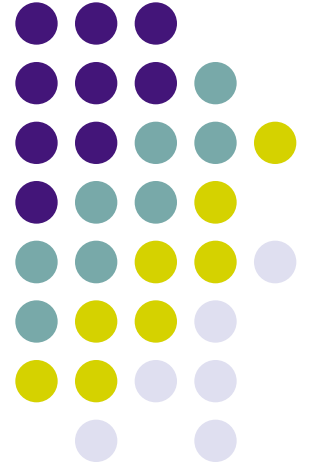
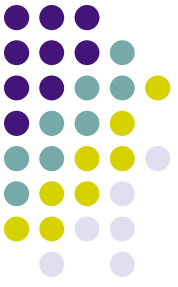


Bel Ağrısında Nöropatik Ağrının Yeri

Prof. Dr. Reyhan Çeliker



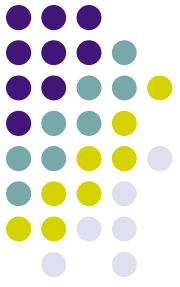
İçerik



- Genel bilgiler
- Ağrı tipleri
- Bel ağrısı nedenleri
- Bel ağrısında
 - Nosisseptif ağrı ve
 - Nöropatik ağrı mekanizmaları



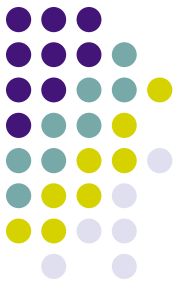
Genel Bilgiler



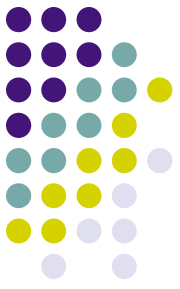
- **Toplumun %80' i yaşamları boyunca en az bir kez bel ağrısından yakınırırlar.**
- **20-50 yaş grubunda en pahalı sağlık sorunudur.**
- **45 yaş altı çalışanlarda sakatlığın en sık nedenidir.**
- **%10-15' inde ağrı uzun süre devam eder.**

Risk faktörleri

Kişisel, psikososyal, mesleki ve fiziksel



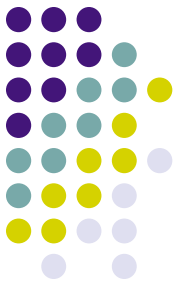
John McConnico / AP



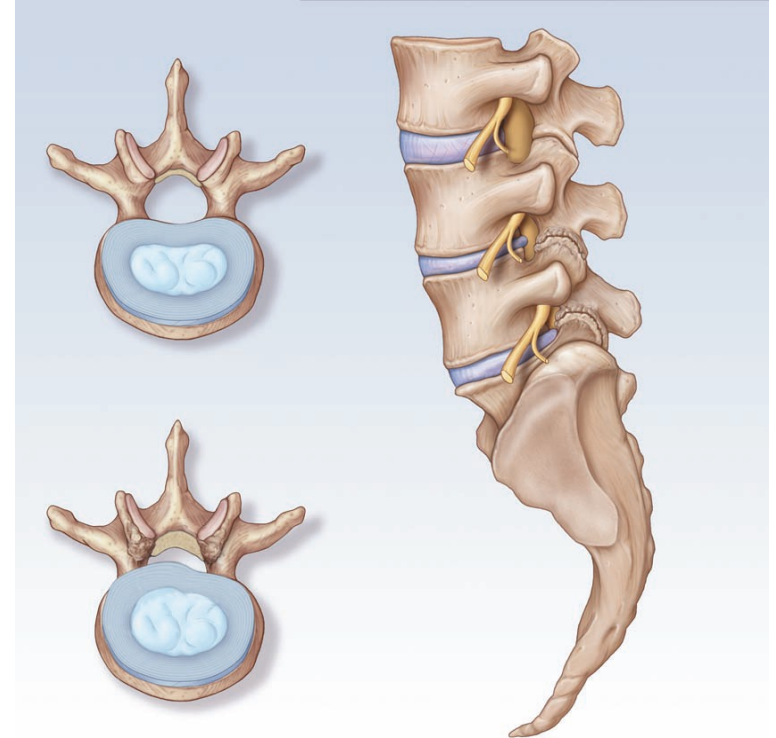
Bel Ağrısı Sınıflama

- **Mekanik bel ağrısı %97**
 - Altta yatan malign, neoplastik ve inflamatuvar bir hastalığın bulunmadığı *anatomik veya fonksiyonel* bir anormalliği ifade eder.
- **Nonmekanik bel ağrısı %1**
 - Neoplazi, Enfeksiyon, İnflamatuvar, Endokrin/ Metabolik
- **Bel ağrısına yol açan visseral hst. %2**
 - *New Eng J Med 2001 ; 344: 363 University of Washington*

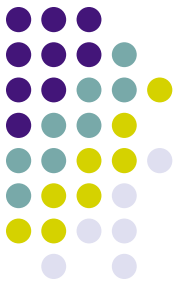
En sık bel ağrısı nedenleri



- **Lumbar sprain, strain (%70)**
 - *Idiopatik low back pain*
- **Disk ve faset dejenerasyonu (%10)**
- **Hernie disk (%4)**
- **Spinal stenoz (%3)**
- *New Eng J Med 2001 ; 344: 363 University of Washington*



