

## BÖLÜM 9

# İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA NOSİPLASTİK AĞRI

Mehmet OKÇU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasarla tanımlanan hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyimdir. (1) Karın ağrısı, göğüs ağrısı, uzuv ağrısı, bel ağrısı gibi tıbbi sorunların büyük çoğunluğu için herhangi bir doktorla ilk temasın nedeni ağrıdır.

Ağrı için lokalizasyonuna, etyolojisine, süresine ve yoğunluğuna göre olmak üzere çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur.(2) Tipine göre yapılan ağrı sınıflandırmasında üç tip ağrı çeşidi mevcuttur:

1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Santralize ağrı (nosiplastik ağrı)

Son zamanlarda popüler olan santral ağrı, santralize ağrı ve nosiplastik ağrı kavramları ile ilgili farklı yazarlar tarafından farklı tanımlamalar ve kullanımlar mevcuttur. Kimi kaynaklar üçünü aynı anlamda kullanmakla beraber bazı kaynaklar, santral ağrıyı inme, tümör vb. gibi santral sinir sistemini etkileyen bir hasar veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan nörolojik durum olarak tanımlamaktadır. (3)

Santralize ağrı, tanımlanabilir sinir dokusu hasarı olmayan ağrı; santral sensitizasyon ve nöronal disregülasyondan kaynaklandığı düşünülen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bu ağrı çeşidi için son zamanlarda nosiplastik ağrı terimi de kullanılmaktadır. (4)

Bu kavram karmaşası bir konsensüsle giderilmeye muhtaç gibi görünmektedir. Nosiplastik ağrıda hakim olan durum santral sensitizasyondur. Biz bu bölümde santral sensitizasyonu ve nosiplastik ağrıyı ele alacağız.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-  
Algoloji Bölümü, dr.okcu@gmail.com

Santral sensitizasyon: santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerin altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıtlılığıdır.(5)

## **PATOLOFİZYOLOJİ**

Eklemdeki yapıların çoğuna, hücre gövdeleri DRG'de bulunan nosiseptif nöronlar hakimdir. Eklem iltihabı sırasında, eklemdeki yerleşik hücreler ve sızan immün sistem hücreleri proinflamatuvar sitokinleri (örn., TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-17) salgılar ve duyu sinir uçları CGRP'yi serbest bırakır ve bu birincil aferentleri duyarlı hale getirir. Birincil aferentlerin aktivasyonu, DRG gen ekspresyonunun değişmesine neden olur. Glutamat ve nöropeptidler (örneğin, CGRP) merkezi sinir uçlarından ve periferik duyu siniri uçlarından salınır ve bunların reseptörleri sırasıyla aktive edilir. Aktive edilmiş astrositler ve mikroglia, omurilikte proinflamatuvar sitokinler (örneğin, TNF- $\alpha$ ) salgılar ve bu da spinal duyarlılığa katkıda bulunur. Mikroglia ayrıca, omurilik nöronları üzerindeki FKN'yi kesen CatS'yi serbest bırakır ve sonuçta ortaya çıkan çözünür FKN (sFKN), mikroglia'nın CX3CR1 yoluyla reaktivitesini daha da artırır. HMGB1, spinal nöronlardan salınır ve glial hücreler ve spinal nöronlar üzerindeki TLR4'ü aktive eder. Dorsal boynuzundaki CGRP artışı sekonder afferent aktiviteyi düzenler. CGRP, merkezi sinir sisteminde (CNS) yaygın olarak ifade edilir ve nosiseptif sinyali güçlendirmek için amigdala, pons ve diğer beyin sapı alanlarında rol oynar.(6)

İnflamasyonun artrit ağrısına katkısı hakkında hiç şüphe yoktur ve şimdiye kadar tedavide inflamasyona odaklanılmıştır, ancak araştırmalar, hekimlerin inflamasyon değerlendirmesi ile hastaların bildirdiği ağrı arasında bir tutarsızlık olduğunu göstermektedir. Son yıllarda romatolojik hastalıklarda santral sensitizasyonun da önemli katkı sunduğu tespit edilmiştir.

