

# Kas-iskelet Sistemi Hastalıklarında Güncel Tanı, Tedavi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları



Editör  
**AHMET KEMAL FİLİZ**



**BİDGE Yayınları**

**Kas-iskelet Sistemi Hastalıklarında Güncel Tanı, Tedavi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları**

**Editör:** AHMET KEMAL FİLİZ

**ISBN:** -

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

[www.bidgeyayinlari.com.tr](http://www.bidgeyayinlari.com.tr) - [bidgeyayinlari@gmail.com](mailto:bidgeyayinlari@gmail.com)

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /  
Ankara





## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ADÖLESAN İDİYOPATİK SKOLYOZDA (AIS) KORSE TEDAVİSİ: KORSE TİPLERİ, TASARIM-PRENSİPLERİ, UYGULAMA VE İZLEM ..... | 1  |
| <i>SEYDE BÜŞRA KODAK</i>                                                                                        |    |
| ADOLESAN İDİYOPATİK SKOLYOZ (AIS): TANIM, GENETİK VE EPİGENETİK ETYOLOJİ, PATOMEKANİZMA .....                   | 21 |
| <i>SEYDE BÜŞRA KODAK, FATİH ÖZYURT</i>                                                                          |    |
| YAŞLILIK FİZYOLOJİSİ .....                                                                                      | 36 |
| <i>RECEP AKKAYA, AHMET KEMAL FİLİZ</i>                                                                          |    |
| NEUROPATHIC PAIN: DIAGNOSIS, MECHANISMS, AND TREATMENT STRATEGIES .....                                         | 40 |
| <i>DENİZ ÖKE</i>                                                                                                |    |
| ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA DEPRESYON DÜZEYİ VE YAŞAM KALİTESİ .....                                           | 58 |
| <i>MURAT BALOĞLU, ALİ GÜR</i>                                                                                   |    |

## BÖLÜM 0

### **Adölesan İdiyopatik Skolyozda (AIS) Korse Tedavisi: Korse Tipleri, Tasarım-Prensipleri, Uygulama ve İzlem**

**Seyde Büşra KODAK<sup>1</sup>**

#### **Giriş**

Korse tedavisi, adölesan idiyopatik skolyozun (AIS) konservatif yönetiminde en güçlü kanıtı sahip müdahalelerden biridir ve büyüme devam ederken progresyon riski taşıyan eğrilere cerrahiye gidişi azaltma hedefiyle uygulanır. Bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis Trial (BrAIST), korsenin doğal seyir ile karşılaştırıldığında eğrinin 50° cerrahi eşiğine ilerlemesini anlamlı biçimde azalttığını göstermiş ve korse kullanım süresi ile başarı arasında belirgin bir doz-yanıt ilişkisine dikkat çekmiştir (Weinstein ve ark., 2013). Bu çalışma, uzun yıllar süren “korse gerçekten işe yarıyor mu?” tartışmalarını büyük ölçüde sonlandıran bir kilometre taşı olarak kabul edilmektedir.

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0003-2226-6056

BrAIST'in klinik önemi yalnızca istatistiksel bir "etki gösterimi" değildir; aynı zamanda tedavinin nasıl uygulanması gerektiğine dair pratik mesajlar taşır. Araştırma, farklı merkezlerin kendi rutinlerinde kullandığı rijit TLSO tasarımlarını içermiş ve bu tasarımların, uygun hasta seçimi ve yeterli giyme süresi ile etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Böylece, korse tedavisi "tek bir marka veya modelin başarısı" değil, iyi tasarlanmış bir korse programının başarısı olarak okunmalıdır.

Ancak korsenin "etkili" olması, yalnızca hastaya bir ortoza verilmesiyle sınırlı değildir. Başarıyı belirleyen faktörler; uygun endikasyon seçimi, eğri paternine göre doğru korse tipi ve tasarımı, yeterli in-brace düzeltme, düzenli takip ve en önemlisi hasta uyumudur. Bu faktörlerin her biri "zincirin halkaları" gibidir; bir halkanın zayıflaması tüm tedavi değerini düşürebilir. Uluslararası rehber ve konsensüs belgeleri, doktor-fizyoterapist-ortez/protez uzmanı-hasta-aile arasında iyi organize edilmiş bir ekip yaklaşımının korse tedavisinin omurgasını oluşturduğunu vurgular (Negrini ve ark., 2018; Roye ve ark., 2020).

Klinik uygulamada korse tedavisi, özellikle hızlı büyüme dönemlerinde progresyon riskinin arttığı "kritik pencere"yi hedefler. Bu pencere kaçırıldığında, aynı eğri derecesi erişkinliğe doğru hızla cerrahi sınırlarına yaklaşabilir. Bu nedenle korseyi, yalnızca bir cihaz olarak değil; büyüme biyolojisi, aile eğitimi ve davranışsal uyum yönetimini içeren çok boyutlu bir tedavi süreci olarak tanımlamak daha doğru olacaktır.

Bu bölümde amaç; AIS'te korse tedavisinin klinik hedeflerini, endikasyon-kontrendikasyon çerçevesini, güncel korse sınıflaması ve tiplerini, tasarım ile üretim ilkelerini ve klinik takip stratejilerini bütüncül bir anlatı ile sunmaktır. Metin, özellikle klinikte sık karşılaşılan "hangi eğriye hangi korse?", "korse nasıl tasarlanmalı ve nasıl prova edilmeli?", "gece korseleri ne kadar

güvenilir?” ve “korse kullanımını nasıl sürdürülebilir kılarım?” sorularına pratik bir zemin sağlamayı hedefler.

### **Korse Tedavisinin Hedefleri ve Tedavi Mantığı**

AIS’te korse tedavisinin ana hedefi, büyüme döneminde eğrinin ilerlemesini durdurmak veya klinik açıdan anlamsız seviyelerde tutmaktır. Bu hedef, çoğu zaman “tam düzeltme” değil “progresyonu önleme” şeklinde tanımlanır ve özellikle 25°–45° aralığındaki, iskelet olgunluğu tamamlanmamış bireylerde anlam kazanır (Kaelin, 2020; Canavese & Kaelin, 2011).

Korse ile elde edilen düzeltmenin iki boyutu vardır: akut in-brace düzeltme ve uzun dönem büyüme yönlendirmesi. Akut düzeltme, ilk in-brace radyografide görülen Cobb azalması ile ölçülür. Bu ölçüm, korsenin mekanik kalitesinin bir “anlık fotoğrafı”dır. Uzun dönem etkisi ise büyüme boyunca eğrinin cerrahi eşiğe ilerleyip ilerlemediği ile değerlendirilir. Bu noktada, BrAIST’in ortaya koyduğu doz-yanıt ilişkisi, mekanik etkinliğin davranışsal uyumla birleşmeden kalıcı klinik başarıya dönüşmeyeceğini gösterir (Weinstein ve ark., 2013).

Klinik hedefler üç ana düzleme ayrılabilir:

1. Radyografik hedef: Cobb açısında progresyonu engellemek ve cerrahi eşiğe (genellikle 45°–50°) ulaşmayı önlemek (Weinstein ve ark., 2013; Kaelin, 2020).
2. Üç boyutlu gövde dengesi: Koronal düzlemde lateral deviasyonu azaltırken rotasyon ve sagittal profili gözetmek; özellikle torasik hipokifoza derinleştirmemek veya uygun tasarımla desteklemek (Rigo, 2017).
3. Fonksiyonel/psikososyal hedef: Bedensel imaj, aktivite katılımı, ağrı ve yaşam kalitesi üzerindeki olası negatif etkileri en aza indirmek; hasta uyumunu artıracak

eğitim ve izlem modellerini oluşturmak (Roye ve ark., 2020).

Bu hedefler arasındaki denge, klinik kararın merkezinde yer alır. Örneğin agresif bir düzeltme stratejisi, bazı hastalarda estetik kazanım sağlarken uyumu zorlaştırabilir. Tam tersine aşırı “konfor” odaklı bir yaklaşım, in-brace düzeltmeyi yetersiz bırakabilir. Bu nedenle modern korse yaklaşımı, mekanik etkinliği ve adolesanin yaşam gerçekliğini aynı potada buluşturan kişiselleştirilmiş bir tedavi anlayışına dayanır.

### **Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar ve Risk Değerlendirmesi**

Korse tedavisine karar verme süreci, büyüme potansiyeli ile eğri şiddetinin kesiştiği noktada şekillenir. Literatür ve klinik rehberler, genel olarak aşağıdaki klinik çerçevede birleşmektedir:

- Cobb açısı  $25^{\circ}$ – $40^{\circ}$  (bazı kaynaklarda  $20^{\circ}$ – $45^{\circ}$ ), iskelet olgunluğu devam eden (Risser 0–2/3) olgular korse için temel aday grubu olarak kabul edilir (Canavese & Kaelin, 2011; Kaelin, 2020; Negrini ve ark., 2018).
- Cobb açısı  $20^{\circ}$ – $25^{\circ}$  olup kısa sürede  $\geq 5^{\circ}$  progresyon gösteren veya yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda da korse düşünülebilir (Kaelin, 2020).
- Daha büyük eğrilerde ( $40^{\circ}$ – $45^{\circ}$ ) korse, özellikle cerrahiyi geciktirme veya seçilmiş olgularda progresyonu yavaşlatma amacıyla gündeme gelebilir; ancak başarı olasılığının, korse tasarım kalitesi ve uyumla sıkı biçimde ilişkili olduğu unutulmamalıdır (Kaelin, 2020).

Klinik risk değerlendirmesinde; yaş, pubertal evre, menarş, Risser, Sanders kemik yaşı ve son 6 ay içindeki boy uzaması gibi parametreler birlikte ele alınabilir. Rehberler, yüksek progresyon riskinin bulunduğu hızlı büyüme dönemlerinde korse başlanması veya giyme süresinin artırılması gerektiğini vurgular (Negrini ve ark., 2018; Roye ve ark., 2020).

Kontrendikasyonlar daha sınırlı ve klinik karara dayalıdır. İleri derecede rijit eğriler, korse ile anlamlı in-brace düzeltmenin sağlanamadığı durumlar veya büyüme potansiyelinin belirgin şekilde azaldığı olgular korse tedavisinden beklenen faydayı düşürebilir (Kaelin, 2020; Negrini ve ark., 2018). Ayrıca ciddi cilt hastalıkları, korse kullanımını fiziksel olarak engelleyen toraks/abdomen problemleri veya hasta-aile iş birliğinin kurulamadığı durumlar da pratik anlamda “işlevsel kontrendikasyon” olarak kabul edilebilir.

Özetle, endikasyon belirlemek yalnızca bir Cobb aralığı seçmek değildir. Aynı Cobb değerine sahip iki adölesan, büyüme eğrisi ve motivasyon profili farklıysa bambaşka tedavi stratejilerine ihtiyaç duyabilir.

### **Korse Sınıflaması ve Klinik Anlamı**

Korse literatüründeki en önemli sorunlardan biri, farklı tasarımların tarihsel adlarla anılması ve bu nedenle bilimsel sonuçların karşılaştırılmasının güçleşmesidir. Bu ihtiyaca yanıt olarak SOSORT ve SRS’nin de yer aldığı uluslararası çalışma grupları, korse sınıflamasını standardize etmeye yönelik kapsamlı bir terminoloji ve sınıflama sistemi önermiştir. Bu çerçevede korse; anatomik kapsamı (CTLSO, TLSO, LSO), rijitliği, primer düzeltme düzlemi, yapım/kapama tipi ve temel aksiyon prensibi gibi başlıklara göre tanımlanır (Negrini ve ark., 2022). Bu yaklaşım, “Boston mı Chêneau mü?” tartışmasının ötesinde, her korsenin hangi biyomekanik hedefe hizmet ettiğini daha görünür hâle getirir.