Ağrı Tipleri



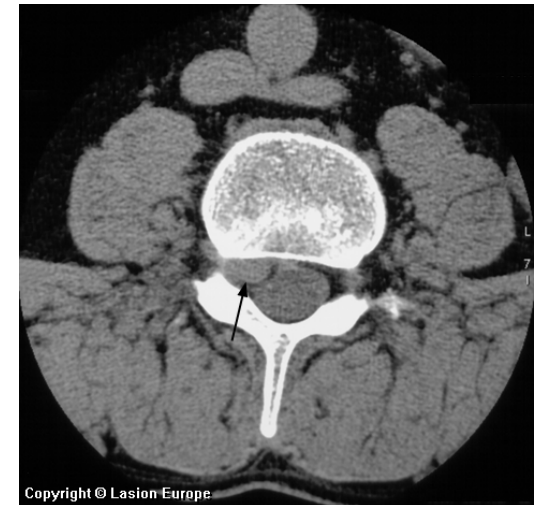
- **Nosiseptif Ağrı**

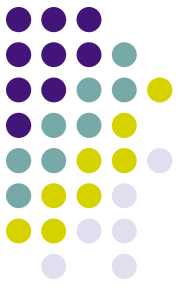
Ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap

- **Bu ayrım önemli çünkü tanı ve tedavide farklı yaklaşımlar gerektirir**

- **Nöropatik Ağrı**

Sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyona bağlı oluşan uygun olmayan cevap





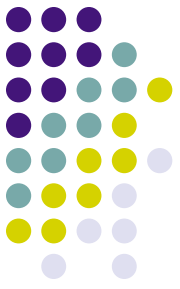
Nosiseptif ağrı

- Mekanik, termal ve kimyasal stimulus ile A delta ve C lifleri gibi nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşur.

Nosiseptif bel ağrısı oluşumunda;

- Mekanik faktörler,
- Kas-iskelet disfonksiyonu
- Konnektif dokuda dejeneratif değişiklikler
- Lokal veya sistemik inflamasyon rol oynar.

Freyenhagen, et al. Pain 2008; 135: 65-74.



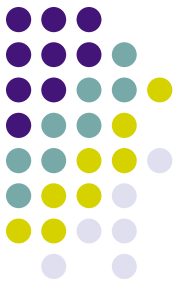
Nöropatik ağrı

- **Kaynağı nöral injuri veya iritasyondur. Somatosensoriyel sistemin anormal sensitizasyonuna bağlıdır.**

Nöropatik bel ağrısı oluşumunda;

- Periferik sinir ve köklerin mekanik kompresyonu,
- Rupture disk materyalinin kimyasal etkisi,
- Diskten salınan inflamatuvar maddelerin rolü vardır.

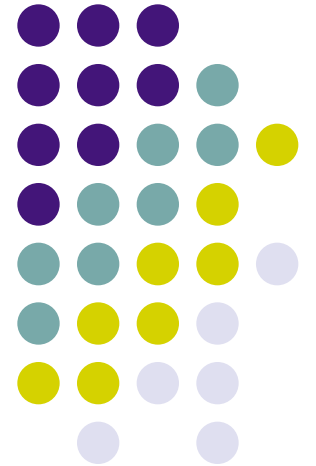
■ *Freynhagen, et al. Pain 2008; 135: 65-74.*

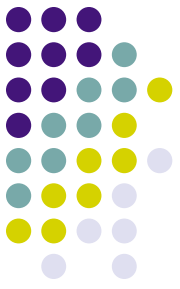


Mikst ağrı

- Nöropatik ve inflamatuvar komponent sıklıkla biraradadır.
 - *Baron R, Binder A. Orthopade 2004; 33:568-75*
- 8000 kronik bel ağrısı olan hastada yapılan çalışmada %37 nöropatik, %28 mikst ağrı varlığı saptanmıştır.
 - *Freyenhagen R, et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1911-20*
- 1169 kronik bel ağrısında LANSS ağrı skalası ile yapılan çalışmada.
 - %55 nöropatik, %45 nosiseptif ağrının hakim olduğu, çoğunda ikisinin örtüştüğü bulunmuş.
 - Kaki et al. Reg Anesth Pain Med 2005; 30: 422.1-9

