

Karpal Tünel Sendromu, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Radiküler Ağrıda Gabapentinin Yeri

Kaya KILIÇ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

✓ Pfizer firması Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği Başkanlığı'na 29.12.2009 tarihinde müracaat etmiş ve "Karpal Tünel Sendromu, nöropatik ağrı bileşeni olan Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Radiküler Ağrısı olan hastaların tedavisi açısından Gabapentin etkin maddesine gereksinim olup olmadığı konusunda" derneğin görüşlerini talep etmiştir. Bu makalede literatür çalışması sonucu elde edilen bulgular sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, gabapentin, karpal tünel sendromu, kompleks regional ağrı sendromu, radikülopati

J Nervous Sys Surgery 2010; 3(1):1-5

The Role of Gabapentin on the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome, Complex Regional Pain Syndrome and Radicular Pain

✓ According to the application of the Pfizer company on 29th of December 2012 to the chairman of the Nervous System Surgery Society, opinion of the association was asked regarding the need for Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome, complex regional pain syndrome and radiculopathy. This study reviews our opinions under the light of the current literature.

Key words: Neuropathic pain, gabapentin, carpal tunnel syndrome, complex regional pain syndrome, radiculopathy

J Nervous Sys Surgery 2010; 3(1):1-5

Pfizer firması Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği Başkanlığı'na 29.12.2009 tarihinde müracaat etmiş ve "Karpal Tünel Sendromu, nöropatik ağrı bileşeni olan Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Radiküler Ağrısı olan hastaların tedavisi açısından Gabapentin etkin maddesine gereksinim olup olmadığı konusunda" derneğin görüşlerini talep etmiştir.

Bu konunun incelenmesi 23.01.2010 tarihinde tarafıma verilmiştir.

Önce Pfizer firması tarafından verilmiş olan 19 adet kitap bölümü, makale ve makale özetleri incelenmiş daha sonra da konu ile ilgili 4 güncel çalışmadan yararlanılmıştır.

Bu rapor 4 ana başlık altında hazırlanmıştır:

- 1) Nöropatik ağrının tanımı ve tanısı
- 2) Nöropatik ağrıda Gabapentinin yeri
- 3) Nöropatik ağrı nedenleri
- 4) a. Karpal tünel sendromu,
b. Kompleks bölgesel ağrı sendromu ve
c. Radiküler ağrı,
nöropatik ağrı özelliklerini de gösterebilir mi, bu durumda Gabapentin endike midir?

Alındığı tarih: 25.11.2010

Kabul tarihi: 04.01.2011

Yazışma adresi: Doç. Dr. Kaya Kılıç, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

e-posta: kayakilic@yahoo.com

1. NÖROPATİK AĞRININ TARİFİ VE TANISI

International Association for the Study of Pain (= Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği, IASP) 1994 yılında, nöropatik ağrıyı, “Sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyondan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamıştır. Bu günkü tanımı “Somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı”dır.

Nosiseptif ağrı ise, “hasta dokulardaki lezyon veya inflamasyondan, sinir veya pleksusa olan basıdan” kaynaklanır; bu tür ağrıda sinir sistemi ağrıyı iletmektedir, sinir sisteminin kendisinde lezyon yoktur.

Nöropatik ağrı tanısı için en az aşağıdaki 1. ve 2. kriterlerin olması gerekmekte, 3. ve 4. kriterlerin olması durumunda da tanı, “İhtimal Dahilinde” veya “Olası”dan “Kesin”e yükselmektedir:

- 1) Ağrının kesin bir “nöroanatomik dağılımı” bulunmalıdır (periferik sinir dağılımına uyan bir bölge veya santral sinir sisteminde gövdenin bir parçasının topografik temsiline uyan bölge).
- 2) “Öykü” periferik veya santral somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyonu düşündürmelidir (şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrı ile birlikte olması veya en azından geçici bir süre beraber seyredebilmesi).
- 3) Kesin “nöroanatomik dağılımın en az bir teyit edici testle” gösterilmesi (Bu testler pozitif veya negatif nörolojik belirtileri göstermelidir. Örneğin EMG, avülsiyon için MR).
- 4) Nöropatik ağrı yapabilecek “hastalık veya lezyonun en az bir onaylayıcı testle” gösterilmesi (Bu testler şüphelenilen lezyon veya hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Örneğin diyabet, neoplazi, vaskülit, kollen doku hastalığı tanısı için tetkikler.)⁽³⁾.