Klinik açıdan pratik bir sınıflama şu şekilde özetlenebilir:

- a. Tam zamanlı rijit korseler (full-time rigid braces): Genellikle 18–23 saat/gün kullanım hedeflenir. Boston ve Wilmington gibi klasik TLSO’lar ile Chêneau/Rigo-Chêneau tabanlı üç boyutlu korseler bu grupta yer alır (Kaelin, 2020; Rigo, 2017).

- b. Gece korseleri (night-time braces): Charleston bending ve Providence gibi tasarımlar, süreyi 8–10 saatlik uyku periyoduna indirerek uyumu artırmayı amaçlar (Yrjönen ve ark., 2006; Simony ve ark., 2019).
- c. Dinamik/yumuşak veya hibrit tasarımlar: SpineCor gibi elastik/dinamik sistemler veya güncel hibrit modeller, rijit korselere alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım sunmayı hedefler; ancak kanıt düzeyi ve endikasyon seçimi için dikkatli değerlendirme gerekir (Coillard ve ark., 2007).

Bu sınıflama pratikte iki kritik soruyu kolaylaştırır: (1) Eğri paterni için en uygun anatomik kapsama hangisidir? (TLSO mu CTLSO mu?) (2) Bu hastada asıl sorun koronal ilerleme mi, rotasyon baskınlığı mı, yoksa sagittal profil kaybı mı? Özellikle üç boyutlu tasarımlar, bu ikinci soruya daha entegre bir yanıt sunmayı hedefler.

### **Biyomekanik Prensipler: 3 Nokta Baskıdan 3D Düzeltmeye**

AIS'in üç boyutlu deformite doğası, korse tasarımının da üç boyutlu düşünülmesini zorunlu kılar. Geleneksel üç nokta basınç sistemi, koronal düzlem kontrolünün omurgasıdır; ancak tek başına yeterli değildir. Rotasyonel deformiteye karşı derotasyon padleri, gövdeyi “konkaviteyi açma ve konveksiteyi boşaltma” prensibi ile yönlendiren ekspansiyon alanları ve büyüme boyunca kontrollü elongasyon stratejileri, modern korse biyomekaniğinin tamamlayıcı unsurlarıdır (Rigo, 2017).

Özellikle Chêneau/Rigo-Chêneau ailesinde pad-ekspansiyon çiftlerinin “nefesle büyüyen düzeltme” anlayışıyla planlandığı ve düzeltmenin yalnızca pasif bir itme değil, gövde dokularının hareketine alan açan aktif bir yeniden şekillenme süreci olarak tasarlandığı vurgulanır (Rigo, 2017). Bu yaklaşım, sagittal profilin korunması açısından da önemlidir; zira literatür, bazı klasik

TLSO tasarımlarında torasik hipokifozun derinleşebileceğine işaret eder (Rigo, 2017).

Klinik olarak bu biyomekanik çerçevenin pratiğe yansımaları, “her eğriye aynı pad haritası” yerine, eğri paternine özgü modüller tasarımı düşüncesidir. Bu nedenle ortotistin eğri sınıflaması bilgisi ve klinik ekip ile iletişimi, korsesinin nihai başarısını belirleyen temel değişkenler arasında sayılabilir.

## **Tam Zamanlı Rijit Korseler: Tipler ve Özellikler**

### **Boston korsesi ve klasik TLSO yaklaşımı**

Boston korsesi, “underarm TLSO” konseptinin en yaygın bilinen temsilcisidir. Termoplastik malzemeden üretilen bu sistem, üç nokta basınç prensibi ve segmental pad yerleşimleri ile koronal düzlemde kontrol sağlamayı hedefler. Tarihsel olarak geniş hasta serilerinde kabul edilebilir progresyon kontrol oranları bildirilmiş; modern dönemde ise BrAIST gibi yüksek kanıtlı çalışmaların klinik başarısının önemli bir kısmı bu tip rijit TLSO’lar üzerinden yorumlanmıştır (Weinstein ve ark., 2013; Kaelin, 2020). Boston yaklaşımı bugün de birçok merkezde “standart referans TLSO” olarak kullanılmaktadır.

### **Wilmington korsesi**

Wilmington korsesi, hastanın gövde kalıbı üzerinden kişiye özel biçimde üretilen, daha “custom” bir TLSO yaklaşımını temsil eder. Klasik serilerde 20°–39° arası idiopatik eğrilerde doğal seyri olumlu yönde değiştirebildiği gösterilmiştir (Bassett ve ark., 1986). Bu korse tipinin avantajı, kişiye özel uyum ve basınç dağılımını daha hassas düzenleyebilme potansiyelidir.

### **Milwaukee korsesi (CTLTO)**

Milwaukee korsesi, artık daha az kullanılsa da özellikle üst torasik eğrilerde veya TLSO ile yeterli kontrol sağlanamayan

proksimal eğrilerde önemli bir seçenektir. Güncel derlemeler, üst torasik ve servikal bileşenli eğrilerde CTLSO konseptinin hâlen klinik bir gerekliliğe karşılık geldiğini belirtmektedir (Del Prete ve ark., 2023).

### **Lyon ve diğer bölgesel tarihsel tasarımlar**

Avrupa’da farklı ülke ve ekollere özgü tarihsel TLSO tasarımları da (ör. Lyon) literatürde yer almakta; ancak güncel sınıflama yaklaşımı bu korseleri de anatomik kapsam ve düzeltme prensipleri üzerinden ortak bir terminolojiye oturtmayı amaçlamaktadır (Negrini ve ark., 2022).

### **Üç boyutlu “Chêneau ailesi” ve Rigo-Chêneau yaklaşımı**

Chêneau tipi korseler, AIS’in üç boyutlu doğasına yanıt vermek üzere geliştirilmiş; pad bölgeleri ile geniş ekspansiyon alanlarını birlikte kullanarak defleksiyon–derotasyon ve sagittal profilin daha fizyolojik korunması hedeflenmiştir. Rigo-Chêneau yaklaşımı, eğri paternine göre özgül tasarım prensiplerini daha sistematik biçimde tanımlayan ve modern Avrupa pratiğinde yaygınlaşan bir alt ekol olarak öne çıkar (Rigo, 2017). Bu ailedeki korselerde hedeflenen in-brace düzeltme düzeylerinin yüksek olabildiğine dair klinik gözlemler ve yayınlar artmaktadır.

### **Korse seçimini etkileyen pratik kriterler**

Tam zamanlı korselerin seçiminde; eğrinin apeksi, major/minor eğri ilişkisi, torasik–lomber bileşke, sagittal profil ve hastanın gövde morfolojisi esastır. İyi tasarlanmış bir korsede ilk in-brace radyografide en az %40–50 düzeltme hedefi, sık kullanılan bir kalite göstergesidir (Kaelin, 2020). Bu oran, yalnızca mekanik bir sayı değil; ortotist–hekim iletişiminin ve kalıp/tasarım kalitesinin somut bir çıktısı olarak da okunabilir.

### **Gece Korseleri ve Part-Time Yaklaşımlar**

AIS yönetiminde hasta uyumu, tedavi başarısının en kritik belirleyicilerinden biridir. Özellikle tam zamanlı korselerde okul, sosyal yaşam ve beden imajı üzerindeki etkiler, bazı adölesanlarda uyumu zorlaştırabilir. Bu gerçeklik, gece korselerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

### **Charleston bending korsesi**

Charleston korsesi, hastayı gece boyunca aşırı düzeltme (overcorrection) pozisyonunda tutarak koronal düzlemde güçlü bir düzeltme sağlamayı hedefleyen rijit bir gece korsesidir. Klasik karşılaştırmalı çalışmalarda Boston korsesinin özellikle orta–yüksek dereceli eğrilerde Charleston’a göre daha etkili olabildiği bildirilmiştir (Katz ve ark., 1997). Bununla birlikte Charleston, seçilmiş tek major eğrilerde ve iyi fleksibilite gösteren olgularda, yüksek in-brace düzeltme potansiyeliyle klinik repertuvarda yerini korumaktadır.

### **Providence gece korsesi**

Providence korsesi, özellikle torakolomber ve lomber eğrilerde gece boyunca yüksek düzeltme sağlamayı amaçlar. Daha yeni bir kohort çalışması, 20°–45° aralığında gece korsesi ile yaklaşık %89 başarı oranı rapor etmiş ve part-time bracing düşünülecekse en az %70 in-brace düzeltme hedefinin önemini vurgulamıştır (Simony ve ark., 2019). Bu bulgu, gece tedavisinde mekanik kalitenin “süre kısalığı”nı kompanse etmesi gerektiğini düşündürür.

### **Gece korseleri için kanıtın yorumu**

Gece korseleri ile ilgili literatür genişlese de, hasta seçimi ve eğri paternine bağlı heterojenlik nedeniyle sonuçların genellenmesi dikkat gerektirir. Bu nedenle gece korseleri, özellikle yaşam tarzı gereklilikleri nedeniyle tam zamanlı korseye uyumu düşük olabilecek ancak büyüme potansiyeli ve eğri fleksibilitesi uygun

hastalarda, “uyum odaklı bir ara çözüm” veya stratejik seçenek olarak değerlendirilebilir.

### **Klinik karar algoritması**

Pratikte gece korsesi düşünülen hastalarda şu basamaklar önerilebilir:

- Eğri paterninin gece korse konseptine uygunluğu (tek major, belirgin esneklik)
- İlk in-brace düzeltmenin yüksek olması
- 4–6 aylık aralıklarla yakın izlem
- Progresyon bulgusunda tam zamanlı korseye geçiş planı

Bu algoritma, gece korselerinin doğru endikasyonla etkili bir seçenek olabileceğini; ancak “varsayılan kolay yol” olarak görülmemesi gerektiğini hatırlatır.

### **Dinamik ve Güncel Korse Yaklaşımları**

#### **SpineCor ve dinamik korse konsepti**

SpineCor, elastik bant sistemleri ile gövdeyi “dinamik” bir düzeltme içinde yönlendirmeyi amaçlayan rijit olmayan bir yaklaşımdır. Erken dönem çalışmalarda, SRS kriterlerine dayalı seçilmiş olgularda stabilizasyon elde edilebildiği rapor edilmiştir (Coillard ve ark., 2007). Bununla birlikte literatürde rijit TLSO’larla karşılaştırmalı uzun dönem sonuçlar hâlen tartışmalıdır. Bu nedenle SpineCor ve benzeri dinamik sistemler, merkez deneyimi ve hasta seçimi açısından dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirir.

#### **Hibrit ve yeni nesil tasarımlar**

Son yıllarda rijit ve dinamik prensipleri birleştirmeyi hedefleyen hibrit modeller ile üç boyutlu düzeltmeyi optimize etmeye çalışan yeni tasarımlar literatürde görünür hâle gelmiştir. Bu

alandaki kanıt tabanı gelişmekle birlikte, standardizasyon ihtiyacı sürmektedir. Yeni tasarımların başarısı, büyük ölçüde mevcut korse prensiplerinden sapmadan, onları daha iyi “uygulanabilir ve kabul edilebilir” hâle getirme kapasitesine bağlıdır.

### **Klinik mesaj**

Dinamik/hibrit tasarımlar, uyumu artırma ve fonksiyonel hareketi daha az kısıtlama hedefi taşısa da, bugün için en güçlü kanıtın hâlen uygun endikasyonla uygulanan rijit TLSO ve 3D korseler lehine olduğu unutulmamalıdır (Weinstein ve ark., 2013; Negrini ve ark., 2018).