Bel Ağrısı ve Nosiseptif Ağrı

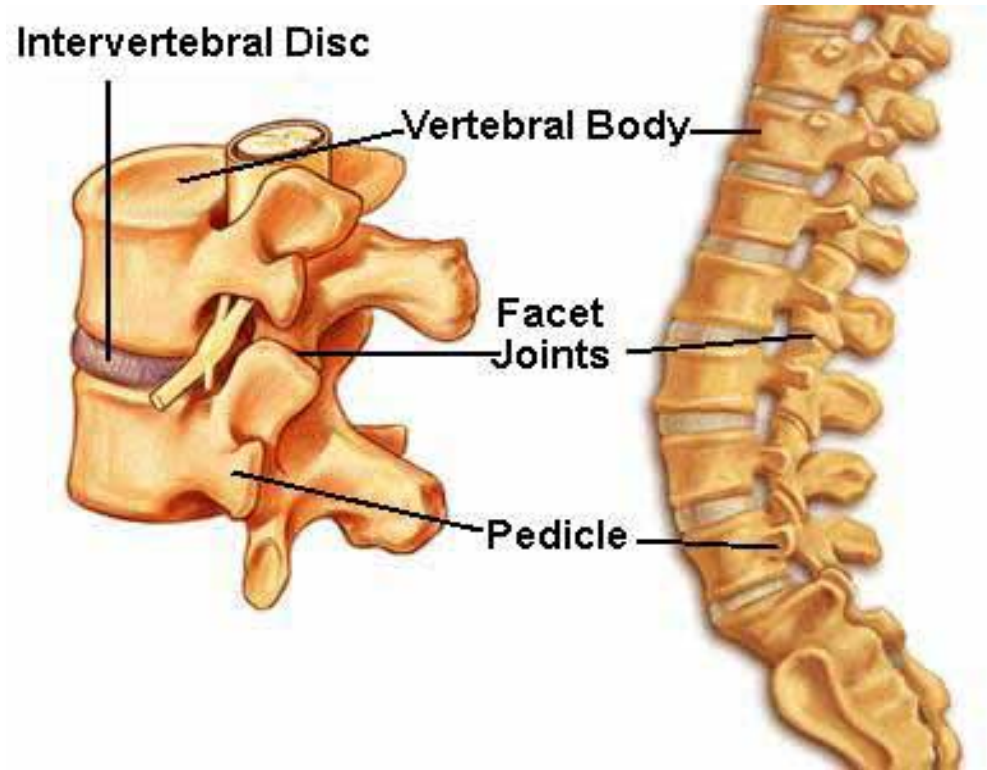




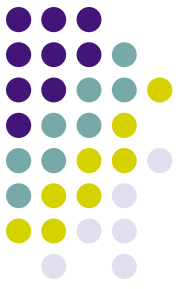
Nosiseptif ağrı kaynakları

- Serbest sinir uçlarının bulunduğu dokular

- İntervertebral disk
- Faset eklemler
- Ligamentler
- Adaleler



Intervertebral disk



Benzersiz bir yapı

2 major bölge içerir

- Dış Halka:

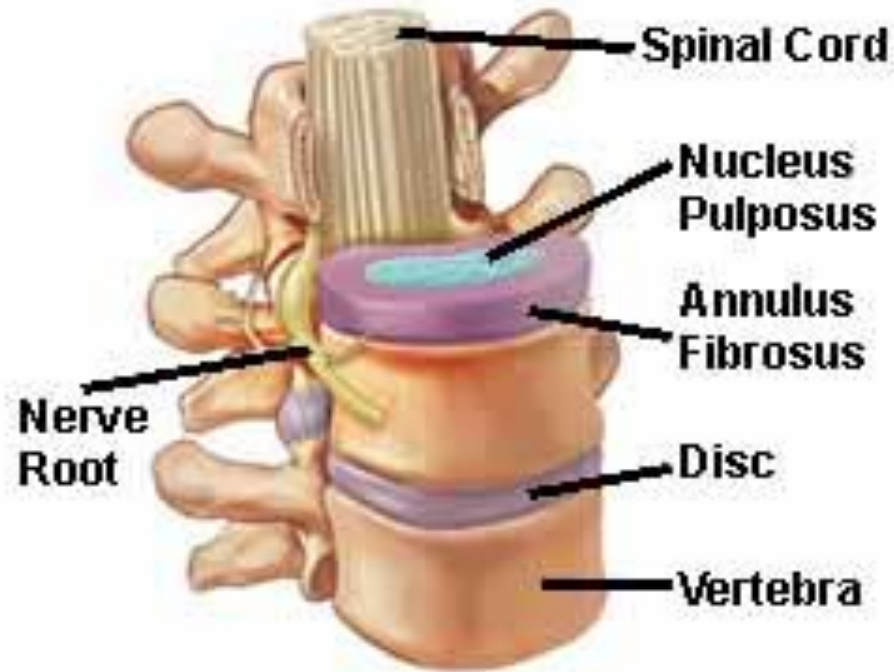
Anulus fibrosus

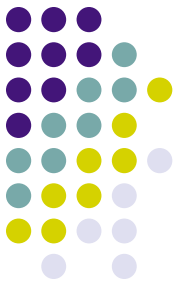
- İç kısım:

Nukleus pulposus

- Bağlayıcı kısım:

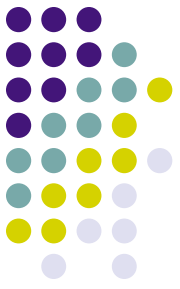
Transizyonel zon





İntervertebral disk

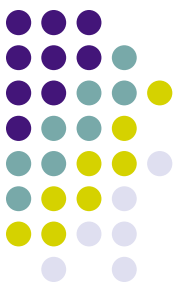
- **Temel yapıları:** kollajen, proteoglikan ve su,
- %2-5 hücre içerir.
- Kuru ağırlığın
 - Anulus fibrosusta %50-70' i
 - Nukleus pulposusta %20-30' u **kollajen**dir.
- Disk dejenerasyonu 30' lu yaşlarda başlar.
- Gençlerde nukleus pulpozus hidrate ve yumuşaktır, yaşla birlikte sertleşir.



Disk dejenerasyonu

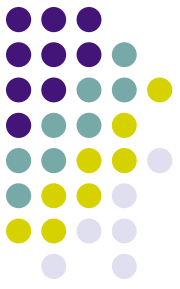
- Disk yüksekliğinde azalma
- Disk konturunda düzensizlik
- Anulus fibrozusta bozulma
- Osteofit oluşumu
- Son plak erozyonu

■ *Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.*



**Disc Degeneration
with Osteophyte
Formation**





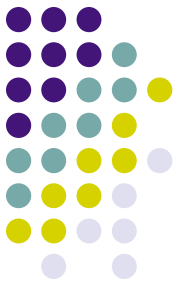
Disk dejenerasyonu: Patoloji

- Hücrelerde disfonksiyon
- Ekstraselüler komponentte azalma
- İntradiskal sıvı kaybı ile karakterizedir.