2. NÖROPATİK AĞRIDA GABAPENTİNİN YERİ

Gabapentin nörotransmitter Gamma-aminobütirik Asidin (GABA) analogudur, antiepileptik ve analjezik özellikleri vardır. Kalsium kanallarının $\alpha 2$ - δ subünitine bağlanır ve Glutamat, Nore-pinefrin ve Substans P’nin salınımını azaltır.

Nöropatik ağrı, popülasyonun % 1,5-3’ünü etkiler, tanı ve tedavisi zordur^(3,21). Gabapentin’e nöropatik ağrı tedavisinde 300-900 mg/gün ile başlanır, tedricen artırılarak 3600 mg/güne kadar çıkarılabilir.

Uluslararası birçok tedavi şemasında, Kanada ve Avustralya ağrı derneklerinin nöropatik ağrı tedavi şemalarında ilk sırada Gabapentin yer almaktadır^(2,14).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (Complex Regional Pain Syndrome) **Tip 1** (Eski adıyla Refleks Sempatetik Distrofi, belirgin sinir hasarı yapmayan, kemik kırığı, cerrahi travmadan ... sonra) ve **Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 2** (eski adıyla Kozalji, büyük bir siniri de etkileyen travma) hastaları, acil müdahale ve uygun tedaviyle, uzun süreli morbiditeden korunmuş olurlar⁽⁵⁾.

On beş randomize, kontrollü Gabapentin çalışmasının meta-analizi, Gabapentinin nöropatik ağrıda etkili olduğunu göstermiştir⁽²⁰⁾.

Randomize, plasebo kontrollü 5 serinin incelendiği başka bir çalışma da Gabapentin’in 900 mg/gün dozda, nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir⁽⁴⁾.

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü 305 kişilik, Parke-Davis’in desteklediği bir çalışma, Gabapentinin ağrıyı azalttığını ve yaşam kalitesini biraz düzelttiğini göstermiştir⁽¹⁷⁾.

Çok merkezli, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollu bir çalışmada, HIV'e bağlı duysal nöropatisi olan 15 hastaya Gabapentin, 11 hastaya da plasebo 7 hafta boyunca verilmiş, HIV'e bağlı duysal nöropatisi olan hastalarda Gabapentin'in ağrı tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

Pfizer'in desteklediği bir çalışmada, nöropatik ağrısı olan 602 hastanın aile hekimlerine sıklıkla başvurduğu ve ağrının tedaviye rağmen, gündelik işlerini olumsuz olarak etkilediği görülmüştür ⁽¹³⁾.

Bu yayınlara karşılık, Gabapentin'in nöropatik ağrıya etkisinin sınırlı olduğunu gösteren seriler de yayınlanmıştır:

Parke-Davis'in desteklediği, randomize, plasebo kontrollu, çift kör, 58 Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1 hastasında yapılan çalışmada, Gabapentin'in etkilenen ekstremitelerde duyu defisitini anlamlı oranda azaltmasına rağmen, "ağrıya etkisinin sınırlı" olduğu belirtilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Randomize, plasebo kontrollu, kemoterapiye bağlı periferik nöropatisi olan 115 hastanın 6 hafta boyunca Gabapentin aldığı bir çalışmada, Gabapentin kullanmanın semptomlara herhangi bir "yararının olduğu gösterilememiştir" ⁽¹⁶⁾.

Kronik fantom uzuv ve güdük ağrılarında yapılmış, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da Gabapentin'in ağrıya büyük ölçüde etki yapmadığı bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

3. NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ AŞAĞIDAKİ LİSTEDE GÖSTERİLMİŞTİR ⁽⁵⁾:

- Diyabetik nöropati
- Santral post strok ağrısı
- Medulla spinalis yaralanma ağrısı
- Multipl skleroz
- Polinöropati
- Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu

- Fantom ağrısı
- Alkolizm
- Post herpetik nevralji
- Bel, bacak ve kalça sorunları (siyatik veya sinir kökü ağrısı)
- Post insizyon kronik ağrısı
- Brakial pleksus avülzasyonu
- Trigeminal nevralji
- HIV nöropatisi
- Vasküler yetersizliğe sekonder nöropati
- Spinal cerrahi
- Ampütasyon
- Kanser kemoterapisi

4. A) KARPAL TÜNEL SENDROMU, B) KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU, C) RADİKÜLER AĞRI, NÖROPATİK AĞRI ÖZELLİKLERİNİ DE GÖSTEREBİLİR Mİ, BU DURUMDA GABAPENTİN ENDİKE MİDİR?

