

Giriş

Ağrı, koruyucu özellikte ve hayatta kalmak için gerekli olan duysal bir fenomendir. Genellikle bir uyarının oluşturduğu gerçek veya potansiyel doku hasarı neticesinde nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Başlangıçta zarar veren uyarandan kaçınma cevabı olarak gelişen bu süreç stimulusun kronik hale gelmesi durumunda bireyde fiziksel ve psikolojik bazı olumsuz etkilere yol açar. Bunun yanı sıra algılanan ağrı her zaman bir uyarana bağlı oluşmayabilir ya da ağrının şiddeti bazen doku hasarının derecesiyle korele olmayabilir (1).

Bazı bireylerde ağrıya neden olan doku hasarının bir sonucu olarak nöropatik ağrı ortaya çıkabilir. Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) nöropatik ağrıyı somatosensöriyel sinir sistemindeki bir lezyon ya da hastalığın neden olduğu ağrı olarak tanımlar. Nöropatik ağrıda nosiseptif ağrıdan farklı olarak nosiseptif uyarı oluşturan bir kaynaktan ziyade ağrıyı algılayan ve ileten yollarda bozukluk mevcuttur. Santral ve periferik sinir yollarındaki hastalık veya lezyon ile uyumlu

vücut bölgesinde duyu kaybı ortaya çıkar. Duysal aşırı duyarlılık fenomenleri eşlik etsin ya da etmesin ağrılı bölgede duyu kaybı nöropatik ağrı için önemli bir ayırt edici özelliktir. Ayrıca nöropatik ağrısı olan hastalar yanma, batma, iğnelenme, karıncalanma veya üşüme ağrısını sürekli ya da aralıklı olarak spontan bir şekilde yaşadıklarını ifade ederler (2, 3).

Santral sensitizasyon, klasik olarak nosiseptif nöronların normal veya eşik altı afferent girdilerine merkezi sinir sisteminin artan tepkisi şeklinde tanımlanır. Periferik veya santral mekanizmalarla ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde oluşabilir (4). Santral sensitizasyonda spontan ağrı hissi ve ağrının gerektiğinden daha geniş alanlarda hissedilmesi durumu söz konusudur. Limbik sistemde de değişiklikler ortaya çıkar ve korku, kaygı, uyku bozuklukları ya da depresyon gibi patolojik durumlar gelişebilir (5). Klinik pratikte hiperaljezi ve allodini gibi fenomenler dolaylı olarak sensitizasyon varlığına işaretler (4).

İnflamasyonun 5 klasik belirtisinden biri olarak tanımlanan “ağrı”nın romatizmal hastalık-

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, gizemcng@outlook.com

ferik nöropati değişen sıklıklarda rapor edilmiştir. Vaskülopati, vasa nervorum değişikliği, anormal kollajen üretimine bağlı miyelinli liflerin sıkışması suçlanan faktörler arasındadır (43).

Bir çalışmada FM'deki ağrı özelliklerine benzer, yaygın ağrının görüldüğü bir SSc hasta alt grubu tanımlanmıştır. Bu, altta yatan ağrılı duruma bağlı santral sensitizasyonun gelişmesi hipotezi ile açıklanmıştır (44). Diffüz SSc hastalarında FM'yi değerlendiren bir diğer kesitsel çalışmada FM sıklığı %62.79 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. FM varlığında yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyonda bir artış olduğu saptanmıştır. Ancak, FM'nin pulmoner hipertansiyon, dijital ülser ve intersitisyel akciğer hastalığı ile bir ilişkisi tespit edilmemiştir (45). SSc hastalarında santral sensitizasyon ve FM'yi değerlendiren çalışma sayısı arttıkça hastalık parametreleri ile gerçek ilişkisi daha net anlaşılacaktır.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH) tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan oral ülser, genital ülser ve üveit atakları ile karakterizedir. BH'de ağrının daha çok artrit ve sakroiliite bağlı ortaya çıktığı düşünülür (46-48). Oligoartrit ya da poliartrit şeklinde prezente olabilen BH artrit genellikle non-erozivdir ve prevalansı %11-93 arasında değişir. Sıklıkla diz ve ayak bileği eklemleri etkilenir (47). Hastalığa bağlı nörolojik tutulum santral veya periferik sinir sistemini etkileyebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu ise doğrudan BH ya da hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Neticede periferik nöropati, poliradikülönöritis ve mononöritis multipleks gibi tablolar gelişebilir. Periferik nöropatiler bu hastalıktaki nöropatik ağrının önemli bir nedenidir. Ayrıca subklinik sempatik ve parasempatik sinir sistemi etkilenmesine bağlı otonomik disfonksiyonun BH'deki nöropatik ağrı etyolojisinde var olabileceği ortaya atılmıştır. Di-

ğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi nöropatik ağrısı olan BH hastalarının da düşük uyku ve yaşam kalitesine sahip olduğu saptanmıştır (48).