Başlangıç noktası tam anlaşılamamıştır.

- Mekanik injuri
- Disk dayanıklılığında yetersizlik
- Disk beslenmesinde yetersizlik olabilir.

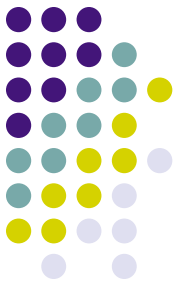
Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.



Disk dejenerasyonu: Patoloji

- Anulus fibrozusta bozulma, yırtık oluşumu
 - Farklı yönlerde: radial, transvers, konsantrik
 - Farklı derinliklerde olabilir.
- Radial fissür ve yırtıklardan damar ve sinir lifleri içeri doğru ilerler.

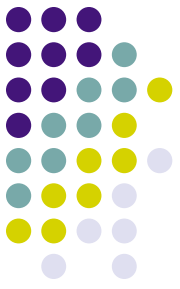
Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.



Disk dejenerasyonu: Patoloji

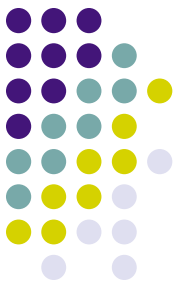
- Sinir uçlarının anulus fibrozustan içeriye doğru ilerlemesi **kronik künt bel ağrısı** ile ilişkilidir.
- Bu tip ağrı mekanik yüklenme ile artar.
- Asemptomatik bireylerde de disk dejenerasyonu olabileceği unutulmamalıdır.

■ *Peng B, et al. J Bone Joint Surg 2005; 87: 62-67.*



Disk dejenerasyonu: Patoloji

- Disk materyali bu fissürlerden aşarak hernie olur, sinir kökleri ve dorsal kök ganglionunu etkiler.
- Disk herniasyonu hiç dejenerasyon bulgusu olmadan görülebilir ve bozulmanın ilk belirtisi olabilir.
- İleri disk dejenerasyonu olanlarda nadiren herniasyon olur. Bu dejenere diskte çok az yumuşak materyalin kalması ile açıklanır.



Disc Degeneration



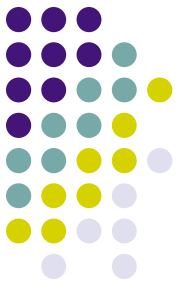
Prolapse



Extrusion



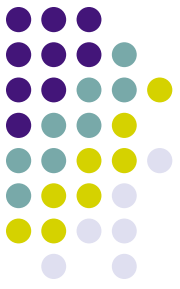
Sequestration



Eşlik eden patolojiler

- Omurga ve çevre dokulardaki serbest sinir uçları etkilenir.
- Faset eklemlerde mekanik yüklenme ve osteoartritik değişiklikler oluşur.
- Hareket segmentinde yük abzorbe eden diskin bozulması ile birlikte adale ve ligamentler etkilenir.
- Spinal stenoz veya spondilolistezis oluşur.
- Sinir kökü, dorsal kök ganglionu veya kauda ekina basısı meydana gelir.

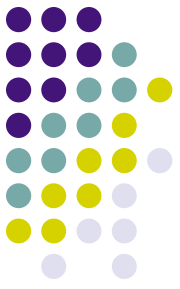
Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.



Faset Eklem

- Faset eklem kapsülünde hem sensoriyel, hem otonomik sinir lifleri vardır.
- Ağrı algılanmasında önemli bir yapıdır.
- Disk dejenerasyonuna eşlik eder.
- Eklemden inflamatuvar bir reaksiyon olur.
- Nöreseptörler stimule olur.

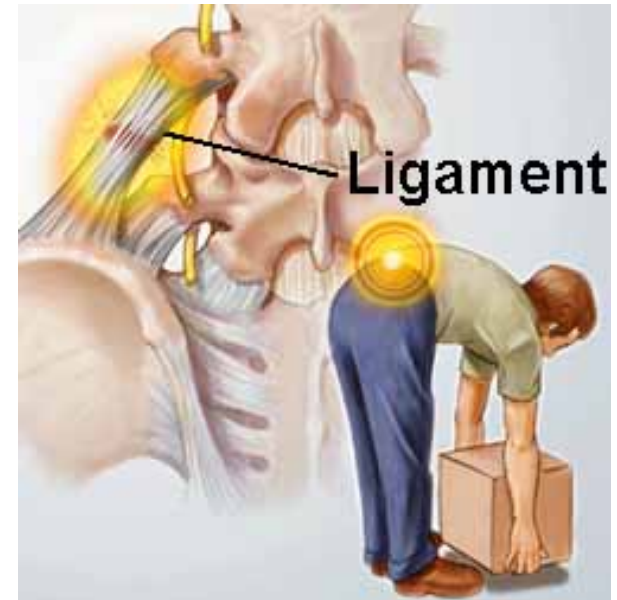
■ *Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.*

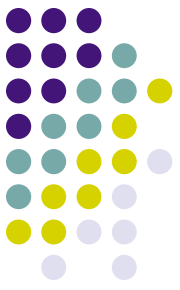


Ligament

- Özellikle posterior longitudinal ligament ile disk yakın ilişkidedir.
- Disk posteriorunda bozulma ve herniasyon ile posterior longitudinal ligamentte gerilme ağrı şiddetini artırır.