Artık biliyoruz ki romatolojik hastalarda hastadan hastaya değişiklik gösteren değişik oranlarda santral sensitizasyon mevcuttur. Bazen inflamasyon kontrol altına alınsa bile hasta şiddetli ağrı bildirebilmektedir. Bu hastalar mutlaka santralize ağrı açısından değerlendirilmelidir. Böylelikle gereksiz DMARD vs değişiklikleri yapılmamış olur ve varsa santralize ağrıya yönelik tedavi ile de daha etkili bir ağrı kontrolü ve hasta-hekim memnuniyeti sağlanmış olur. (6)

## **SANTRAL VE PERİFERİK SENSİTİZASYON**

Santral ve periferik sensitizasyonda rol oynayan başlıca mekanizmalar şunlardır:

- Desendan inhibitör yolların deaktivasyonu
- Substantia gelatinosa'daki geniş dinamik tür (WDR) nöronlarda aktivite artışı
- Frontal kortekste ağrı algılanmasına bağlı değişiklikler (5)

## **RİSK FAKTÖRLERİ**

Nosiplastik ağrı için risk faktörleri şunlardır:

- Kadın cinsiyet
- Genetik
- Erken yaşamda travma
- Ailede kronik ağrı öyküsü
- Yorgunluk, uyku bozukluğu, psikolojik sıkıntılar, hafıza güçlükleri
- Ağrı katastrofisi
- Düşük mekanik ağrı eşiği (7)

## **TANI**

Hastanın yakınmalarının tedaviye rağmen devam ederse ve/veya hastanın inflamatuvar değerleri ve fizik muayenesi aktif inflamasyonla uyumlu olmamasına rağmen hasta yaygın ağrıdan yakınıyorsa santral sensitizasyon ve nosiplastik ağrıdan şüphelenilmelidir. Nosiplastik ağrı bir ayırıcı tanı değildir; daha çok, inflamatuvar ağrının bir bileşeni olarak düşünülmelidir.

İyi bir öykü tanıda çok önemlidir. İyi bir öykü ve fizik muayene ile tani için çoğu zaman yeterli olmaktadır. İleri tetkikler günlük klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.(8, 9)

**Hikaye - Semptomlar:** Dinlenmemiş uyanmak, uyku öncesi bacaklarda huzursuzluk yorgunluk hissi, uyku düzensizliği, kas katılığı ve ağrısı, baş ağrısı, tüm vücut ağrısı, anksiyete atakları, konsantrasyon bozukluğu, hafıza problemleri, stres altında şikâyetlerde kötüleşme, depresif özellikler sorgulanmalıdır.(9)

**Fizik Muayene Bulguları:** Santral sensitizasyon için değerlendirilmesi gereken fizik muayene yöntemleri şunlardır: Ağrı eşik değerinin azalmış olması, alodini, hiperaljezi, Pinprick testi vs.

**Santral Sensitizasyon Envanteri:** Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. (10)

**Kantitatif Duyu Testleri:** Basınç Ağrı Eşik Değer Ölçümü-Pressure Pain threshold (PPT), Sıcaklık Ağrı Eşik Değer Ölçümü-Heat Pain Threshold (HPT).

**Elektrofizyolojik ve Görüntüleme Yöntemleri:** Elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri daha çok ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır.

## **TEDAVİ**

Hasta biyopsikososyal olarak değerlendirilmelidir. Hasta mutlaka yeterince bilgilendirilmelidir. Komorbid durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Farmakolojik ve non- farmakolojik tedaviler beraber değerlendirilmelidir. Hastaya santalizasyonu anlayacağı bir şekilde anlatmak, bir içgörü oluşturmak tedaviye çok yardımcıdır. O yüzden mutlaka hastaya doğru ve tam bilgilendirme yapılmalıdır. (9, 11, 12)

## **FARMAKOLOJİK TEDAVİLER**

**Parasetamol:** Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber COX-3 inhibisyonu üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Romatizmal hastalıklara bağlı nosioplastik ağrı gelişen bireylerde parasetamol klinik pratikte nispeten sık olarak kullanılmakla beraber, Nijs ve arkadaşları santralize ağrı ile ilgili yayınladıkları çalışmada santralize ağrılı hastalarda ağrı alevlenmelerinde analjezik almak veya aktiviteden kaçınmanın beyni ağrı üretme konusunda teşvik ettiğini ifade etmektedir. (9, 13)

Parasetamol için maksimum doz 4 gramdır görüşü son zamanlarda tartışılmaktadır. Sanıldığı kadar masum bir ilaç olmadığı anlaşılınca şimdi bazı kurumlar ve yazarlar 3 gram olarak kabul etmektedir. Hepatoksisite riski nedeniyle özellikle kronik alkoliklerde ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır.(13)