### **Korse Reçetesi, Kullanım Süresi ve Uyum Yönetimi**

Korse reçetesi, ortozun tipi kadar kullanım protokolünü de kapsar. BrAIST çalışmasında hastalara en az 18 saat/gün kullanım hedefi verilmiş ve ısı sensörleri ile gerçek kullanım süresi objektif biçimde izlenmiştir (Weinstein ve ark., 2013). Bu veri, ideal reçetenin yalnızca “önerilen saat” değil, aynı zamanda “izlenen saat” olduğunu göstermiştir. Uyum ölçümü, klinik görüşmenin ötesinde objektif araçlarla desteklendiğinde, hasta-aile ile kurulan güven ilişkisinin de güçlendiği bildirilmiştir.

### **Günlük kullanım süresi**

Klinik pratikte tam zamanlı korseler için 18–23 saat/gün, part-time/gece korseleri için yaklaşık 8–10 saat/gün hedefleri sık kullanılır. Fakat pratikte daha gerçekçi olan, “hedef-saat bandı”nı hasta yaşamına uygun biçimde planlamaktır. BrAIST bulguları, belirli bir saat eşiği yerine artan saatlerle artan başarı olasılığını işaret eder (Weinstein ve ark., 2013). Bu nedenle klinisyenler, tedavi planını katı bir sayıdan çok, artan uyumu ödüllendiren bir hedefleme diliyle kurabilir.

### **Uyum (compliance) stratejileri**

Korse uyumunu artırmak için:

- İlk haftalarda kademeli alışma protokolü,
- Cilt bakımı ve basınç noktası yönetimi,
- Okul ve sosyal yaşam planlaması,
- Aileye ve adölesana güçlü eğitim materyali sunulması,
- Gerekğinde psikososyal destek ve motivasyon görüşmeleri

önerilmektedir (Roye ve ark., 2020).

### **Spor ve fiziksel aktivite**

Konsensüs belgeleri, bracing alan adölesanların mümkün olduğunca aktif kalması gerektiğini; korsenin, sağlık ve sosyal katılımı tamamen kısıtlayan bir “yasaklama aracı”na dönüşmemesi gerektiğini vurgular (Roye ve ark., 2020). Bu çerçevede korse ile veya korsesiz yapılacak aktiviteler, eğri şiddeti, konfor ve güvenlik üzerinden bireyselleştirilebilir.

### **PSSE ile birlikte kullanım**

SOSORT rehberleri, uygun olgularda korse tedavisinin fizyoterapötik skolyoz spesifik egzersizler (PSSE) ile entegre edilmesini önerir. PSSE ile korse arasındaki sinerji; gövde farkındalığı, konkavite genişletme stratejileri ve solunum-pelvis kontrolü üzerinden açıklanır (Negrini ve ark., 2018). Klinik pratikte bu entegrasyon, özellikle weaning döneminde stabiliteyi korumaya yardımcı olabilir.

### **İzlem sıklığı ve radyografiler**

Korse başlandıktan sonra erken dönemde “in-brace” radyografi ile düzeltme düzeyi kontrol edilir. Ardından büyüme hızına ve risk seviyesine göre 4–6 ay aralıklarla klinik ve radyografik

izlem planlanabilir. Bu yaklaşım, gereksiz radyasyon maruziyetini azaltma ve progresyonu erken yakalama arasında dengeli bir çerçeve sunar (Roya ve ark., 2020; Kaelin, 2020).

### **Korse Tasarım ve Üretim Süreci: Klinik-Pratik Adımlar**

Korse üretimi, teknik bir süreç olmasının ötesinde, eğri paternine ve hastanın gövde morfolojisine özgü klinik bir “tasarım problemidir.” Modern yaklaşımlarda iki ana üretim hattı bulunmaktadır: klasik alçı kalıp temelli yöntemler ve CAD/CAM tabanlı dijital tasarım–üretim hatları (Kaelin, 2020). Her iki yöntemde de hedef; klinik veriyi doğru okuyan ve bunu mekanik düzeltmeye dönüştüren bir tasarım stratejisi oluşturmaktır.

### **Klinik değerlendirme ve tasarım öncesi veri toplama**

- Eğri paterninin doğrulanması (torasik, torakolomber, lomber, çift majör vb.)
- Apeks seviyelerinin ve rotasyonun belirlenmesi
- Sagittal profilin analizi (torasik kifoz, lomber lordoz)
- Gövde simetrisi, pelvis dengesi ve omuz kuşağı değerlendirmesi
- Büyüme potansiyeli parametreleri (Risser, menarş, boy uzama hızı)

Bu veriler, korse tipinin seçimi ve pad/ekspansiyon alanlarının planlanması için temel oluşturur (Rigo, 2017; Negrini ve ark., 2022).

### **Kalıp alma ve dijital model**

Klasik metotta hastanın gövdesinden negatif kalıp alınır, ardından pozitif kalıp üzerinde düzeltme bölgeleri oluşturulur. Chêneau/Rigo-Chêneau gibi 3D tasarımlarda, pad alanlarının olduğu kadar geniş ekspansiyon odalarının yaratılması da kritik bir ilkedir

(Rigo, 2017). CAD/CAM yaklaşımı ise üç boyutlu tarama verilerine dayalı daha tekrarlanabilir bir tasarım süreci sunabilir; ancak klinik biyomekanik bilgi ve deneyimli ortotist katkısı hâlâ belirleyicidir.

### **Pad yerleşimi ve düzeltme prensipleri**

Korse tasarımında en yaygın biyomekanik çerçeve; üç nokta basınç sistemi, derotasyon unsurları ve longitudinal elongasyon hedeflerinin kombinasyonudur. 3D korselerde özellikle rotasyon kontrolünün, koronal düzeltmenin ayrılmaz parçası olduğu vurgulanır (Rigo, 2017). Bu nedenle pad yerleşimi yalnızca “konveksiteye bası” mantığıyla değil, konkaviteye doğru doku migrasyonuna alan açan bir karşı-geometri ile planlanmalıdır.

### **Malzeme seçimi ve konfor**

Termoplastik malzemeler, şekillendirilebilirlik ve hafiflik açısından yaygındır. Korse kenarlarının yumuşatılması, havalandırma pencerelerinin uygun kullanımı ve iç yüzey kaplamaları, özellikle uzun saatler kullanım hedeflenen programlarda uyumu artırabilir (Royer ve ark., 2020).

### **Prova, adaptasyon ve ince ayar**

İlk prova; cilt toleransı, solunum konforu, oturma–ayakta durma fonksiyonları ve omuz/pelvis dengesi açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Basınç noktalarında kızarıklık, uyuşma veya ağrı oluşması hâlinde pad boyutları, korse kenarları ve kapama sistemleri yeniden düzenlenir. Başarılı bir korse programı, ilk birkaç haftada yapılan küçük ama kritik düzeltmelerin toplamından oluşur (Royer ve ark., 2020).

### **İlk in-brace radyografi**

Korse ile ilk radyografi, tasarımın klinik hedefi yakalayıp yakalamadığını göstermek açısından vazgeçilmezdir. Tam zamanlı korselerde yaklaşık %40–50 düzeltme hedefi, klinik kalite göstergesi

olarak sıklıkla anılır; part-time/gece korselerinde daha yüksek düzeltme oranları beklenebilir (Kaelin, 2020; Simony ve ark., 2019).

### **Multidisipliner Yaklaşım ve Klinik İş Akışı**

Korse tedavisinde multidisipliner ekip yaklaşımı bir “iyi niyet” önerisi değil, başarıyı doğrudan etkileyen yapısal bir gerekliliktir. Hekim, korse endikasyonunu ve takip planını oluştururken; ortotist/ortez-protez uzmanı bu planı biyomekanik düzeltmeye dönüştürür. Fizyoterapist ise özellikle PSSE ile gövde kontrolünü, solunum mekaniğini ve fonksiyonel adaptasyonu destekleyerek tedavinin “kas-iskelet davranışını” güçlendirir (Negrini ve ark., 2018; Roye ve ark., 2020).

Bu ekip dinamiğinde ortak bir dil kullanılması önemlidir. Negrini ve ark. (2022) tarafından önerilen sınıflama yaklaşımı, merkezler arası konuşulabilir bir terminoloji sunarak ekip içi iletişimi de kolaylaştırır. Özellikle eğitim hastaneleri veya üniversite kliniklerinde, öğrenci ve asistan eğitiminde bu terminoloji, tedavi standardizasyonu açısından değerli bir iskelet oluşturur.

Klinik pratikte ekip koordinasyonunu artırmak için kısa kontrol listeleri, hasta eğitim broşürleri ve standart takip formları kullanılabilir. Bu araçlar, korse tedavisinin sadece “randevu bazlı” değil, “süreç bazlı” bir yönetim modeli ile yürütülmesine yardımcı olur.

### **İzlem, Ayarlama ve Korse Bırakma Süreci**

Korse tedavisinde takip, iki temel soruya yanıt arar: “Eğri kontrol altında mı?” ve “Hasta programı sürdürebiliyor mu?” Bu iki alanın birlikte değerlendirilmediği izlem modellerinde, teknik olarak iyi bir korse bile klinik başarısızlığa dönüşebilir.

### **Klinik takip parametreleri**

- Boy ve ağırlık değişimleri

- Cilt bulguları ve basınç noktaları
- Ağrı, yorgunluk, aktivite toleransı
- Gövde dengesi ve estetik algı
- Psikososyal uyum

Bu parametreler, teknik ayarlarla aynı derecede önemlidir (Roye ve ark., 2020).

### **Radyografik izlem**

Standart yaklaşım, korse içinde erken kontrol, ardından korse dışı takip radyografileri ile büyüme döneminde progresyonun izlenmesidir. İzlem sıklığı hastanın risk profiline göre kişiselleştirilmelidir (Negrini ve ark., 2018).

### **Korse bırakma (weaning)**

Korse kesilmesi, ani bir karar yerine kademeli bir azaltma süreci olarak planlanmalıdır. Büyüme hızının yavaşlaması, Risser evresinin ilerlemesi ve klinik stabilite, weaning için temel biyolojik işaretler olarak kabul edilir (Roye ve ark., 2020). Kademeli azaltma sırasında eğri stabilitesinin korunması hedeflenir ve gerekirse PSSE programı daha aktif biçimde devreye alınır.

### **Başarının tanımı**

Klinik araştırmalarda başarı genellikle Cobb progresyonunun  $\leq 5^\circ$  olması ve cerrahi eşiğe ulaşmama üzerinden tanımlanır. Bu ölçütler, günlük klinik uygulamada da hasta-aile ile hedef konuşması yapılırken kullanılabilir; böylece tedavi beklentileri daha gerçekçi ve ölçülebilir hâle gelir (Kaelin, 2020).

### **Yan Etkiler, Uyum Sorunları ve Klinik Yönetim**

Korse tedavisi genel olarak güvenli bir konservatif yöntem kabul edilse de, doğru yönetilmezse uyum düşüklüğüne yol açabilecek yan etkiler ortaya çıkabilir.

### **Sık karşılaşılan sorunlar**

- Cilt irritasyonu, bası yaraları
- Solunum konforunda azalma hissi
- Termal rahatsızlık/terleme
- Okul ve sosyal yaşama uyum güçlüğü
- Beden imajı ve psikolojik stres

### **Önleyici ve düzeltici stratejiler**

Cilt sorunlarında erken müdahale; korse kenarlarının yumuşatılması, pad alanlarının yeniden konumlandırılması ve uygun iç giyim seçimi ile sağlanabilir. Korse kullanımına bağlı ağrı şikâyetleri, çoğunlukla yanlış pad yerleşimi veya aşırı lokal bası ile ilişkilidir ve erken düzeltme ile hızla gerileyebilir. Psikososyal sorunlarda ise adölesanın tedavi sürecine karar verici olarak dahil edilmesi, hedeflerin açık biçimde anlatılması ve kısa dönem başarı göstergelerinin paylaşılması etkili olabilir (Roye ve ark., 2020).