- *Brisby H. J Bone Joint Surg 2006; 88(Suppl 2): 68-71.*

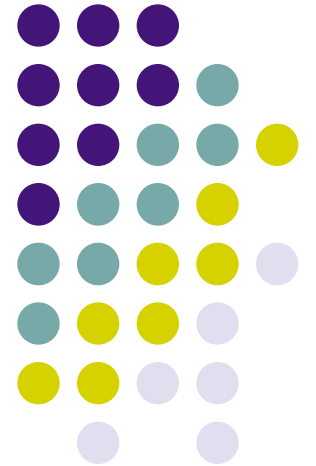


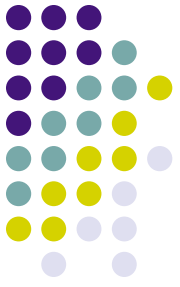


Adale

- Adaleler iyi inerve edilmiştir. Adale fonksiyonunda bozulma bel ağrısına yol açar.
- Kronik bel ağrısında gövde kaslarının aktivasyon paterni değişir.
 - **Ağrı adaptasyon modeli:** Hareketi azaltarak dejenere segment stabilize edilir.
 - **Ağrı-spazm modeli:** Adale fonksiyonu değiştirerek kontrol edilir.
 - Van Dieen JH,. J Electromyogr Kinesiol 2003; 13: 333-51

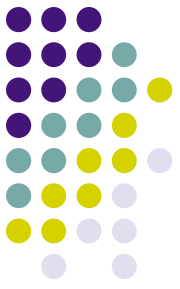
Bel Ağrısı ve Nöropatik Ağrı





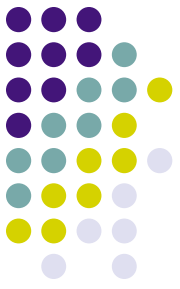
Nöropatik bel ağrısı

- Kauda ekina,
- Dorsal kök ganglionu,
- Spinal sinir kökünün etkilenmesi ile oluşur.
- Hastada siyatalji yalnız başına veya bel ağrısı ile birlikte olduğunda veya nörolojik defisit olduğunda nöropatik ağrı akılda tutulmalıdır.



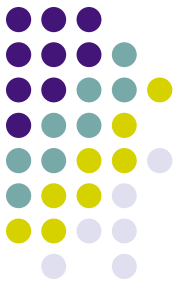
Nöropatik bel ağrısı

- Sinirde gerçek bir zedelenme yoktur.
 - **Mekanik kompresyon,**
 - **kimyasal etki ve**
 - **inflamatuar proses** sonucu oluşur.
- Bir çok deneysel çalışmada sinir köklerinin **nukleus pulposus** ile irite olduğu gösterilmiştir.
 - Olmarker K, et al. Spine 1993; 18: 1425-32
- Herniasyon büyük olmasa da **kimyasal iritasyon** nedeniyle ağrı erken dönemde ortaya çıkar.



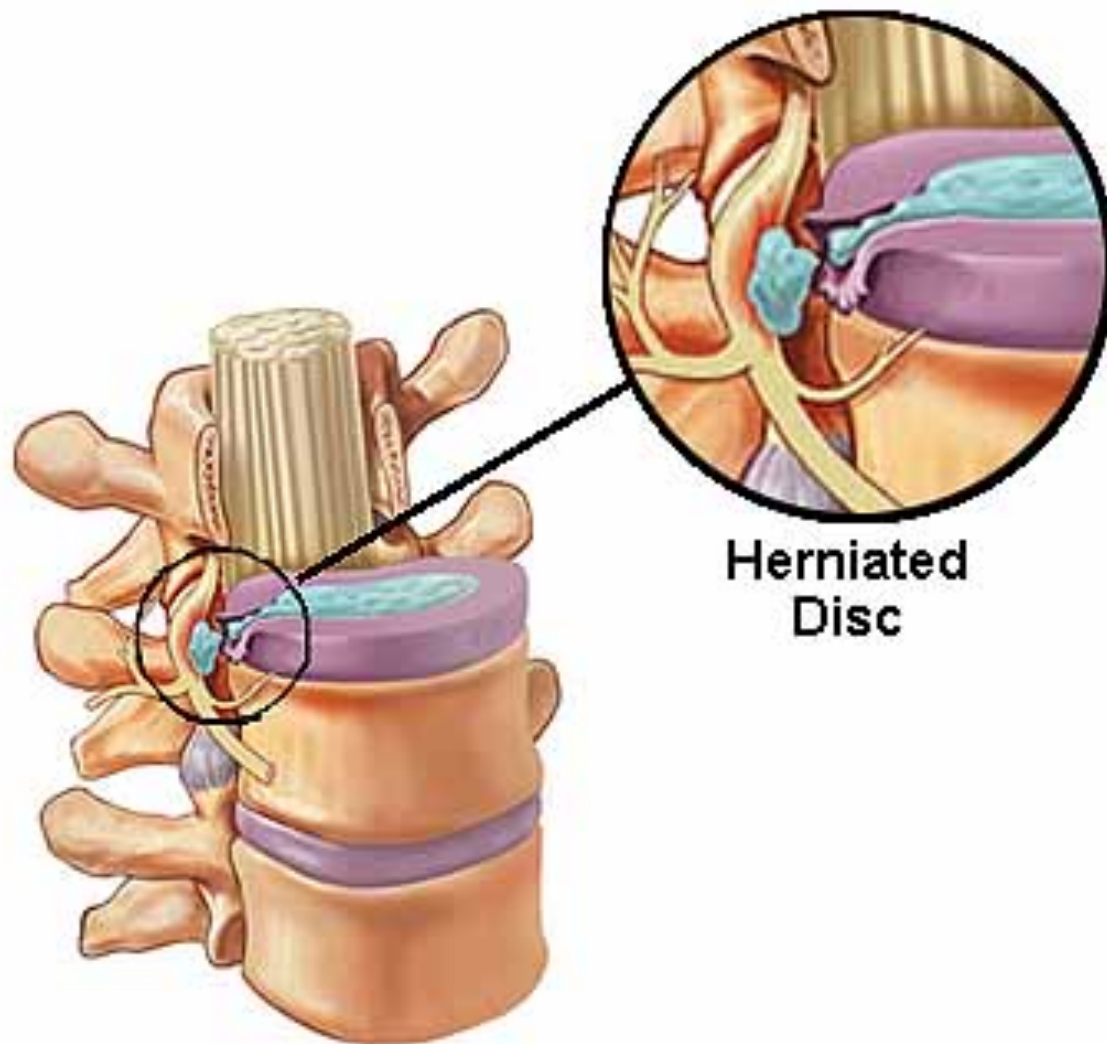
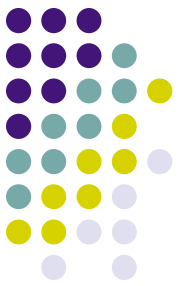
Nukleus pulposus