**Streoid olmayan anti-inflmatuar ilaçlar (SOAİİ):** SOAİİ'ler inflamasyon tedavisinden sıkça kullanılmasına rağmen nosioplastik ağrıdaki etkisi belirsizdir. Örneğin nosioplastik ağrı grubundaki hastalıkların başında gelen fibromiyaljide SOAİİ kullanımı önerilmemektedir. Renal, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemi de kapsayan geniş yan etki profiline sahip olduğu unutulmamalıdır. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü, (NICE) ve Amerika Geriatri birliği mümkün oldukça yaşlı hastalarda SOAİİ'dan kaçınmayı önermektedir.(13) SOAİİ reçetelerken aşağıdaki gastrointestinal sistem(GİS) ve kardiyovasküler (KV) sistem risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

GİS risk faktörleri:

- Yaş>65
- Yüksek doz SOAİİ tedavisi
- Komplike olmamış ülser öyküsü
- Beraberinde asetil salisik asit (düşük doz dahil), glukokortikoid veya antikoagülan kullanımı

Yukarıdaki GİS risk faktörlerinden birine sahip olan birey orta GİS riskine sahiptir; birden fazla risk faktörüne sahip olan veya geçmişte komplike olan ülser öyküsü olan hastalar ise yüksek GİS riskine sahiptir. Bu risk faktörlerinden hiç biri yoksa düşük GİS riski söz konusudur.

**Tablo 1. Gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem riski açısındanstreoid olmayan anti-inflmatuvar ilaç seçimi**

	<b>Düşük GİS riski</b>	<b>Orta GİS riski</b>	<b>Yüksek GİS riski</b>
<b>Düşük KV risk</b>	Yalnız SOAİİ (En düşük ülserojenik etkisi olan, en düşük efektif dozda)	SOAİİ + PPI/ Misoprostol	Alternatif tedavi veya COX-2 inhibitörü+PPI/ Misoprotol
<b>Yüksek KV risk</b>	Naproksen+PPI/ Misoprostol	Naproksen+PPI/ Misoprostol	SOAİİ veya COX-2 inhibitörü kullanmaktan kaçının. Alternatifleri düşünün

## **ANTİDEPRESAN İLAÇLAR**

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) ve trisiklik antidepresan ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitöründen(SSRI) farklı olarak inen ağrı inhibisyon sistemini modülasyonu etkisine sahip olduğu için daha etkilidirler ve daha sık kullanılırlar.

**Trisiklik antidepresanlar (TSA):** Ağrıda azalma ve uyku üzerine etkilidir. Fakat düşük dozlarda bile ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu ve kon-santrasyon güçlüğü, ortostatik hipotansiyon ve yaşlılarda olası kardiyotoksik etkileri olduğu unutulmamalıdır. Bu yan etkiler, özellikle yaşlılarda olmak üzere TSA kullanımını sınırlamaktadır. TSA'nın analjezik etkileri antidepresan etkilerinden daha önce ve daha düşük dozlarda ortaya çıkar. TSA da yan etkileri gözleyebilmek açısından da düşük dozlarla başlanması önerilir.(9, 14, 15)

**Seçici serotonin geri alım inhibitörleri:** TSA'lardan dan daha az yan etki profiline sahiptir, fakat ağrıda daha az etkili olduğu unutulmamalıdır.(9, 12, 16)

**Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri:** Bu grupta duloksetin ve venlafaksin yaygın olarak kullanılmaktadır. Duloksetin, ağrı ve depresyon üzerine etkili bulunmuştur. Fibromiyalji sendromu, kronik bel ağrısı, osteoartrite bağlı kronik ağrı ve diabetik nöropatik ağrıda FDA onaylıdır. En sık yan etki bulantı, ağız kuruluğu, insomnia, sersemlik hissi, konstipasyon ve yorgunluktur. Karaciğer ve şiddetli renal yetmezlikte kontrendikedir. (17, 18)

**Gabapentin:** Nöropatik ağrıda etkilidir, maksimum doz 3600 miligramdır.  
(19)

**Pregabalin:** Analjezik ve anksiyolitik etkisi mevcuttur. Gabapentinden daha hızlı etkilidir. Maksimum dozu 600 miligramdır.(19)

**Opioidler:** Kanser dışı ağrıda kullanımı tartışmalıdır. Uzun süreli kullanım önerilmemektedir. Tolerans, bağımlılık, konstipasyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkilere sahiptir. Opioid ile indüklenen hiperaleji, Santralize ağrısının fasilitasyonu ile sonuçlanan eksojen opioidler tarafından pronosiseptif yolların aktivasyonunu ifade eder .Opioidler ayrıca, kötüye kullanım veya kötüye kullanım olmasa bile, beynin ödül döngüsü üzerinde sürekli uyuşturucu kullanımına yol açabilecek güçlü bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla Santral sensitizasyonunda tedavisinde opioidler önerilmemektedir.(20, 21)