### **“Başarısızlık” kavramının yönetimi**

Korse başarısızlığı çoğu zaman tek bir nedene bağlı değildir. Yetersiz in-brace düzeltme, rijit eğri, hızlı büyüme atağı ve düşük uyum bir araya geldiğinde risk artar. Bu nedenle korse programlarında erken dönemde kalite kontrolü yapılması, gerekiyorsa korse modifikasyonu veya korse tipinin değişimi ile tedavinin yeniden optimize edilmesi önemlidir (Kaelin, 2020).

### **Gelecek Perspektifi**

AIS korse tedavisi, klasik termoplastik TLSO paradigmasının ötesine geçerek üç boyutlu tasarım optimizasyonu, dijital üretim ve kişiselleştirilmiş risk yönetimi yönünde evrilmektedir. Bu dönüşümün üç önemli eksenini vardır:

#### 4. Standart terminoloji ve sınıflama

Korselerin ortak bir dille tanımlanması, farklı merkezlerden gelen sonuçların karşılaştırılmasını ve meta-analiz kalitesinin artmasını sağlayacaktır (Negrini ve ark., 2022).

#### 5. Dijitalleşme ve üretim teknolojileri

CAD/CAM temelli tasarım, 3D tarama ve gelecekte 3D baskı çözümleri; üretimin tekrarlanabilirliğini artırabilir ve hastaya özgü optimizasyonu kolaylaştırabilir. Bununla birlikte klinik biyomekanik bilgisinin ve prova sürecindeki deneyimli gözün yerini hiçbir teknolojinin bütünüyle alamayacağı açıktır.

#### 6. Uyum izleme ve davranışsal destek

BrAIST ile görünür hâle gelen doz-yanıt ilişkisi, akıllı sensörler, mobil uygulamalar ve davranışsal müdahalelerin tedavi başarısına doğrudan katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Weinstein ve ark., 2013). Gelecekte “korse süresi + PSSE + psikososyal destek” üçlüsünün kişiselleştirilmiş algoritmalarla yönetilmesi, konservatif tedavide yeni bir standarda dönüşebilir (Negrini ve ark., 2018; Roye ve ark., 2020).

### Sonuç

Korse tedavisi, AIS’in büyüme dönemindeki progresyon riskini azaltmada güçlü kanıtlarla desteklenen bir konservatif yaklaşımdır. BrAIST çalışması, özellikle yüksek riskli eğrilerde korsenin cerrahi eşiğe ilerlemeyi azalttığını ve kullanım süresi arttıkça başarının yükseldiğini ortaya koymuştur (Weinstein ve ark., 2013). Bu veri, klinik pratikte “doğru hasta + doğru korse + doğru uyum” üçlüsünün önemini tartışmasız biçimde güçlendirmiştir.

Korse seçimi ve tasarımı, tek bir “isim” üzerinden değil, eğri paternine özgü biyomekanik hedefler üzerinden yapılmalıdır. Boston ve Wilmington gibi klasik TLSO’lar ile Rigo-Chêneau temelli üç boyutlu korseler; uygun endikasyonla kullanıldığında temel konservatif araçları oluşturur (Kaelin, 2020; Rigo, 2017). Gece korseleri ise uyumu artırma potansiyeli nedeniyle seçilmiş olgularda değerli bir alternatif olabilir; ancak yüksek in-brace düzeltme hedefi ve yakın izlem bu yaklaşımın kritik koşullarıdır (Simony ve ark., 2019).

Sonuç olarak, AIS korse tedavisinin başarısı multidisipliner ekip işleyişi, standardize klinik karar süreçleri ve hasta merkezli uyum yönetimi ile doğrudan ilişkilidir. Güncel SOSORT rehberleri ve uluslararası best-practice konsensüsleri, bu bütüncül yaklaşımı AIS’in modern konservatif yönetiminin temel standardı olarak işaret etmektedir (Negri ve ark., 2018; Roye ve ark., 2020).

## **Kaynakça**

- Bassett, G. S., Bunnell, W. P., & MacEwen, G. D. (1986). Treatment of idiopathic scoliosis with the Wilmington brace. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 68(4), 552–559.
- Canavese, F., & Kaelin, A. (2011). Adolescent idiopathic scoliosis: Indications and efficacy of nonoperative treatment. *Indian Journal of Orthopaedics*, 45(1), 7–14.
- Coillard, C., Leroux, M. A., Zabjek, K., & Rivard, C. H. (2007). Effectiveness of the SpineCor brace based on the new standardized criteria proposed by the SRS for adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 27(4), 375–379.
- Del Prete, C. M., et al. (2023). Spinal orthosis in adolescent idiopathic scoliosis. *Medicina*, 60(1), 3.

Katz, D. E., Durrani, A. A., Milner, J. D., & et al. (1997). A comparison between the Boston brace and the Charleston bending brace in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 22(12), 1302–1312.

Kaelin, A. J. (2020). Adolescent idiopathic scoliosis: Indications for bracing and conservative treatments. *Annals of Translational Medicine*, 8(2), 28.

Negrini, S., Donzelli, S., Aulisa, A. G., et al. (2018). 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Scoliosis and Spinal Disorders*, 13, 3.

Negrini, S., et al. (2022). The classification of scoliosis braces developed by SOSORT with SRS, ISPO, and POSNA and approved by ESPRM. *European Spine Journal*, 31(4), 980–989.

Rigo, M. (2017). Brace technology thematic series: The 3D Rigo Chêneau-type brace. *Scoliosis and Spinal Disorders*, 12, 10.

Roye, B. D., et al. (2020). Establishing consensus on the best practice guidelines for the use of bracing in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine Deformity*, 8, 597–604.

Simony, A., Beuscha, I., Quisth, L., Jespersen, S. M., Carreon, L. Y., & Andersen, M. O. (2019). Providence nighttime bracing is effective in treatment for adolescent idiopathic scoliosis even in curves larger than 35°. *European Spine Journal*, 28(9), 2020–2026.

Weinstein, S. L., Dolan, L. A., Wright, J. G., & Dobbs, M. B. (2013). Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *The New England Journal of Medicine*, 369(16), 1512–1521.

Yrjönen, T., Ylikoski, M., Schlenzka, D., Kinnunen, R., & Poussa, M. (2006). Effectiveness of the Providence nighttime bracing in adolescent idiopathic scoliosis: A comparative study of 36 females. *Spine*, 31(14), 1579–1584.

## BÖLÜM 0

### Adölesan İdiyopatik Skolyoz (AIS): Tanım, Genetik ve Epigenetik Etyoloji, Patomekanizma

**Seyde Büşra KODAK<sup>1</sup>**  
**Fatih ÖZYURT<sup>2</sup>**

#### Giriş

Adölesan idiyopatik skolyoz (AIS), çocukluk–ergenlik döneminde görülen skolyoz spektrumu içinde klinik olarak en sık karşılaşılan ve en çok izlem gerektiren alt tiplerden biridir. “İdiyopatik” ifadesi, deformitenin ortaya çıkışını açıklayan tek, belirgin bir nedene çoğu vakada ulaşılamamasını anlatır. Bu durum AIS’i hem bilimsel açıdan hem de klinik yönetim açısından merak uyandırıcı bir hastalık modeli hâline getirir. Ergenlikte büyümenin hızlandığı kısa zaman penceresinde başlayan ve kademeli biçimde belirginleşen eğrilikler, yalnızca omurganın koronal düzlemdeki lateral deviasyonu olarak değil; aynı zamanda vertebral rotasyon ve

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0003-2226-6056

<sup>2</sup> Arş. Gör., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Orcid:0000-0002-0201-9798

sagittal profil değişiklikleri ile şekillenen üç boyutlu bir deformite olarak ele alınmalıdır (Choudhry et al., 2016; Addai et al., 2020).

AIS'in klinik öneminin merkezinde "progresyon" olgusu yer alır. Aynı başlangıç açısına sahip iki adölesanın seyri, büyüme hızı, iskelet olgunluğu, eğri paterni ve biyolojik yatkınlık farklılıkları nedeniyle belirgin biçimde ayrışabilir. Bu nedenle AIS, statik bir postüral bozukluktan ziyade büyüme biyolojisi ile dinamik etkileşim içinde gelişen bir deformite olarak görülmelidir. Güncel epidemiyolojik veriler, çocuk ve adölesanlarda skolyoz prevalansının yaklaşık %3 civarında olduğunu; idiopatik skolyozun da bu yükün önemli kısmını oluşturduğunu göstermektedir (Li et al., 2024). Klinik olarak anlamlı eğrilerde kızlarda progresyon riskinin daha yüksek olması ise cinsiyetin yalnızca demografik bir değişken değil; büyüme, hormonal düzenleme ve genetik/epigenetik ağlarla etkileşim hâlinde bir biyolojik belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. (Mohamed et al., 2020; Liang et al., 2021).

Son on beş yılda hız kazanan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), AIS'in poligenik bir yatkınlık zeminine sahip olduğunu güçlü biçimde desteklemiştir. LBX1 yakınındaki varyantların ilk kez tanımlanması, bu alanda dönüm noktası kabul edilir (Takahashi et al., 2011). Bunu izleyen çalışmalarda GPR126/ADGRG6, BNC2 ve PAX1 gibi lokuslar farklı kohortlarda doğrulanmış; ayrıca Çinli ve Japon örneklemelerden gelen geniş meta-analizlerin duyarlılık lokus havuzunu genişlettiği gösterilmiştir (Kou et al., 2013; Ogura et al., 2015; Sharma et al., 2015; Zhu et al., 2015; Kou et al., 2019). İnsan genetiğindeki bu sinyallerin, deneysel modellerle desteklenmesi, özellikle kıkırdak biyolojisi ve omurga gelişiminde rol alan yolakların AIS patogenezeine katkısını daha görünür kılmıştır (Karner et al., 2015).

Bununla birlikte, genetik varyantların tek başına AIS'in klinik çeşitliliğini ve progresyon desenlerini açıklamakta sınırlı kaldığı; epigenetik düzenleme, doku-öztöl gen ekspresyonu,

nöromusküler kontrol ve çevresel/biyomekanik etkenlerin fenotipi şekillendirmede kritik ortak oyuncular olduğu anlaşılmaktadır (Pérez-Machado et al., 2020; Sun et al., 2023). Örneğin PITX1 promotor metilasyonundaki artışın eğri şiddetiyle ilişkisi, DNA metilasyonunun yalnızca etiyoloji açısından değil, ilerleyişi anlama ve öngörme açısından da önemli olabileceğini düşündürmüştür (Shi et al., 2018). Yakın dönemde monozigotik ikizlerde eğri şiddeti farklılığını açıklamaya yönelik genom-geniş metilasyon çalışmaları da epigenetik sinyallerin klinik önemine yeni bir katman eklemiştir (Wu et al., 2025).