- NP anulus ruptürü sonucu peridiskal dokuya geçer ve sinir köküne ulaşır.
- Glikoprotein komponenti nedeniyle iritan özelliğe sahiptir ve hızla siyataljiye neden olur.
- Otoimmün yanıt oluşur ve inflamatuvar proses başlar.
- Mononükleer hücre infiltrasyonu ve inflamatuvar mediatör salınımı izler.
- Bu neovaskülerizasyon ve persistan inflamasyonu indükler.



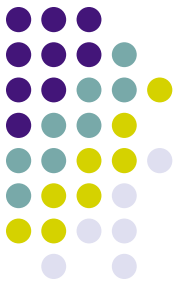
Nukleus pulposus

- Spinal sinir kökünde iletim hızını azaltır.
- Sinir liflerinin dejenerasyonunu indükler
- Sinir liflerinin deşarjını arttırır.
- İnflamatuvar hücreleri harekete geçirir.
- İntranöral kapiller permeabiliteyi arttırır.
- İntranöral kan akımını arttırır.



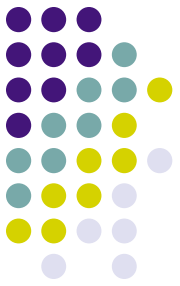
**Herniated
Disc**

İnflamatuvar proses



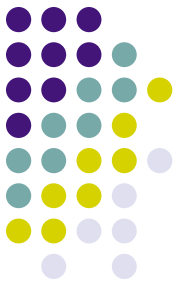
- Hernie disk dokusunda ve nukleus pulposus hücre kültürlerinde çeşitli sitokinlerden oluşan proinflamatuvar faktörler gözlenmiştir.
 - TNF-alfa
 - İnterlökinler (IL-6, IL-8)
- Bu inflamatuvar maddeler sinir kökü ve dorsal kök ganglionunda ağrı prosesini ve çevre yapılardaki çeşitli nosiseptörleri etkiler.
- Biyokimyasal ve mekanik faktörler sinir kökü üzerine beraber etki eder.
 - Burke JG, et al. J Bone Joint Surg Br 2002; 84: 196-201

İnflamatuvar proses



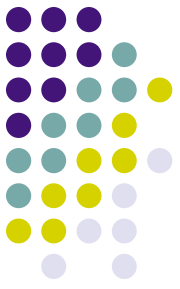
- Sinir hasarı aynı zamanda makrofaj infiltrasyonunu stimule eder ve aktive T hücre sayısını artırır.
- Kronik ağrı mekanizmalarında diğer önemli bir faktör de **nörotropinler**dir.
 - Sinir büyüme faktörü,
 - Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve
 - Glia kaynaklı nörotrofik faktör.
- **Sinir-doku hasarı belirteçleri** de bel ağrısında BOS' da yüksek bulunmuştur.
 - nörofilament ve S-100 protein
 - hem axon, hem Schwann hücrelerinde hasar olduğunu gösterir.
 - Brisby H, et al. Spine 1999; 24: 742-6.

Experimental Spinal stenosis. Sekiguchi M, et al. Spine 2004; 29: 1105-11.



- Farelerde epidural aralığa kauda ekinaya farklı basılar uygulayacak silikonlar yerleştirilmiş.
- İmmünohistokimya ile **TNF-alfa ve apoptoz–pozitif** hücreler bakılmış.
- Hafif bası olanlarda TNF-alfa ekspresyonu ve demyelinizasyon,
- Orta ve kuvvetli bası olanlarda makrofaj invazyonu ile birlikte TNF-alfa ekspresyonu ve dejenerasyon saptanmış.
- Ağrıda **dorsal kök ganglionu apoptozunun** önemli rolü olduğu belirlenmiştir.

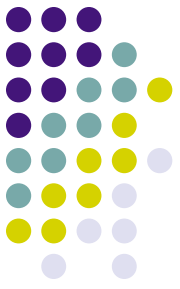
TNF-alpha in nucleus pulposus.
Yamashita M. Spine 2008; 33: 1836-42.