A. Karpal Tünel Sendromu (KTS)

Tuzak nöropatilerinde hissedilen ağrı, yanma ve dizesteziyi Gabapentin ortadan kaldırabilir ⁽³⁾. Ancak, meralgia paresthetica dışındaki tuzak nöropatilerinin tedavisinde genel yaklaşım, nörolojik bulguların olduğu döneme girmeden, basının cerrahi yöntemle kaldırılmasıdır.

Ameliyat olmak istemeyen veya ileri atrofinin gelişmiş olduğu "ihmal edilmiş" olgularda Gabapentin, tedavinin başındaki değerlere göre, etkili bulunmuştur ⁽¹⁰⁾.

Ameliyat olmak istemeyen veya diğer konservatif tedavilerden yarar görmemiş hafif veya orta derece Karpal Tünel Sendromlu hastaların tedavisinde Gabapentin'in düşünülebileceği bildirilmiştir ⁽⁷⁾.

Ameliyat olmak istemeyen hastalarda veya ameliyattan sonra yakınmaları devam eden hastalarda da Gabapentin'in uygun görüldüğü çalışma-

lar yayınlanmıştır ⁽⁹⁾.

B. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu'nda hasarlı periferik sinirin dağılım gösterdiği bölgede “yanıcı” tipte ağrı ve hafif dokunmalarda belirgin derecede artmış duyarlılık (Hiperestezi) görülür. Otonom disfonksiyona bağlı olarak sudomotor (aşırı terleme veya kuruluk), vazomotor, ve trofik cilt değişiklikleri görülebilir. Ödem, renk farkı, ısı farkı, nemlilik veya kuruluk vardır.

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (Complex Regional Pain Syndrome) Tip 1'de (Eski adıyla Refleks Sempatetik Distrofi) Gabapentin, yalnızca ağrıda etkili olmuş, fakat diğer semptomlarda etkili bulunmamıştır ⁽¹⁸⁾.

1, 3, 11 ve 15 numaralı yayınlarda ve Pfizer'in yan kuruluşu Parke-Davis'in desteklediği 19 referans numaralı çalışmada, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1'de Gabapentin yararlı bulunmuştur.

C. Radiküler Ağrı

Radiküler ağrılarda akut dönemde nosiseptif komponent ağırlıktayken, kronikleştiklerinde nöropatik komponent ağırlık kazanır. Buradaki nöropatik ağrı, dejenere diskteki inflamatuvar mediatörlere bağlıdır. İnkontinans, güçsüzlük, azalmış veya kaybolmuş refleks, disestezi, hiperaljezi nöropatik komponentin öne çıktığını düşündürür.

Gabapentin radiküler ağrıların nöropatik komponentli, özellikle subakut ve kronik olanlarında etkilidir ⁽³⁾.

L₄, L₅ veya S₁ kronik radikülopatisi olan 35 hastalık bir grupta Gabapentin anlamlı bir şekilde ağrının hafiflemesini sağlamıştır ⁽²³⁾.

Nöropatik ağrının en sık görülen şekli olan lumbosakral radikülopatide, Pfizer'in desteklediği bir çalışmada, hiçbir ilacın yararlı olduğu gösterilememiştir ⁽⁸⁾.

L₄₋₅, L₅-S₁ disklerinde bulging ve/veya protrüzyona bağlı radikülopatisi olan 25 kişiye Gabapentin, diğer 25 kişiye de plasebo verildiğinde, her iki grup arasında ağrıda, motor ve duyu fonksiyonlarda, düz bacak kaldırma testinde Gabapentin lehine anlamlı fark saptanmıştır ⁽²²⁾.

SONUÇ

Diğer ağrı türlerinde etkili olan steroid olmayan antiinflamatuvarlar, analjezikler, kas gevşeticiler, nöropatik ağrıda etkili değildir. Ayırıcı tanısının ve bu nedenle uygun tedavisinin kolayca yapılamaması nedeniyle Nöropatik ağrı sağlık hizmetlerini aksatmakta, sağlık sistemine gereksiz mali yük getirmektedir.