Bu bölümün amacı; AIS'in tanım ve klinik çerçevesini, güncel epidemiyolojik ve doğal seyir bilgileriyle birlikte özetlemek; ardından genetik ve epigenetik literatürü kavramsal bir bütünlük içinde sunmak ve bu biyolojik altyapının büyüme biyolojisi, doku özellikleri ve biyomekanik süreçlerle birleştiği patomekanik modelleri tartışmaktır. Böylece hem klinik izlemde risk kavrayışını güçlendiren bir “büyük resim” sunulması hem de konservatif ve cerrahi dışı yaklaşımların bilimsel arka planının anlaşılmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

## **Tanım ve Klinik Çerçeve**

AIS, 10 yaşından iskelet olgunluğuna kadar olan dönemde ortaya çıkan; altta yatan belirgin nöromusküler, konjenital, sendromik veya travmatik bir nedenin saptanamadığı yapısal skolyoz formudur. Scoliosis Research Society (SRS) ve birçok klinik rehber, tanısal eşik olarak ayakta çekilmiş ön-arka radyografilerde koronal planda Cobb açısının  $\geq 10^\circ$  olmasını ve vertebral rotasyon bulgularının eşlik etmesini benimser (Choudhry et al., 2016; Addai et al., 2020).

Klinik bakış açısından AIS, omurganın üç boyutlu bir deformitesidir. Koronal düzlemdeki eğrilik, vertebraların longitudinal eksen boyunca rotasyonu ve sagittal profildeki

(özellikle torasik kifoz ve lomber lordoz) değişiklikler eşzamanlı olarak değerlendirilmelidir. Bu üç boyutlu karakter, gövde kütle merkezinin yer değiştirmesi, paraspinal kas aktivasyon paternleri ve gövde stabilitesi üzerinde ikinci dereceden etkiler doğurabilir. Bu nedenle AIS'in klinik önemi yalnızca Cobb açısı artışıyla sınırlı değildir; beden imajı, aktivite katılımı ve yaşam kalitesi gibi alanlara uzanan geniş bir sonuç yelpazesine sahiptir (Choudhry et al., 2016; Mohamed et al., 2020).

Tanısal süreçte öykü ve fizik muayene ile başlayan değerlendirme, Adams öne eğilme testi ve skoliometre ölçümleriyle desteklenir. Radyografik inceleme, eğri paterninin (torasik, torakolomber, lomber, çift majör vb.) tanımlanması ve izlem kararlarının şekillenmesi açısından temel araçtır. Ayrıca iskelet olgunluğunun (örn. Risser evresi ve diğer maturasyon işaretleri) değerlendirilmesi, progresyon riskinin klinik yorumlanmasında kritik bir basamaktır.

## **Epidemiyoloji ve Doğal Seyir**

AIS'in toplum içindeki yükünü anlamaya yönelik tarama ve meta-analiz çalışmaları; kullanılan tanı kriterleri, yaş aralıkları ve coğrafi dağılıma bağlı olarak değişken sonuçlar bildirse de, genel olarak çocuk ve adölesanlarda skolyoz prevalansının yaklaşık %3 düzeyinde seyrettiğini ortaya koymaktadır. Büyük bir meta-analiz, çocuk ve adölesanlarda genel skolyoz prevalansını %3,1; idiopatik skolyoz prevalansını ise %1,7 civarında rapor etmiştir (Li et al., 2024). Klinik pratiğe yansıyan önemli bir gerçek ise, küçük açılarının çoğunun stabil kalabildiği, ancak belirli bir alt grubun büyüme döneminde hızlı progresyon gösterebildiğidir.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, düşük dereceli eğrilerde kız-erkek oranı nispeten dengeli seyrederken, daha büyük açılı ve tedavi gerektiren eğrilerde kızlarda belirgin bir üstünlük görülür. Bu oran, eğri büyüklüğü arttıkça dramatik biçimde yükselme eğilimi

gösterir (Mohamed et al., 2020). Bu olgu, AIS'in patogenezinde büyüme hızına duyarlı biyolojik mekanizmaların ve olası hormonal/epigenetik düzenlemelerin önemli olabileceğine işaret eder (Liang et al., 2021).

Doğal seyir açısından en kritik dönem pubertal büyüme atağıdır. Büyüme hızının artması, omurlar ve intervertebral disk üzerindeki yük dağılımını değiştirebilir; bu da var olan asimetrisinin büyüme ile pekiştiği “büyüme modülasyonu” hipoteziyle uyumludur. İskelet olgunluğuna yaklaşıldıkça eğrilerin progresyon hızı azalır; ancak daha büyük başlangıç açılarına sahip bazı eğrilerde olgunluk sonrasında da yavaş ilerleme görülebilir. Bu nedenle AIS yönetiminde, yaş ve iskelet olgunluğu kadar girişteki eğri paterni ve şiddetinin bir arada değerlendirilmesi önem taşır (Choudhry et al., 2016; Addai et al., 2020).

### **Etiyolojiye Genel Yaklaşım**

AIS'in etiyojisi bugün hâlâ “tek nedenli” bir açıklamaya indirgenemeyen, çok düzlemli bir tartışma alanıdır. Tarihsel olarak nöromüsküler kontrol anomalileri, büyüme asimetrisi, bağ dokusu ve kas özellikleri, endokrin değişkenler ve çevresel/biyomekanik etkenler tek tek önerilmiş; ancak hiçbir hipotez tüm klinik çeşitliliği tek başına açıklayamamıştır. Bu nedenle güncel yaklaşım, AIS'i poligenik yatkınlığın üzerine binen epigenetik, gelişimsel ve çevresel etkilerle şekillenen kompleks bir fenotip olarak değerlendirir (Kouwenhoven & Castelein, 2008; Pérez-Machado et al., 2020).

Bu çerçevede genetik faktörler, hastalığa yatkınlığın oluşumu ve bazı fenotiplerin ortaya çıkışı açısından temel bir “zemin” sunar. Epigenetik düzenleme ise aynı genetik zemin üzerinde bireyler arasında gözlenen fenotip farklılıklarını, özellikle de progresyon hızındaki heterojenliği açıklamada potansiyel bir köprü rolü üstlenir (Sun et al., 2023; Wu et al., 2025).

Klinik açıdan bunun önemli sonucu şudur: AIS'i "tek bir patoloji" olarak değil, benzer klinik görünüm altında birden fazla biyolojik alt tipe sahip olabilecek bir sendromlar kümesi olarak düşünmek giderek daha anlamlı hâle gelmektedir. Bu bakış, kişiselleştirilmiş izlem aralıkları, konservatif müdahale zamanlaması ve ileride moleküler biyobelirteçlere dayalı risk sınıflaması gibi alanlarda yeni ufuklar açabilir.

## **Genetik Altyapı**

AIS'in genetik altyapısına ilişkin kanıtlar, aile kümelenmesi gözlemlerinden geniş ölçekli genom analizlerine uzanan çok katmanlı bir literatürle desteklenir. Aile çalışmalarında AIS'li bireylerin birinci derece akrabalarında hastalık görülme olasılığının arttığı; farklı ailelerde farklı kalıtım paternlerinin izlenebildiği bildirilmiştir. Bu durum, tek-genli Mendeliyen bir kalıttan çok, çoklu genlerin küçük etkilerle katkı sunduğu poligenik bir mimariyi düşündürür (Kouwenhoven & Castelein, 2008; Pérez-Machado et al., 2020).

## **Aday gen ve erken dönem ilişkilendirme çalışmaları**

Erken dönem çalışmalar, bağ dokusu proteinleri, büyüme-kıkırdak matriksi, hormonal reseptörler ve nöromusküler kontrol ile ilişkili genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Örneğin östrojen reseptör genleri üzerine yapılan çalışmalar, özellikle kızlardaki cinsiyet farklılığını açıklama arayışının bir parçası olarak literatürde yer bulmuştur; ancak bu polimorfizmlerin AIS riskindeki rolü ile ilgili bulgular tutarsızdır ve popülasyonlar arası farklılıklar saatli bir yorum gerektirir (Wu et al., 2006; Zhao et al., 2017). Bu örnek, AIS genetiğinde tek bir aday genin "anahtar" rol üstlenmesinden çok, çoklu yolların etkileşim içinde olabileceği görüşünü güçlendirmiştir.

## **GWAS bulguları ve doğrulanan duyarlılık lokusları**

Modern AIS genetiğinin omurgasını GWAS çalışmaları oluşturur. İlk büyük dönüm noktası, Japon kohortunda LBX1 yakınındaki varyantların AIS ile ilişkili bulunmasıdır (Takahashi et al., 2011). LBX1'in omurga çevresi kas ve sinir gelişimi ile ilişkili biyolojik rolleri göz önüne alındığında, bu bulgu AIS'in yalnızca doku mekanığı değil, gelişimsel nöromusküler ağlarla da ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bunu izleyen çalışmalarda GPR126/ADGRG6 lokusu ikinci güçlü sinyal olarak ortaya çıkmış ve farklı popülasyonlarda doğrulanmıştır (Kou et al., 2013). ADGRG6'nın kıkırdak biyolojisi ve iskelet gelişimindeki rolü, deneysel modellerle desteklenmiş; Gpr126/Adgrg6'nın kıkırdak hücrelerinde koşullu silinmesinin insan AIS'ine benzer postnatal başlangıçlı eğrilerle sonuçlandığı gösterilmiştir (Karner et al., 2015). Bu sonuç, insan genetik sinyallerinin mekanistik biyolojiye bağlanması açısından güçlü bir örnek oluşturur.

Diğer önemli lokuslar arasında BNC2 ve PAX1 öne çıkar. BNC2 ile ilişkili fonksiyonel SNP'nin enhancer aktivitesini etkileyerek gen ekspresyonunu artırabileceği; bu etkinin AIS etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Ogura et al., 2015). PAX1 enhancer bölgesi ile AIS duyarlılığı arasındaki ilişki ise özellikle kadınlarda daha belirgin bir sinyal olarak raporlanmış ve cinsiyetle ilişkili gen-regülasyon hipotezlerine kapı aralamıştır (Sharma et al., 2015).

Çinli kız kohortunda yürütülen büyük ölçekli analizler de yeni duyarlılık lokusları tanımlamış, böylece AIS'in etnik/popülasyon temelli genetik heterojenliği daha görünür hâle gelmiştir (Zhu et al., 2015). Japon popülasyonunda yapılan meta-analiz ise 20 lokusu anlamlı düzeyde doğrulayarak genetik mimarinin çok odaklı yapısını bir kez daha vurgulamıştır (Kou et al., 2019).

## **Poligenik mimari ve bütüncül genom yaklaşımları**

GWAS bulguları, AIS'in kalıtsal bileşeninin bir kısmını açıklasa da, tek tek lokusların etkisi sınırlıdır. Bu nedenle güncel eğilim, poligenik risk skorları ve çoklu-omik yaklaşımlarla duyarlılık ve progresyon riskini daha iyi açıklamaya yöneliktir (Pérez-Machado et al., 2020; Sun et al., 2023). Çok yakın tarihli bir bütün-genom dizileme (WGS) çalışması, AIS'te hem kodlayıcı hem de kodlayıcı olmayan bölgelerde, yapısal varyantları da içeren geniş bir aday varyant yelpazesine işaret ederek hastalığın biyolojik heterojenliğini desteklemiştir (Tuncay et al., 2025). Bu tür çalışmalar, AIS'in “tek yolaklı” bir hastalık olmadığını; farklı bireylerde farklı biyolojik yolların baskınlaşabileceğini düşündürmektedir.

## **Epigenetik Mekanizmalar**

Genetik yatkınlık AIS'in “başlangıç eşiği”ni belirleyen temel bir katman gibi görünse de, klinik pratikte asıl sorun, hangi eğrilerin ilerleyeceğini öngörebilmektir. Bu bağlamda epigenetik mekanizmalar, genetik varyantların çevresel ve gelişimsel sinyallerle nasıl “okunduğunu” açıklayan önemli bir arayüz sunar (Pérez-Machado et al., 2020). Epigenetik; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (özellikle miRNA'lar) aracılığıyla gen ekspresyonunu değiştiren, ancak DNA dizisini doğrudan değiştirmeyen düzenleyici süreçlerdir.

