gün	Transdermal lidokainle kardiyak aritmi yapabilir	Dispepsi, baş dönmesi, tremor, ataksi, uyku bozukluğu, diare, sinirlilik, baş ağrısı, tinnitus, hepatotoksisite, aritmi
<b>Non-narkotik analjezikler</b>				
Tramadol#	150 mg/gün; 50 mg/hafta ↑	200-400 mg/gün	MAO inh, SSRI'lar, trisiklikler, venlafaksinle serotonin sendromu riskini artırır; fenitoin, karbamazepinle antagonize olur; paroksetin ve trisikliklerle etkileri ↑	Bulantı, konstipasyon, uyku hali, baş ağrısı, ağız kuruluğu, nöbet, konfüzyon, tremor, anoreksi, idrar retansiyonu
<b>Narkotik analjezikler</b>				
Oksikodon	Her 12 saatte bir 20 mg; 10 mg/hafta ↑	40-160 mg/gün	Tramadol, trisiklik ajanlar, klonazepam ile SSS depresyon riskini artırır.	Uyku hali, baş dönmesi, konstipasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, ağız kuruluğu, terleme, respiratuar depresyon, hipotansiyon
Morfin (oral) ¶¶	8 saatte bir 15-30 mg	90-360 mg/gün	Tramadol, trisiklik ajanlar, klonazepam ile SSS depresyon riskini artırır	Sedasyon, baş dönmesi, konstipasyon, idrar retansiyonu, respiratuar depresyon, hipotansiyon
<b>Topikal anestezipler</b>				
%5 lidokain patch	Ağrılı alana uygulanır	12 saat için 3 patch	Meksiletine bağlı kardiyak toksisiteyi artırır	Lokale eritem, yanma, ödem

SSRI: Selektif serotonin geri-alım inhibitörü

\* Trisiklik antidepresanlar etkili olmalarına karşılık yaşlılarda toleransı düşüktür. Etkili ağıri kesici dozlarına çıkmak zordur.

\*\* Okskarbazepin, karbamazepinden daha iyi tolere edilir ve ilaç kombinasyonlarına eklenmesi sıklıkla faydalıdır.

\*\*\* Gabapentin başlangıç tedavisi için iyi bir seçimdir ancak uygun tedavi genellikle 1800 mg/gün dozlarında elde edilir

¶ Klonazepam antiansiyete özelliğinden dolayı ilaç kombinasyonlarında faydalıdır

#Tramadol iyi tolere edilir ve ilaç kombinasyonlarında rahatlıkla kullanılabilir

¶¶ Refrakter ağrılı duyuşal nöropatilerde oral morfin gerekli olabilir.

Gabapentin, son yıllarda nöropatik ağrı konusunda en iyi araştırılmış antikonvülsandır<sup>(49-58)</sup>. Kesin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, etkinliğinin kalsiyum kanallarının a2-d alt ünitesine bağlanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. P maddesi ve glutamat transmisyonunun olası baskılanması daha az önem taşıyan mekanizmalardır. Gabapentinin GABA-erjik nörotransmisyon üzerine bir etkisi

olmadığı açıktır. Büyük ölçekli kontrollü klinik çalışmalar gabapentinin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralkji ve hiperaljeziyle seyreden diğer nöropatik ağrılı durumlardaki etkinliğine ilişkin kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalar, gabapentini ağrıyla ilişkili uyku bozuklukları ve fonksiyonlar gibi diğer önemli parametreler üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir. Gabapentinin yan etki profilinin düşük olması,



diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi en önemli avantajdır. Diğer antikonvülsanların aksine sodyum kanalları üzerine etkisi yoktur. Gabapentinin diğer ilaçlara olan üstünlükleri arasında idame dozunun ayarlanması ve gerektiğinde yükseltilmesinin hızla yapılabilmesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi sayılabilir. Yan etki profilinin az olması bir diğer üstünlüğüdür. Ortaya çıkabilecek yan etkiler somnolans, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon ve bulantıdır. 900-3600 mg/gün doz aralığında kullanılabilir. Diabetik nöropatilerde, postherpetik nevraljide, trigeminal nevraljide ve kansere bağlı ağrılarda etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Gabapentinin tüm nöropatik ağrı sendromlarında etkili ve güvenli olduğu, ve nöropatik ağrı seçiminde ilk tercih olarak kullanılması yönünde görüş birliği mevcuttur<sup>(6)</sup>. Gabapentine büyük benzerlik gösteren ve klinik çalışmalarına bugüne kadar 2750 vakanın katıldığı, piyasaya yeni çıkacak olan pregabalin ise gabapentinden farklı olarak günde 2 kez alınması ve doz yükseltilmesinin hızla yapılabilmesi açısından üstünlük göstermektedir<sup>(59)</sup>.