Karpal Tünel Sendromu ve Radiküler Ağrı tedavisinde “ilk seçenek” Gabapentin değildir.

Ancak yukarıdaki çalışmanın da gösterdiği gibi, Karpal Tünel Sendromu, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Radiküler Ağrıda,

- 1) Ağrının “nöropatik” karakter kazanmış olduğu gösterilirse, bunun için de yukarıda ayrıntılarıyla açıklanmış olan özelliklerin mevcut olduğu saptandıktan sonra,
- 2) Her hastanın kendine ait özellikleri klinisyen tarafından dikkate alındıktan sonra,
- 3) Gabapentinin “uygun dozda ve yeterli sürede” kullanılması,
- 4) Günümüz şartlarında, “uygun ve gerekli” bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akkus S, Yorgancıgil H, Yener M. A case of recurrent and migratory complex regional pain syndrome type I: prevention by gabapentin. Rheumatol Int 2006; 26: 852-4.

2. **Australian Pain Society.** Evidence-based recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain. Position statement, June 2008: 1-6.
3. **Ayvaz G, Erbaş T, Ergi S, Ertaş M, Güç O et al.** Nöropatik ağrı tanı ve tedavi klavuzu. İç Hastalıkları Dergisi 2009; 16(1):6-47.
4. **Backonja M, Glanzman RL.** Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clin Ther 2003; 25(1):81-104.
5. **Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST).** Guidelines on the management of neuropathic pain. 2008 February: 1-28 (www.crestni.org.uk)
6. **Douglas GS, Dawn ME, Marisol AH, Kellye MC, Mark PJ, Amy JH, et al.** Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. Journal of Rehabilitation Research and Development 2005; 42(5):645-54.
7. **Duman I, Aydemir K, Ozgul A, Kalyon TA.** Assessment of the efficacy of Gabapentin in Carpal Tunnel Syndrome. J Clin Rheumatol 2008; 14(3):175-7.
8. **Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB et al.** Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132:237-51.
9. **Erdemoglu AK.** The efficacy and safety of gabapentin in carpal tunnel patients: Open label trial. Neurology India 2009; 57(3):300-3.
10. **Facchetti D, Chirolu S, Bascelli C, Sasanelli F.** Gabapentin (GBP) versus Carbamazepine (CBZ) in conservative management of Carpal Tunnel Syndrome. Neurology 1999; (Suppl 2) 52: A203.
11. **Gary A, Mellick DO, Larry B, Mellick MD.** Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:98-105.
12. **Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, et al.** A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol 2004; 251(10):1260-6.
13. **McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM.** The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. Eur J Pain 2006; 10:127-35.
14. **Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CPN, Sessle BJ et al.** Pharmacological management of chronic neuropathic pain- Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12(1):13-21.
15. **Netherlands Society of rehabilitation specialists, Netherlands Society of Anaesthesiologists.** Guidelines complex regional pain syndrome type I. Ed by Van Zuiden Communications B. V. PO Box 2122, 2400 CCAIphen aan den Rijn.
16. **Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al.** Efficacy of Gabapentin in the Management of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. Cancer 2007; 110:2110-8. DOI 10.1002/cncr.23008.
17. **Serpell MG.** Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2002; 99:557-66.
18. **Tan AK, Duman I, Taşkınatan MA, Hazneci B, Kalyon TA.** The effect of gabapentin in earlier stage of reflex sympathetic dystrophy. Clin Rheumatol 2007; 26:561-65.
19. **Van de Vusse Anton C, Stomp-van den Berg Suzanne GM, Kessels Alfons HF, Weber Wim EJ.** Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1, BMC Neurology, 2004, 4:13 doi:10.1186/1471-2377-4-13.
20. **Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA.** Gabapentin for acute and chronic pain (Review). The Cochrane Library 2007; Issue 2:1-18
21. **Yaksi A, Özgönel L, Özgönel B.** The efficiency of Gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. Spine 2007; 32 (9):939-42.
22. **Yıldırım K, Şişecioglu M, Karatay S, Erdal A, Levent A, Uğur M, et al.** The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. The pain Clinic 2003, 15(3):213-8.
23. **Yıldırım K, Deniz O, Gureser G, Karatay S, Uğur M, Erdal A, et al.** Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: The efficacy and impact on life quality. J Back Musculoskelet Rehabil. 2009, 22(1):17-20.