- Fare deneyi ile nukleus pulposusda bulunan **TNF-alfa**nın dorsal kök ganglionunda uzun süreli dejenerasyon ile birlikte bulunan radiküler ağrı oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

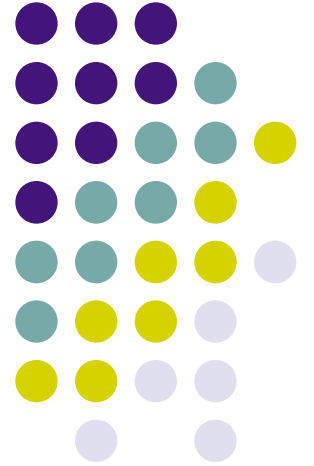
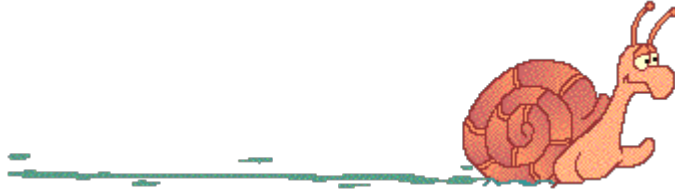


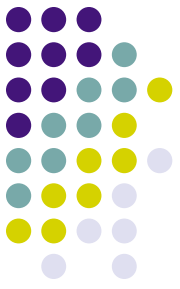
Talamic activation in a disk herniation model. Brisby H, Hammar I. Spine 2007; 32: 2846-52.



- Farede disk herniasyon modelinde siyatik veya dorsal kök ganglionu uyarımından sonra talamusta uyarılmış sensoriyel aktivasyon kaydedilmiş.
- Dorsal kök ganglionuna nukleus pulposus uygulaması talamusta nöronal aktiviteyi arttırırken, mekanik bası amacıyla adipoz doku uygulandığında böyle bir etki gözlenmemiş.

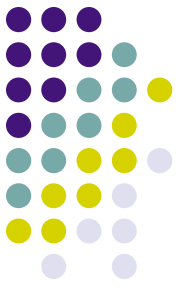
Ağrının algılanması ve modülasyonu





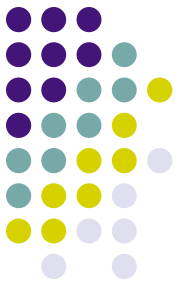
Ağrının algılanması

- Ağrı algılamasının esas amacı dokuda hasar oluşumunun belirlenmesidir.
- Subjektif bir deneyimdir.
- Yaşamsal önemi vardır.
- Periferel nosiseptörlerin aktivasyonu ile başlar.



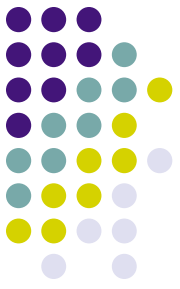
Periferal sensitizasyon

- Tekrarlayan uyarılar, inflamasyon veya sinir injurisine yanıt olarak somatosensoriyel sistemin duyarlılığı artar, uyarı eşiği düşer.
- Nonfonksiyonel ve artmış bir yanıt oluşur.
 - Nosisseptif uyarıya yanıt artar: **Hiperaljezi**
 - Normal nonnosiseptif ağrıya yanıt: **Allodini**