## **DNA metilasyonu**

AIS'te DNA metilasyonuna dair klinik açıdan dikkat çekici bulgulardan biri PITX1 promotor bölgesindeki hipermetilasyondur. PITX1 ekspresyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünülen bu metilasyon artışının, daha büyük Cobb açılarıyla ilişkili bulunması; epigenetik değişikliklerin eğri şiddeti ve olası progresyon ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (Shi et al., 2018).

Daha ileri düzeyde kanıtlar, monozigotik ikizlerde eğri şiddeti farklılığını inceleyen genom-geniş metilasyon çalışmalarından gelmektedir. Genetik dizileri aynı olan bireylerde fenotip farklılığının epigenetik imzalarla açıklanabilir olması, AIS'te çevresel ve gelişimsel etkilerin moleküler düzeyde “iz” bırakabileceğine dair güçlü bir ipucu sunar (Wu et al., 2025). Bu alandaki literatür hâlen gelişmekte olsa da, progresyon öngörüsünde epigenetik biyobelirteçlere dayalı klinik modellerin ileride önem kazanması olasıdır.

### **miRNA ve kodlamayan RNA'lar**

Kıkırdak ve kemik metabolizmasını, kas farklılaşmasını ve inflamatuvar yanıtları etkileyen miRNA ağlarının AIS ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Plazma ve doku örneklerinde değişmiş miRNA profillerinin bildirilmesi, epigenetik düzenlemenin yalnızca lokal doku biyolojisi değil, sistemik biyobelirteç geliştirme açısından da potansiyel taşıdığını düşündürmektedir (Sun et al., 2023). Ancak mevcut çalışmalarda örneklem büyüklükleri ve doku-özgül doğrulama ihtiyacı nedeniyle sonuçların klinik rutine aktarımı için daha geniş ve standardize araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **Epigenetik bulguların klinik anlamı**

Epigenetik literatürün en önemli katkısı, AIS'in heterojen klinik seyrini açıklamak için “genetik + çevre + büyüme biyolojisi” üçlüsünü ortak bir modelde buluşturmasıdır. Bugün için epigenetik testlerin klinik karar süreçlerinde rutin kullanımı erken aşamadadır; ancak çok merkezli doğrulama çalışmaları ve prospektif kohortlar ile bu alanın önümüzdeki yıllarda güçlenmesi beklenmektedir (Sun et al., 2023; Wu et al., 2025).

### **Patomekanizma: Genetikten Biyomekanığe Entegre Model**

AIS patomekanizması, genetik ve epigenetik yatkınlığın büyüme biyolojisi, doku özellikleri ve biyomekanik yüklenme ile

birleştigi çok katmanlı bir çerçevede ele alınmalıdır. Bu çerçeve, tek bir “başlatıcı” olaydan çok, büyüme döneminde artan mekanik ve biyolojik streslerin omurgada asimetrik adaptasyonlara yol açtığı bir süreç modeli önerir.

### **Büyüme modülasyonu ve doku biyolojisi**

Omurga büyümesi sırasında asimetrik yüklenme, büyüme plaklarında ve vertebral gövdede farklılaşmış büyüme hızlarına neden olabilir. Bu durum, “Hueter–Volkmann” prensibiyle uyumlu biçimde, kompresyonun büyümeyi baskılayıp tensiyonun büyümeyi artırdığı asimetrik bir büyüme döngüsünü tetikleyebilir. Bu biyomekanik çerçevenin, kıkırdak biyolojisini etkileyen genetik sinyallerle birleştğinde AIS fenotipini güçlendirebileceği düşünülmektedir (Kou et al., 2013; Karner et al., 2015).

### **Nöromusküler kontrol ve kas asimetrisi**

AIS’te paraspinal kaslarda lif tipi dağılımı, kas kalınlığı ve aktivasyon paternleri açısından asimetri bildirilmiştir. Bu asimetrinin primer neden mi yoksa deformiteye ikincil bir adaptasyon mu olduğu tartışmalı olsa da, LBX1 ve Wnt/ $\beta$ -katenin yolu gibi gelişimsel ağların kas ve iskelet etkileşimine dair ipuçları, nöromusküler katkı hipotezlerini destekler niteliktedir (Takahashi et al., 2011; Zhu et al., 2017). İnsan paraspinal kas dokularında Wnt/ $\beta$ -katenin yoluna ait genlerin bilateral asimetrik ekspresyonunun gösterilmesi, genetik sinyallerin doku düzeyinde fonksiyonel karşılıkları olabileceğini düşündürmüştür (Zhu et al., 2017).

### **Endokrin ve büyüme ile ilişkili düzenleyiciler**

AIS’in pubertal büyüme atağı ile eşzamanlı ortaya çıkması, melatonin, leptin, büyüme hormonu-IGF eksen ve seks hormonları gibi endokrin düzenleyicilerin patogeneizde modülatör rol oynayabileceği fikrini doğurmuştur. Güncel bir derleme, melatonin düzey ve ritmindeki değişikliklere dair bulguların varlığını kabul

etmekle birlikte, doğrudan neden–sonuç ilişkisini kuracak kanıtların sınırlı olduğunu vurgular (Gargano et al., 2022). Leptin biyolojisi üzerine yapılan çalışmalar ve meta-analizler, AIS’li kızlarda leptin reseptörü veya leptin duyarlılığı ile ilişkili farklılıklara işaret eden bulgular sunmuştur; ancak bu bulguların klinik fenotip ile ilişkisinin netleşmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (Bae et al., 2020; Liang et al., 2021).

### **Entegre biyomekanik-genetik model**

Mevcut kanıtlar, AIS’in en iyi şekilde “çoklu etkenlerin eşzamanlı ve kademeli etkileşimi” üzerinden açıklanabileceğini düşündürmektedir: (i) poligenik yatkınlık, (ii) büyüme döneminde artan mekanik yük ve doku uyarlanması, (iii) nöromusküler kontrol ve kas-iskelet koordinasyonundaki olası asimetrliler ve (iv) epigenetik düzenleme ile çevresel faktörlerin fenotipi şekillendirmesi. Bu model, neden bazı bireylerde küçük eğrilerin stabil kalırken, bazılarında hızlı progresyon geliştiğini açıklamada daha işlevsel bir çerçeve sunar (Pérez-Machado et al., 2020; Sun et al., 2023; Tuncay et al., 2025).

### **Klinik Çıkarımlar ve Gelecek Perspektifi**

Genetik ve epigenetik bulguların klinik yönetim açısından en önemli çıktısı, AIS’in risk değerlendirmesini daha rafine hâle getirme potansiyelidir. Bugün klinikte progresyon riskini belirlemede temel parametreler; başlangıç Cobb açısı, eğri paterni, yaş, cinsiyet ve iskelet olgunluğu göstergeleridir. Moleküler düzeyde risk sınıflamasına yönelik çalışmalar ise henüz rutin uygulama düzeyine ulaşmamış olsa da, özellikle poligenik risk skorları ve epigenetik biyobelirteçlerin bu klasik klinik parametrelerle birleştirildiği modellerin gelecekte izlem aralıklarını ve erken konservatif müdahale zamanlamasını kişiselleştirme potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir (Pérez-Machado et al., 2020; Sun et al., 2023).

Öte yandan genetik heterojenliğin belirgin olması, “tek bir biyobelirteç” yerine çoklu parametrelerin birlikte değerlendirileceği kompozit risk modellerinin daha gerçekçi olabileceğini göstermektedir. WGS gibi kapsamlı genom analizlerinin farklı biyolojik yollarda kümelenen aday varyantları işaret etmesi, AIS’in farklı biyolojik alt tipler barındırabileceği hipotezini güçlendirir (Tuncay et al., 2025). Bu yaklaşım, gelecekte brace kararı, egzersiz odaklı rehabilitasyon stratejileri ve cerrahiye yönlendirme eşiği gibi kritik klinik kararlarda daha kişiselleştirilmiş bir çerçeveye sunabilir.

## **Sonuç**

AIS, ergenlik döneminin hızlı büyüme biyolojisi içinde şekillenen, poligenik ve çok faktörlü bir omurga deformitesidir. LBX1, GPR126/ADGRG6, BNC2 ve PAX1 gibi duyarlılık lokusları, hastalığın genetik zeminini aydınlatmada temel kilometre taşlarıdır (Takahashi et al., 2011; Kou et al., 2013; Ogura et al., 2015; Sharma et al., 2015). Bu genetik sinyallerin deneysel modeller ve doku biyolojisi çalışmalarıyla desteklenmesi, kıkırdak gelişimi ve nöromusküler ağların patogenezdaki rolünü daha görünür hâle getirmiştir (Karner et al., 2015; Zhu et al., 2017).

Bununla birlikte, klinik heterojenlik ve progresyon çeşitliliği, epigenetik düzenleme ve çevresel/biyomekanik etkilerin önemini vurgular. PITX1 metilasyonu ve monozigotik ikiz metilasyon çalışmaları, epigenetik işaretlerin eğri şiddeti ve ilerleyişle bağlantılı olabileceğine dair güçlü ipuçları sunmaktadır (Shi et al., 2018; Wu et al., 2025). En güncel bütün-genom yaklaşımları ise AIS’in çok sayıda biyolojik yolak üzerinden gelişebilen heterojen bir hastalık kümesi olabileceği görüşünü güçlendirmektedir (Kou et al., 2019; Tuncay et al., 2025).

Sonuç olarak AIS’in etiyoloji ve patomekanizmasını anlamada en işlevsel yaklaşım, genetik ve epigenetik yatkınlığın

büyüme biyolojisi, doku özellikleri ve biyomekanik yüklenme ile birleştiği entegre modelleri benimsemektir. Bu perspektif, gelecekte daha kişiselleştirilmiş izlem ve konservatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine bilimsel bir zemin sağlayacaktır.

#### Kaynakça

Addai, D., Zambare, M., & O'Donnell, J. (2020). Current concepts in the diagnosis and management of adolescent idiopathic scoliosis. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 11, 1–14.

Bae, S. H., Kim, H. J., & Lee, C. K. (2020). Leptin in adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Translation*, 24, 57–64.

Choudhry, M. N., Ahmad, Z., & Verma, R. (2016). Adolescent idiopathic scoliosis. *The Open Orthopaedics Journal*, 10, 143–154.

Gargano, G., et al. (2022). Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis: The present evidence. *The Surgeon*, 20(6), e315–e321.

Karner, C. M., Long, F., Solnica-Krezel, L., Monk, K. R., & Gray, R. S. (2015). Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice. *Human Molecular Genetics*, 24(15), 4365–4373.

Kou, I., Takahashi, Y., Johnson, T. A., et al. (2013). Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nature Genetics*, 45(6), 676–679.

Kou, I., Otomo, N., Takeda, K., et al. (2019). Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nature Communications*, 10, 3685.

Kouwenhoven, J. W., & Castelein, R. M. (2008). The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature. *Spine*, 33(26), 2898–2908.

Li, M., et al. (2024). Prevalence of scoliosis in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1399049.

Liang, Z. T., et al. (2021). The role of endocrine hormones in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB Journal*, 35(9), e21877.

Mohamed, M., & colleagues. (2020). Adolescent idiopathic scoliosis: A review of current concepts. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 11(Suppl 3), S419–S424.

Ogura, Y., Kou, I., Miura, S., et al. (2015). A functional SNP in BNC2 is associated with adolescent idiopathic scoliosis. *American Journal of Human Genetics*, 97(2), 337–342.