Lamotrigine'in voltaj bağımlı sodyum kanallarını modüle ederek tekrarlayıcı ateşlemeyi engellediği kabul edilmektedir. Özellikle HIV ağırlı nöropatisinde veya inme sonrası talamik ağrılarda etkili olduğu kabul edilmektedir<sup>(60-62)</sup>. Sodyum-valproat, toksik yan etkileri nedeniyle nöropatik ağrı tedavisinde çok fazla tercih edilmemektedir. Yine son dönemlerde kullanılmaya başlanan levitiracetamla ilgili ön veriler ve anektodal raporlar nöropatik ağrı tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Dopamin agonistlerini de diabetik nöropatili hastalarda ağrıyı azaltıcı rolü olduğu ve bu etkisini de muhtemelen spinal korda ağrı uyarısının girişini engelleyerek yaptığı Ertaş ve ark. tarafından gösterilmiştir<sup>(63)</sup>. Literatürde dopamin agonistlerinin nöropatik ağırlı vakalarda kullanıldığına dair başka yayın yoktur.

Meksiletin bir antiaritmik ilaç olup lidokainin oral analogu kabul edilir. Diabetik nöropatide etkili olduğu az sayıda vakada gösterilmişse de QT intervalının uzaması ve ani ölüm görülme riski nedeniyle hastalar yakın monitorizasyona tabi tutulmalıdır<sup>(64-65)</sup>.

N-metil-D-aspartat glutamat antagonistleri (dextrometorfan, ketamin) ataksi yapması, motor koordinasyonu bozması ve ağır sedasyon yapması nedeniyle nöropatik ağırlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Literatürde diabetik

nöropatili hastalarda yararlı olabileceğine dair veriler mevcuttur<sup>(66-68)</sup>.

Narkotik ve nonnarkotik analjezikler tedaviye dirençli ağırsal duysal nöropatilerde tercih edilen ilaçlardır<sup>(69-72)</sup>. Ancak potansiyel bağımlılık açısından dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle kansere bağlı nöropatik ağrılarda, spinal kord hasarlarında ve multiple skleroza bağlı ağrılarda etkili olduğu kabul edilmektedir. Özellikle tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afinitede bağlanma gösterirler. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır. Gerek diabete bağlı gerekse diğer ağırlı nöropatilerde gabapentinden sonra 2. tercih edilecek ilaç olarak literatürde yer almaktadır<sup>(6)</sup>.

Ağırlı nöropatilerde primer hiperaljezi bulunan bölgelere kapsaisin veya topikal lidokain kullanılması da önerilmektedir<sup>(73-76)</sup>. Kapsaisin derideki duysal sinirlerde P maddesini bloke ederek etki gösterir. Ancak tedavinin ilk günlerinde kapsaisin uygulanan bölgelerde yanma duyusunun artacağı, etkisinin sonradan ortaya çıkacağı tedavi öncesinde hastaya anlatılmalıdır. Topikal lidokain ise superfisial sinirlerdeki ektojik deşarjları azaltarak etki gösterir. Yurtdışında %5'lik lidokain içeren patch'ler özellikle postherpetik nevraljide kullanılmaktadır.

Nöropatik ağrının tedavisinde gerek fiziksel tıp ve rehabilitasyon tekniklerinin, medikal tedaviye cevap vermeyen vakalarda da cerrahi girişimlerin yapılabileceği akılda tutulmalıdır<sup>(77-79)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000;101:359-371.
2. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, Jackson CE, Nations SP, Saperstein DS, Cha CH, Katz JS, Bryan WW, Barohn RJ. Chronic cryptogenetic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Archives of Neurology* 1999;56:540-547.
3. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16:S12-S20.
4. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964.
5. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999;100(suppl):12-24.
6. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Eng J Med* 2003;348:1243-1255.
7. Portenoy RK. Painful polyneuropathy. *Neurologic Clinics* 1989;7:265-288.
8. Vaillancourt PD, Langevin HM. Painful peripheral neuropathies. *Medical Clinics of North America* 1999 ;83 :627-642.



9. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Annals of Neurology* 1998;44:47-59.
10. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-188.
11. Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.
12. Periquet MI, Novak V, Collins MP. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999;53:1641-1647.
13. Elliott KJ. Taxonomy and mechanisms of neuropathic pain. *Seminars in Neurology* 1994;14:195-205.
14. Siddall PJ, Cousins MJ. Spine update: Spinal pain mechanisms. *Spine* 1997;22:98-104.
15. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia: treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:1-18.
16. Blumberg H, Hanig W. Discharge patterns of afferent fibers from a neuroma. *Pain* 1984;20:335-53.
17. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:619-630.
18. England JD, Happel LT, Kline DG. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology* 1996;47:272-276.
19. Nordin M, Nystrom B, Wallin U, Hagbarth K. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain* 1984;20:231-245.
20. Ochoa JL, Torebjork HE. Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* 1980;103:835-853.
21. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999;100 (suppl):7-11.
22. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964.
23. Gebhart GF. Mechanisms of central changes produced by peripheral damage: overview. In: Willis WD Jr, ed. *Hyperalgesia and allodynia*. New York: Raven Press, 1992:265.
24. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993;363:543-546.
25. Myers RR. 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. *Regional Anesthesia* 1995;20:173-184.
26. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurons and pain sensation: much ado about something? *Progress in Neurobiology* 2000;61:169-203.
27. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75-78.
28. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-483.
29. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48:332-338.
30. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-299.
31. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92:147-57.
32. Bickel A, Butz M, Schmelz M, Handwerker HO, Neundorfer B. Density of sympathetic axons in sural nerve biopsies of neuropathy patients is related to painfulness. *Pain* 2000;84:413-9.
33. Dyck PJ, O'Brien PC. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:659-662.
34. Olney RK. Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:129-137.
35. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 1998;51:1682-1688.
36. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
37. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia* 1993;48:281-285.
38. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
39. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-920.
40. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-552.
41. Sindrup SH, Gram LF, Brsen K, Eshcj O, Mogensen EF. The selective serotonin re-uptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
42. Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000;23:699-702.
43. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
44. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
45. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000; 55(Suppl 1):S41-46.
46. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:196-199.
47. Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:59-71.
48. McClean GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999;89:985-988.
49. Backonja et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1831-1836.
50. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
51. Field MJ, McCleary S, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999;80:391-398.



52. Gorson K, Schoot C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-252.
53. Mercadante S. Gabapentin in spinal cord injury pain. *Pain Clinic* 1998;10:203-206.
54. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-1937.
55. Newton WP, Collins L, Fotinos C. What is the best treatment for diabetic neuropathy? *J Fam Pract* 2004;53:403-408.
56. Rowbotham M, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-1842.
57. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-1842.
58. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001133.
59. Hansson PT, Rowbotham DJ, Dickenson AH, Dworkin RH. Pregabalin: From molecule to medicine. *International Congress of NeuPSIG Abstract book* 2004; 2.
60. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Isshay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
61. McClean G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind- placebo controlled trial. *Pain* 1999;83:105-107.
62. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-2119.
63. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludağ B, Ertekin C. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998;75:257-259.
64. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:1594-1597.
65. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1550-1555.
66. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251:85-87.
67. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-1061.
68. Nelson KA, Park KM, Robinowitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
69. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
70. Watson PN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
71. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
72. Harati Y, Gooch C, Swenson M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
73. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:159-165.
74. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind, placebo controlled study of application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995;62:163-168.
75. Kastrup J, Petersen P, Dejgaard A, Angelo H, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion- a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987;28:69-75.
76. Scheffler NM, Sheital PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991;81:288-293.
77. Hamza MA, White PF, Craig WF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation : a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000;23:365-370.
78. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997;20:1702-1705.
79. Shlay JC, Chaloner K, Max MB. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1590-1595.