FM ve nöropatik ağrı gibi birçok ağrılı durumda ağrı fenomeni üzerinde önemli etkilere sahip olan santral sensitizasyonun BH hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca santral sensitizasyonun şiddeti ile BH olan hastaların sağlık profilleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır (49). Çeşitli çalışmalarda BH'de bildirilen FM prevalansı %5.7-37.1 aralığında değişmektedir. BH'nin erkeklerde, FM'nin ise kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle sadece BH olan kadınları inceleyen bir çalışmada FM sıklığı %29.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, FM'si olan BH'li kadınlarda hastalık aktivitesinin FM'si olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (50). BH'de FM varlığı ile kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, ileri yaş, depresyon, kötü uyku ve düşük yaşam kalitesinin ilişkili olabileceğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (51).

Sonuç

Romatolojik hastalıklara hem nöropatik ağrı hem de santral sensitizasyon değişen oranlarda eşlik etmektedir. Bu nedenle, inflamasyon kontrolü önemli bir hedef gibi görünse de inflamatuvar olmayan ağrı mekanizmalarının da farkında olmak ve buna yönelik tedavi yaklaşımları sergilemek hastaların ağrı kontrolünün sağlanması ve yaşam kalitelerinin artırılmasında oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Lee GI, Neumeister MW. Pain: pathways and physiology. *Clinics in plastic surgery*. 2020;47(2):173-80.doi: 10.1016/j.cps.2019.11.001
2. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*. 2021;101(1):259-301.doi: 10.1152/physrev.00045.2019
3. Yağcı Ü, Saygın M. Ağrı fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;26(2):209-20.doi: 10.17343/sduftd.444237

4. Trouvin A-P, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022;105399.doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399
5. Ökmen BM, Ayar K, Altan L, et al. Central sensitisation in primary Sjögren Syndrome and its effect on sleep quality. *Modern rheumatology*. 2021. doi: 10.1093/mr/roab075
6. Corr M. Pain in Rheumatic Diseases. *Rheumatic Disease Clinics*. 2021;47(2):xiii-xv.doi: 10.1016/j.rdc.2021.02.001
7. Minhas D, Clauw DJ. Pain mechanisms in patients with rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics*. 2021;47(2):133-48.doi: 10.1016/j.rdc.2021.01.001
8. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Current rheumatology reports*. 2013;15(2):1-8.doi: 10.1007/s11926-012-0306-y
9. Atzeni F, Masala IF, Salaffi F, et al. Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015;29(1):42-52.doi: 10.1016/j.berh.2015.04.016
10. Balzani E, Fanelli A, Malafoglia V, et al. A Review of the Clinical and Therapeutic Implications of Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021;9(9):1239. doi: 10.3390/biomedicines9091239
11. Cengiz G, Erol K, Gok K, et al. Comparison of pain characteristics in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis with particular reference to the neuropathic pain component: cross-sectional study. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(6):537-42.doi: 10.1159/000493480
12. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019;33(3):101439.doi: 10.1016/j.berh.2019.101439
13. Sánchez-Flórez JC, Seija-Butnaru D, Valero EG, et al. Pain management strategies in rheumatoid arthritis: a narrative review. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2022;35(4):291-9. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647
14. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Current osteoporosis reports*. 2018;16(5):603-10.doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
15. Chancay MG, Guendeschadze SN, Blanco I. Types of pain and their psychosocial impact in women with rheumatoid arthritis. *Women's midlife health*. 2019;5(1):1-9.doi: 10.1186/s40695-019-0047-4
16. Dubois-Mendes S, Sá K, Meneses F, et al. Neuropathic pain in rheumatoid arthritis and its association with Afro-descendant ethnicity: a hierarchical analysis. *Psychology, Health & Medicine*. 2021;26(3):278-88. doi: 10.1080/13548506.2020.1749677
17. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(2):431-9.doi: 10.1111/1756-185X.13160
18. Bailly F, Cantagrel A, Bertin P, et al. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *RMDopen*. 2020;6(2):e001326. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001326
19. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(10):581-92.doi: 10.1038/nrrheum.2014.64
20. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25(9):1-11. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
21. Shala R. Chronic nociplastic and neuropathic pain: howdotheydifferentiate?. *Pain*. 2022;163(6):e786. doi:10.1097/j.pain.0000000000002576
22. Tüzen Ş. Torasik Outlet Sendromlu Hastalarda Ağrı Karakteristiklerinin Değerlendirilmesi. 2021 (2021-08-05).
23. Yağız A, Üstün N. Ankilozan spondilitte güncel tedavi seçeneği: Tümör Nekroz Faktör Alfa Antagonistleri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2012;3(12):39-47.
24. Mesci E, Mesci N, Madenci E, et al. Ankilozan spondilitli hastalarda nöropatik ağrı. *Boğaziçi Tıp Dergisi*. 2015.
25. Kim T, Son S, Lee J. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(1):95-102.doi: 10.1007/s00393-019-0654-3
26. Gok K, Cengiz G, Erol K, et al. Neuropathic pain component in axial spondyloarthritis and the influence on disease burden. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):324-7.doi: 10.1097/RHU.0000000000000711
27. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, et al. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(7):410-20.doi: 10.1038/nrrheum.2017.92
28. Kieskamp SC, Paap D, Carbo MJ, et al. Central sensitization, illness perception and obesity should be considered when interpreting disease