Pérez-Machado, G., Berenguer-Pascual, E., Bovea-Marco, M., et al. (2020). From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone*, 140, 115563.

Sharma, S., Gao, X., Londono, D., et al. (2015). A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females. *Nature Communications*, 6, 6452.

Shi, B., Xu, L., Mao, S., et al. (2018). Abnormal PITX1 gene methylation in adolescent idiopathic scoliosis: A pilot study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19, 138.

Sun, D., Ding, Y., & colleagues. (2023). Advances in epigenetic research of adolescent idiopathic scoliosis. *Frontiers in Genetics*, 14, 1211376.

Takahashi, Y., Kou, I., Takahashi, A., et al. (2011). A genome-wide association study identifies common variants near LBX1

associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nature Genetics*, 43(12), 1237–1240.

Tuncay, I. O., Lee, E. K., Gustafson, A., et al. (2025). Whole genome sequencing in adolescent idiopathic scoliosis cohort implicates multiple biological pathways. *npj Genomic Medicine*, 10, 67.

Wu, J., Qiu, Y., Zhang, J., et al. (2006). Association of estrogen receptor gene polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 31(10), 1131–1136.

Wu, Z., et al. (2025). Genome-wide methylation association study in monozygotic twins discordant for curve severity of adolescent idiopathic scoliosis. *The Spine Journal*, 25(4), 785–796.

Zhao, L., et al. (2017). Association between the estrogen receptor beta (ESR2) rs1256120 polymorphism and adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis. *Spine*, 42(7), E422–E429.

Zhu, Z., Xu, L., Tang, N. L.-S., et al. (2015). Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Chinese girls. *Nature Communications*, 6, 8355.

Zhu, Z., Xu, L., Tang, N. L.-S., et al. (2017). Genome-wide association study identifies novel susceptible loci and highlights Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in the development of adolescent idiopathic scoliosis. *Human Molecular Genetics*, 26(8), 1577–1583.

# YAŞLI BÖLÜM 8 FİZYOLOJİSİ

Recep AKKAYA<sup>1</sup>

Ahmet Kemal FİLİZ<sup>2</sup>

## Giriş

Yaşlılık, insan yaşamının doğal bir evresi olup, hücre, doku ve organ sistemlerinde geri dönüşümsüz değişikliklerin meydana geldiği bir süreçtir. Bu değişiklikler, genetik faktörler, çevresel etkenler ve yaşam tarzı gibi unsurlarla şekillenir. Yaşlanma, fonksiyonel kapasitenin azalmasıyla sonuçlanır ve çeşitli hastalıkların riskini artırır. Dünyada hem yaşlı nüfus sayısı hem de beklenen yaşam ömrünün artması ile beraber yaşlılık fizyolojisini anlamak, sağlık hizmetlerini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Bu bölümde, yaşlanmanın temel teorileri, hücresel ve moleküler mekanizmaları ile organ sistemlerindeki değişiklikler ele alınacaktır. Ayrıca, bu değişikliklerin günlük yaşama etkileri ve potansiyel müdahaleler tartışılacaktır.

### A) Yaşlanmanın Teorileri

Yaşlanma sürecini açıklayan çeşitli teoriler vardır. Bunlar genellikle programlanmış (genetik) ve hasar birikimi (stokastik) teoriler olarak sınıflandırılır. Programlanmış teorilere göre, yaşlanma bir genetik saat tarafından yönetilir; örneğin, telomer kısalması hücre bölünme sınırını belirler (Hayflick sınırı).

#### I. Hasar birikimi teorileri

Özellikle serbest radikallerin (ROS) DNA, protein ve lipidlere zarar vermesi gibi çevresel hasarları vurgular.

#### II. Hormonal teori,

Endokrin sistemdeki değişiklikleri (örneğin, büyüme hormonu azalması); immün teori, bağışıklık sisteminin yaşlanmasını (immünoşenesans); telomer teorisi, kromozom uçlarının kısalmasını; serbest radikal teorisi ise oksidatif stresi merkeze alır.

Tüm bu teorileri birlikte değerlendirdiğimizde ; bu teorilerin birbirini tamamladığını ve multifaktöryel bir süreç olduğunu belirtmek gerekir.

### B) Hücresel ve Moleküler Değişiklikler

Yaşlanmanın temelinde hücresel düzeyde değişiklikler yatar. Hücre şenesansı, hücrelerin çoğalma yeteneğinin kalıcı kaybı olup, telomer kısalması, DNA hasarı ve p53/p21 yolakları ile tetiklenir.

Senesent hücreler, SASP (senesans ilişkili salgı fenotipi) yoluyla proinflammatory sitokinler (IL-6, IL-8) salgılar ve kronik inflamasyonu (inflammaging) tetikler. Mitokondriyal disfonksiyon, ROS üretimini artırır ve enerji metabolizmasını bozar; mtDNA mutasyonları, oksidatif fosforilasyon kusurları ve mitofaji azalması görülür.

Epigenetik değişiklikler (DNA metilasyonu azalması, histon modifikasyonları) gen ekspresyonunu değiştirir. Proteostaz kaybı, protein katlanma ve degradasyon mekanizmalarının (otofaji, ubiquitin-proteazom sistemi) bozulmasıyla agregasyonlara (örneğin, Alzheimer'da beta-amiloid) yol açar. Kök hücre tükenmesi, doku yenilenmesini engeller.

### **C) Organ Sistemlerindeki Değişiklikler**

Yaşlanma, tüm organ sistemlerini etkiler ve fonksiyonel rezervleri azaltır. Aşağıda, başlıca sistemler incelenmiştir.

#### **Kardiyovasküler Sistem**

Kardiyovasküler sistemde, damar duvarlarının kalınlaşması ve elastikiyet kaybı sistolik kan basıncını artırır. Kardiyak debi ve strok volüm azalır; miyokard fibrozisi, valvüler kalsifikasyon ve aritmiler sıklaşır. Beta-adrenerjik yanıtın azalması egzersiz toleransını düşürür. Ateroskleroz ve hipertansiyon riski yükselir; postural hipotansiyon, venöz tromboz gibi komplikasyonlar görülür.

#### **Solunum Sistemi**

Solunum sisteminde, göğüs kafesi rijiditesi artar ve akciğer elastikiyeti azalır; solunum kas gücü zayıflar, ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur. Rezidüel volüm artar, fonksiyonel rezidüel kapasite yükselir; gaz değişimi azalır. Enfeksiyon riski (pnömoni, aspirasyon) immün yanıt gerilemesi nedeniyle artar.

#### **Gastrointestinal Sistem**

Sindirim yavaşlar; diş kaybı, tükürük salgısı azalması, tat/koku duyusu kaybı beslenmeyi etkiler. Mide asit salgısı azalır, B12, kalsiyum emilimi yetersizleşir; konstipasyon kronikleşir. Karaciğer metabolizması düşer, ilaç klirensi azalır; divertiküler hastalık ve konstipasyon riski artar.

#### **Endokrin Sistem**

Hormon salgısı azalır; menopozda östrojen kaybı osteoporoz ve kardiyovasküler riski artırır. Erkeklerde testosteron azalması hipogonadizme yol açar. İnsülin direnci ve glukoz metabolizması bozukluğu diyabet riskini yükseltir; tiroid hormonları azalır, metabolizma yavaşlar.

#### **Nörolojik Sistem**

Beyin kan akımı %20 azalır; nöron kaybı, serebral atrofi görülür. Hafıza ve işlem hızı düşer; Parkinson, Alzheimer riski artar. Duyu kaybı (işitme, görme) dengeyi bozar, düşme riskini artırır.

#### **İskelet Sistemi**

Kas kütlesi (sarkopeni) ve kemik yoğunluğu (osteoporoz) azalır; hormonal değişiklikler ve hareketsizlik rol oynar. Kırık riski artar; propriyosepsiyon kaybı düşmelere neden olur.

### **Duyu Sistemleri**

Görme keskinliği azalır (katarakt, glokom); işitme kaybı (presbiyakuzi) frekans ayırımını bozar. Tat/koku duyusu düşer, iştahsızlığa yol açar.

### **Deri ve Üriner Sistem**

Deri inceler, elastikiyet azalır; yara iyileşmesi yavaşlar. Böbrek glomerül sayısı azalır, filtrasyon hızı düşer; sıvı dengesi bozulur.

### **Sonuç**

Yaşlılık fizyolojisi, kompleks bir süreçtir. Dünyada artan yaşlı nüfus nedeniyle ülkelerin sosyal güvenlik harcamalarında ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle devletlerin sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek için egzersiz, beslenme ve erken müdahaleler gibi konularda yaşlı insanlara gerekli eğitimlerin verilip psikolojik ve fiziksel anlamda da tüm desteklemeleri sağlaması önerilebilir. Bölgesel ve yöresel yaklaşımlar ön planda olmalıdır. Aksi halde hızla yaşlanan nüfus ve artan yaşam süreleri ile beraber altından kalkılması çok zor olan maliyetlerle karşılaşılabilir. Senolitikler, antioksidanlar gibi yeni tedaviler umut vadeder. Gelecek araştırmalar, kişiselleştirilmiş yaklaşımlara odaklanmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Hall, J. E., & Hall, M. E. (Çev. Ed.: B. Ç. Yeğen, İ. Alican, Z. Solakoğlu). (Yıl). Guyton Tıbbi Fizyoloji (14. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
2. Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (Çev. Ed.: T. Özgünen, Z. Solakoğlu). (Yıl). Vander İnsan Fizyolojisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
3. Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (Çev. Ed.: Ü. İsoğlu-Alkaç). (Yıl). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi (25. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
4. Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (Çev. Ed.: ilgili editörler). (Yıl). Harrison İç Hastalıkları İlke ve Uygulamaları (20. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
5. Yaşlılarda Ortaya Çıkan Fizyolojik Değişiklikler. DergiPark.  
<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1148748> dergipark.org.tr 6.Yaşlanma ve Fizyolojik Değişiklikler. ATUDER.  
[http://file.atuder.org.tr/\\_atuder.org/fileUpload/17i7jGThLbi.pdf](http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/17i7jGThLbi.pdf) file.atuder.org.tr
6. Yaşlanmadaki Fizyolojik ve Anatomik Değişiklikler.  
<https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/677/17102018112959-003.pdf> solunum.org.tr
7. Yaşlanma ile Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler.  
[http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu\\_folder/2007-01/html/2007-14-1-018-026.htm](http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2007-01/html/2007-14-1-018-026.htm) ichastaliklaridergisi.org.tr
8. YAŞLI FİZYOLOJİSİ. ResearchGate.  
[https://www.researchgate.net/publication/395993563\\_YASLI\\_FIZYOLOJISI](https://www.researchgate.net/publication/395993563_YASLI_FIZYOLOJISI) researchgate.net

9. YAŞLILIK FİZYOLOJİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. <https://www.sabded.org/wp-content/uploads/Yaslilik-Dizilmis-Hali-35-43.pdf> sabded.org
10. Yaşlılık Fizyolojisi ve Yaşlılık Gelişimindeki Teoriler. Türkiye Klinikleri. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-yaslilik-fizyolojisi-ve-yaslilik-gelisimindeki-teoriler-55716.html> turkiyeklinikleri.com
11. Physiology, Aging. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556106/> ncbi.nlm.nih.gov
12. Aging and aging-related diseases. Nature. <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01251-0>

nature.com

# NEUROPATHIC PAIN: <sup>BÖLÜM 6</sup>DIAGNOSIS, MECHANISMS, AND TREATMENT STRATEGIES

## Nöropatik Ağrı: Tanı, Mekanizmalar ve Tedavi Yaklaşımları

Deniz ÖKE<sup>1</sup>

### 1. INTRODUCTION

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage [1]. George Riddoch, an English neurologist, wrote in his article: ‘Pain is only experienced periodically in the lives of healthy individuals; the neural mechanisms remain dormant but awakened when body tissues are threatened [2]. As a result, it has been proven that pain is a warning system in which specific receptors and fiber systems signal tissue damage from the periphery to the brain. When the normal signaling system is damaged, pain and functional impairment or loss are observed immediately afterwards in the early stages. However, in some cases, a type of pain develops as a result of the lesion that is difficult to control and limit, which is referred to as neuropathic pain.