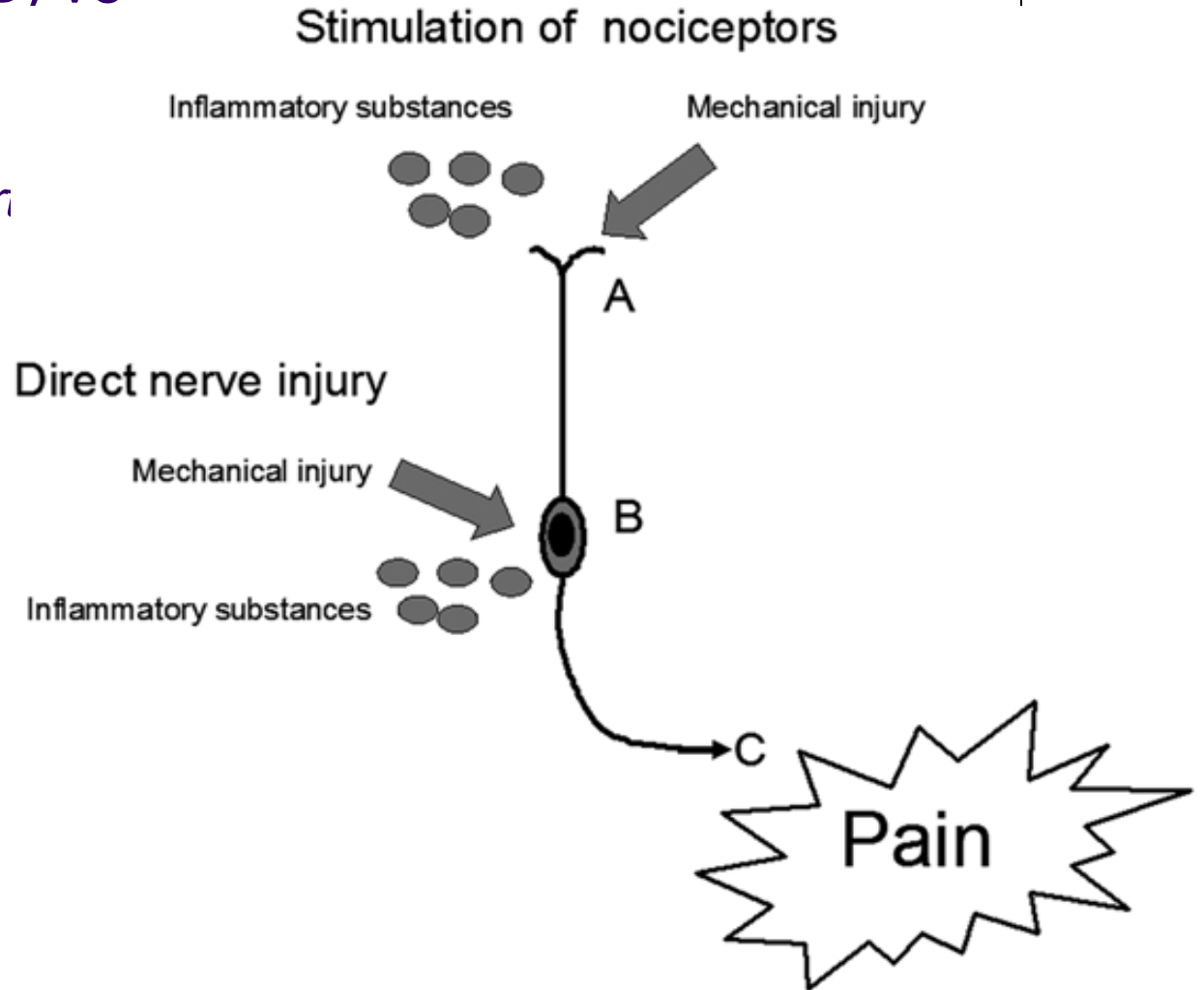
Santral sensitizasyon

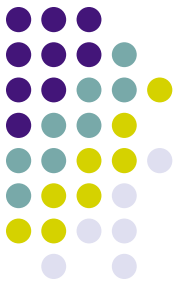
- Ağrı uyaranları daha yüksek merkezlerde hem spinal, hem supraspinal düzeyde modüle olur.
- İlk uyarı modülasyonu dorsal kök ganglionunda olur. (2er hiperaljezi)
- Tekrarlayan C lif uyarısı ile wind-up fenomeni gerçekleşir.
- Santral nöronal yanıt amplitüdü artar.



Uzun süreli ve kuvvetli bir uyarı varlığında İmpulslar periferel (A), spinal (B) ve supraspinal düzeyde modifiye olabilir.

*Brisby H. Orthop Clin Nor
Am. 2003;34:221-30.*

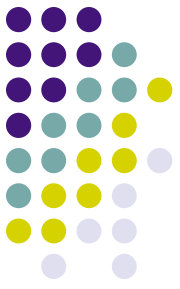




Santral sensitizasyon

- Kronik bel ağrısı olanlarda beyin kimyasında oluşan değişiklikler **proton MR spektroskopisi** ile gösterilmiştir.
- Dorsolateral prefrontal kortekste N-asetil-aspartat ve glukoz miktarında azalma bulunmuştur.

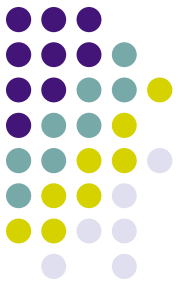
● Grachev ID. *J Neurol Transm* 2002; 109: 1309-34.



Santral sensitizasyon

- **Fonksiyonel MR** ile bel ağrısı hastalarında santral ağrı prosesinde artma olduğu gösterilmiştir.
- Disk dejenerasyonu nosiseptif ve nöropatik ağrı yollarını aktive ederek sinir sistemini etkiler.
- Olayın kronik oluşu ağrı prosesini daha komplike hale getirir.
 - *Giesecke T. Arthritis Rheum 2004; 50: 613-23.*

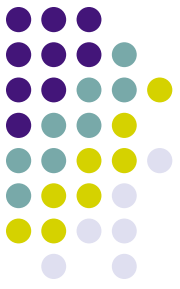
Nöropatik ağrı: Değerlendirme



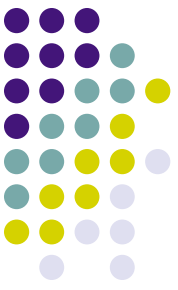
- FM bulguları
- Ağrı çizimleri
- Radyolojik inceleme
- Nörofizyolojik testler
 - NCV, EMG, EP
- Kantitatif duyu muayenesi
- Termografi
- Diagnostik sinir blokları
- SSS görüntüleme yöntemleri



Nöropatik ağrı: Değerlendirme



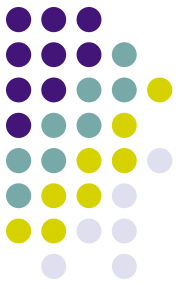
- Konvansiyel yöntemler bazen yetersiz kalır,çünkü
 - Radyolojik inceleme her zaman klinikle korelasyon göstermez
 - Konvansiyonel NCV ince myelinli ve myelinsiz lifleri değerlendirmez.
- *Kjaer P. Spine 2005; 30: 1173-80*
- *Cruccu G. Eur J Neurol 2004; 11: 153-62.*



Sonuç

Bel ağrısı olan bir hastada

- Nöropatik ağrı komponenti olabileceği,
- Tanı ve tedavi stratejilerinin farklı olduğu unutulmamalıdır.
- Nöropatik ağrı tedavisinde başarı
 - Erken tanı
 - Oluşum mekanizmalarının tanımlanması ve
 - Uygun tedavi ile mümkündür.



Sonuç

- Uzun yıllar siyataljinin sadece sinir kökünün mekanik basısı ile oluştuğu düşünülürken,
- Son yıllarda nukleus pulpozusun kendisinin dorsal kök ganglionu ve sinir kökünde kimyasal etkisinin olduğu,
- Siniri mekanik basıya duyarlı hale getirdiği,
- İnflamatuar reaksiyonu tetiklediği ve
- Santral sensitizasyonu indüklediği düşünülüyor.

Teşekkürler