**Tramadol:** Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan zayıf bir opioiddir. Nöropatik ağrı ve FMS de etkilidir. Bağımlılık ve tolerans çok daha azdır. Kısa süreli kullanımda ağrı yönetimi üzerindeki etkinliğine dair güçlü kanıtlar olmakla birlikte uzun süreli opioid kullanımını destekleyen veriler o kadar güçlü değildir. Tramadol hem nöropatik ağrı ve fms komponenti olan hastalarda da etkili olması, hem de bağımlılık ve toleransın düşük olması nedeniyle güzel bir seçenek gibi duruyor.(19, 22)

## **NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER**

**Fizik tedavi modaliteleri:** Fizik tedavi modaliteleri ağrı modülasyonu (kapı kontrol teorisi) ve endojen opioid (enkefalin ve endorfin) artışı üzerinden etki gösterirler. Termoterapi, elektroterapi ve egzersiz tedavileri kullanılmaktadır. Egzersiz tedavilerinin hem santral ve periferik sinir sistemi hem de kas iskelet sistemi üzerine olumlu birçok etkisi var. (20)

**Diğer tedavi yöntemleri:** Akupunktur, bilişsel davranış terapi ve psikoterapi nöroplastik ağrı yönetiminde kullanılan diğer tedavi yöntemleridir. Akupunkturu FMS de etkili bulan çalışmalar var. (20)

## **SONUÇ**

İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda hastanın ağrısını kontrol almada sadece inflamasyonu kontrol altına almak yeterli gelemeyebilir. Bunu önemli sebeplerinden biri inlamatuvar romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik eden nosioplastik ağrıdır. Nosioplastik ağrı diğer adıyla santralize ağrı çok karmaşık psiko-nöro-immüno-

lojik etkileşimler içerirken, sık kullandığımız ilaçlar (SNRI, Prebabin, TSA vb.) tamamen biyomedikal bir bakış açısından bu mekanizmalardan sadece bir veya ikisini hedef alır. Etkin bir tedavi için ağrı nörobilim eğitimi, kognitif hedefli egzersiz terapisi, uyku yönetimi, stres yönetimi ve / veya diyet müdahalesini içeren, kişiye özel hazırlanmış çok modlu bir tedavi planı tasarlanmalıdır. Tedavi birbirinin etkinliğini arttırdığı düşünülen farmakolojik, fiziksel, rehabilitatif, bilişsel ve psikolojik yaklaşımların birlikte kullanımına izin verecek şekilde düzenlenmeli, farklı disiplinlerin görüşleri paylaşılmalı ve tedaviye hastanın aktif katılımı sağlanmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
3. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(3):372-85.
4. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, et al. Fibromyalgia and Chronic Pain Syndromes: A White Paper Detailing Current Challenges in the Field. *The Clinical journal of pain*. 2016;32(9):737-46.
5. Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-66.
6. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators of inflammation*. 2020;2020:2076328.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):291-302.
8. Sanzarello I, Merlini L, Rosa MA, et al. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2016;29(4):625-33.
9. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* (London, England). 2021;397(10289):2098-110.
10. Düzce Keleş E, Birtane M, Ekuklu G, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the central sensitization inventory. *Archives of rheumatology*. 2021;36(4):518-26.
11. Ferro Moura Franco K, Lenoir D, Dos Santos Franco YR, et al. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociceptive pain: A systematic review with meta-analysis. *European journal of pain* (London, England). 2021;25(1):51-70.
12. Isagulyan ED, Makashova ES, Myasnikova LK, et al. Psychogenic (nociceptive) pain: Current state of diagnosis, treatment options, and potentials of neurosurgical management. *Progress in brain research*. 2022;272(1):105-23.
13. Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, et al. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2019;20(16):1961-70.
14. Bailly F, Cantagrel A, Bertin P, et al. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociceptive. *RMD Open*. 2020;6(2):e001326.
15. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2019;86(12):807-14.

16. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res Manag.* 2016;2016:2020915-.
17. van Rensburg R, Reuter H. An overview of analgesics - anticonvulsants, antidepressants, and other medications (Part 3). *South African Family Practice.* 2019. 2019:5
18. Yüksel N. Duloksetin: Klinik Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2012(Supp: 1):9-16.
19. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology.* 2014;119:513-27.
20. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2014;15(12):1671-83.
21. Hall OT, Teater J, Rood KM, et al. Central sensitization in opioid use disorder: a novel application of the American College of Rheumatology Fibromyalgia Survey Criteria. *Pain reports.* 2022;7(4):e1016.
22. Kaka U, Rahman NA, Abubakar AA, et al. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariectomy. *Journal of pain research.* 2018;11:743-52.