- activity in axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2021;60(10):4476-85.doi: 10.1093/rheumatology/keab019
29. Aykurt Karlıbel I, Kasapoğlu Aksoy M. The relationship between central sensitization and disease activity, quality of life, and sleep quality among patients with axial spondyloarthritis. *Irish Journal of Medical Science* (1971-). 2022;1-9.doi: 10.1007/s11845-022-02957-4
 30. Di Carlo M, Muto P, Benfaremo D, et al. The neuropathic pain features in psoriatic arthritis: a cross-sectional evaluation of prevalence and associated factors. *The Journal of rheumatology*. 2020;47(8):1198-203.doi: 10.3899/jrheum.190906
 31. Adami G, Gerratana E, Atzeni F, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides?. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
 32. Nichilatti LP, Fernandes JM, Marques CP. Physiopathology of pain in systemic erythematosus lupus. *Lupus*. 2020;29(7):721-6.doi: 10.1177/0961203320919872
 33. Di Franco M, Guzzo M, Spinelli F, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2014;66(1):33-8.
 34. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, et al. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine*. 2015;94(11).doi: 10.1097/MD.0000000000000625
 35. Oomatia A, Fang H, Petri M, et al. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(4):1000-9.doi: 10.1002/art.38302
 36. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in rheumatic diseases: future directions. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):291.doi: 10.1002/art.37739
 37. Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjögren's syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015;29(1):63-70.doi: 10.1016/j.berh.2015.05.002
 38. Birnbaum J, Duncan T, Owoyemi K, et al. Use of a novel high-resolution magnetic resonance neurography protocol to detect abnormal dorsal root ganglia in Sjögren patients with neuropathic pain: case series of 10 patients and review of the literature. *Medicine*. 2014;93(3).doi: 10.1097/MD.0000000000000024
 39. Zouari HG, Wahab A, Ng Wing Tin S, et al. The clinical features of painful small-fiber neuropathy suggesting an origin linked to primary Sjögren's syndrome. *Pain Practice*. 2019;19(4):426-34.doi: 10.1111/papr.12763
 40. Omdal R, Mellgren SI, Norheim KB. Pain and fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2021;60(7):3099-106.doi: 10.1093/rheumatology/kez027
 41. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome?. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):875-8.doi: 10.1136/ard.59.11.875
 42. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, et al. Prevalence, severity, and clinical correlates of pain in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(3):409-17.doi: 10.1002/acr.20108
 43. Ostojic P, Knezevic-Apostolski S, Djurovic N, et al. Neurological and electroneurography findings in patients with systemic sclerosis and symptoms of neuropathic pain in extremities. *Acta Neurologica Belgica*. 2021;121(1):205-9.doi: 10.1007/s13760-018-1048-z
 44. De Luca R, Maresca M, Orlandi M, et al. The emerging challenge of pain in systemic sclerosis: Similarity to the pain experience reported by Sjögren's syndrome patients. *Rheumatology and Immunology Research*. 2021;2(2):113-9.doi: 10.2478/rir-2021-0015
 45. Ayan A, Hekim HH, Cetin SY. Effects of fibromyalgia syndrome in patients with diffuse systemic sclerosis: Evaluation with 2010 American college of rheumatology criteria set. *Indian Journal of Rheumatology*. 2022;17(2):129.doi: 10.4103/injr.injr-112-21
 46. Özyuvaci E, Altan HA, Ertürk S. Behçet sendromunda alt ekstremite non-spesifik ağrı ve tedavisi. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2005;39(4):276-8.
 47. Fatemi A, Shahram F, Akhlaghi M, et al. Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(1):97-102.doi: 10.1111/1756-185X.12633
 48. Evcik D, Dogan SK, Ay S, et al. Does Behçet's disease associate with neuropathic pain syndrome and impaired well-being?. *Clinical rheumatology*. 2013;32(1):33-6.doi: 10.1007/s10067-012-2086-1
 49. Ayar K, Ökmen BM, Altan L, et al. Central sensitization and its relationship with health profile in Behçet's disease. *Modern Rheumatology*. 2021;31(2):474-80.doi: 10.1080/14397595.2020.1780076

50. Koray A, Ökmen BM, Altan L, et al. The frequency of fibromyalgia and its relationship with disease activity in female patients with Behçet's disease: a cross sectional study. *Archives of Rheumatology*. 2020;35(3):401.doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7729
51. Toprak M, Erden M, Alpaycı M, et al. The frequency and effect of fibromyalgia in patients with Behçet's disease. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;63(2):160. doi: 10.5606/tftrd.2017.291