Neuropathic pain, which develops as a result of lesions affecting the somatosensory nervous system in the peripheral or central nervous system, is defined as ‘pain caused by a lesion or disease in the somatosensory system’ according to the current definition revised by the International Association for the Study of Pain (IASP) Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). ‘pain caused by a lesion or disease in the somatosensory system [3]. The primary cause of neuropathic pain may stem from damage to the nerve pathways at any point from the cortical neurons in the brain to the terminals of peripheral nociceptors [4]. This definition indicates that neuropathic pain has a broad clinical classification based on anatomical (e.g., peripheral and central) and etiological (e.g., degenerative, traumatic, infectious, metabolic, and toxic) factors. However, recent changes to this definition include the presence of dysfunction and neuronal lesions. In the new definition of neuropathic pain, dysfunction is no longer accepted as a criterion, as it is difficult to accept it as a criterion if symptoms and soft tissue signs cannot be objectively confirmed.

The symptoms, mechanism, and treatment management of neuropathic pain differ from those of nociceptive pain [5]. Neuropathic pain is classified as central or peripheral. Central neuropathic pain results from damage to the cortex, thalamus, cerebellum, and spinal cord; peripheral neuropathic pain results from damage to the peripheral nerves, plexus, dorsal root ganglion, and nerve root.

The etiology of neuropathic pain may be related to several different causes. It is more common in individuals over the age of 50, affecting approximately 7% of the general population. While the etiology provides information about damage to the nervous system, classification can also be based on etiology (Table 1.) [6].

Positive manifestations of neuropathic pain encompass both spontaneous sensations occurring without an external trigger and stimulus-evoked symptoms, such as pain and abnormal tingling sensations (paresthesia) [7]. In contrast, negative clinical findings are characterized by sensory deficits, motor weakness, and diminished or absent deep tendon reflexes within the distribution of the affected nerve. Neuropathic pain may present as either episodic or persistent and is often described using a wide range of qualitative pain descriptors [5,8]. Pain induced by stimuli includes allodynia, defined as pain caused by a stimulus that normally does not cause pain (e.g., clothing touching the skin), and hyperalgesia, defined as pain that is more intense than the normal response to a painful stimulus. These dermatomal sensory abnormalities can lead to misdiagnosis of a functional or psychosomatic disorder.

---

<sup>1</sup> Uz. Dr., Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Gaziosmanpasa Training and Research Hospital, Istanbul, 34255, Turkey, [dr\\_denizoke@hotmail.com](mailto:dr_denizoke@hotmail.com) , <http://orcid.org/0000-0003-3213-0363>

The wide variety of clinical presentations makes it difficult to define the epidemiology of neuropathic pain. However, the validity of many assessment tools for identifying pain with neuropathic features has been demonstrated, facilitating epidemiological studies showing that the prevalence of neuropathic pain is around 7-8% of the general population [3,8-10]. Furthermore, studies measuring quality of life assess the impact of the pain experienced by patients and reveal the relationship between neuropathic pain and depression, sleep disorders, and physical dysfunction [11,12].

**Table 1.** Etiological and Anatomical Classification of Neuropathic Pain.

| <b>Etiology</b>               | <b>Peripheral Nervous System</b>           | <b>Spinal Cord</b>                                   | <b>Central Nervous System</b>                    |
|-------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Hereditary</b>             | Fabry-related neuropathy                   | Syringomyelia                                        | Brainstem syringobulbia                          |
| <b>Metabolic disorders</b>    | Diabetic painful neuropathy                | Myelopathy due to vitamin B <sub>12</sub> deficiency | —                                                |
| <b>Trauma-related</b>         | Peripheral nerve damage                    | Traumatic spinal cord lesion                         | Demyelinating disease (e.g., multiple sclerosis) |
| <b>Vascular causes</b>        | Neuropathy secondary to vasculitis         | Ischemic spinal cord injury                          | Cerebral infarction                              |
| <b>Neoplastic involvement</b> | Compression of peripheral nerves by tumors | Tumor-related spinal compression                     | Intracranial tumor compression                   |
| <b>Immune-mediated</b>        | Guillain–Barré syndrome                    | Inflammatory demyelination (multiple sclerosis)      | Multiple sclerosis                               |
| <b>Infectious agents</b>      | HIV-associated neuropathy, Lyme disease    | Infectious myelitis                                  | Encephalitis                                     |
| <b>Toxic exposure</b>         | Chemotherapy-associated neuropathy         | —                                                    | —                                                |

## 2. MECHANISMS OF NEUROPATHIC PAIN RELATED TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

A clear understanding of the biological processes underlying pain signaling and modulation is essential for accurate clinical evaluation and for designing effective therapeutic strategies. Advances in preclinical pain models—ranging from experimental injury to peripheral or central neurons, such as surgical models, to disease-based models like streptozotocin-induced diabetic neuropathy—have enabled detailed investigation of mechanisms that were previously poorly understood. These models have substantially expanded current knowledge of the cellular and molecular pathways involved in the development of neuropathic pain [13,14]. In addition, insights into the fundamental mechanisms of neuropathic pain—such as heightened sensitization and dysfunction of descending inhibitory pathways—have been derived from human studies employing a combination of clinical evaluations, quantitative sensory testing, electrophysiological assessments, nerve and skin biopsy analyses, and functional neuroimaging techniques [15,16]. Several clearly defined pathophysiological processes have been identified as central contributors to neuropathic pain, including ectopic neuronal firing, increased sensitivity of peripheral nociceptors, amplification of pain signaling within central pathways, disruption of endogenous inhibitory control mechanisms, and activation of microglial cells [17].

The classification of neuropathic pain based on its mechanism is still not possible. This is because the pain mechanism cannot be defined in detail for every case. Furthermore, a single mechanism may be responsible for many different symptoms, and the same symptom may arise in different patients due to different mechanisms. Therefore, different types of pain may coexist.

Painful diabetic neuropathy, a common complication of Type 1 or Type 2 diabetes, is one of the frequently encountered pain syndromes. Diabetes-related nerve damage can occur in all nerve fibers (sensory, motor, and autonomic). This damage may present clinically as mononeuropathy or polyneuropathy. The nature of pain in diabetic neuropathy can be nociceptive, neuropathic, or mixed. It

is commonly perceived by patients as burning, electric shock, tingling, or stabbing. It may go unnoticed by both the patient and the doctor for a long time. It may begin with superficial and deep sensory disturbances, followed by pain, distal muscle weakness, decreased/absent deep tendon reflexes, skin lesions, and muscle atrophy [18,19].

Trigeminal neuralgia is the most common type of facial neuralgia, but its incidence is low. It is mostly unilateral, characterized by sharp, deep, episodic facial pain similar to an electric shock. Even a light touch can trigger paroxysmal pain. It is often misdiagnosed as a dental problem because it usually affects the lower two branches of the trigeminal nerve [18,19].

Trigeminal neuralgia represents a neuropathic pain disorder with clinical features that differ from other neuropathic syndromes and, as a result, demonstrates a distinct response pattern to pharmacological therapies [20]. There are numerous positive RCTs on carbamazepine and the better-tolerated oxcarbazepine in trigeminal neuralgia [21-23]. In patients who fail to respond adequately to pharmacological therapy, surgical options—including gamma knife radiosurgical ablation of the nerve root and microvascular decompression—may be considered; however, the supporting evidence remains limited, and clinical outcomes show considerable variability [24,25].

Peripheral nerve damage associated with Herpes Zoster infection (shingles) is referred to as postherpetic neuralgia (PHN). It is caused by the reactivation of the Varicella-Zoster virus, which is dormant in the sensory ganglion [26]. PHN is unilateral (one-sided) pain lasting longer than 3 months after the onset of infection or skin lesions, located in the dermatome affected by the viral infection. It is a continuous or intermittent (paroxysmal), electric shock-like, burning-like, severe, sudden, and sharp pain. Sometimes it may be described by patients as an intense itching sensation. This condition may be accompanied by symptoms such as tingling, numbness, dysesthesia, paresthesia, hyperalgesia, hyperesthesia, and allodynia. It often worsens in the evening and at night and is exacerbated by factors such as cold weather and stress. While pain resolves spontaneously within a few months in some patients, it may persist throughout life in others [27,28].

Persistent pain following surgery/trauma; this is chronic, neuropathic pain resulting from damage to the peripheral nervous system following a surgical procedure (such as thoracic surgery, thoracotomy, or limb amputation) or trauma. There is no pathology that explains the character, location, or intensity of the pain. The application of nerve-sparing minimally invasive techniques significantly reduces the duration and intensity of pain [29].

Complex regional pain syndrome (CRPS); is a chronic regional pain, usually in the distal part of the upper or lower extremities, starting spontaneously or after minor trauma [30]. There are two subtypes: CRPS type 1 without evidence of nerve damage and CRPS type 2 with evidence of nerve damage. The core components of CRPS are the presence of sensory, autonomic, and motor symptoms, which distinguish it from other chronic pains [31,32]. The duration and intensity of the pain are disproportionate to the pain that might be expected after tissue trauma. Clinical manifestations may include hyperalgesia and allodynia affecting the involved limb, along with alterations in skin temperature and coloration, abnormal sweating patterns compared with the contralateral side, edema, and trophic changes involving the skin, hair, and nails. Patients may also exhibit reduced limb endurance, disturbances in proprioception—such as difficulty accurately positioning the affected extremity—and, in rare cases, joint contractures. The constellation and severity of these findings differ between individuals and may evolve over time. During the acute stage, the affected limb is typically intensely painful, warm, erythematous, and swollen, whereas in the chronic stage pain often persists despite a cooler limb temperature, pale and atrophic skin appearance, and the emergence of motor abnormalities including dystonia and tremor.

Central pain is one type of pain caused by a lesion or disease within the somatosensory system of the central nervous system [33]. Diseases that cause central neuropathic pain include stroke, multiple sclerosis, syringomyelia in the spinal cord/brain stem, and spinal cord injury. It has been suggested that pain in patients with Parkinson's disease is neuropathic in origin.

Central post-stroke pain, formerly known as thalamic pain, is not uncommon and occurs in 7-8% of stroke patients [34,35]. Following spinal cord injury, patients may experience a combination of nociceptive and neuropathic pain components. Evidence from a recent prospective investigation indicated that, among individuals with neuropathic pain after spinal cord injury, approximately 60% exhibited pain attributable to lesions within the central nervous system [36]. Despite their different etiologies, certain clinical features are present: (1) Development of hypersensitivity in body regions

receiving abnormal somatosensory information due to the CNS lesion and (2) partial or complete loss of spinothalamic functions (sensation of temperature and pinprick) [37]. In addition to these basic mechanisms, patients exhibit negative and positive signs and symptoms. Negative neurological findings reflect underlying central nervous system injury and are typically manifested as partial or complete loss of sensation and numbness within the territory of the affected nerve. In contrast, positive sensory phenomena—such as dysesthesia, heightened pain sensitivity, or pain elicited by normally innocuous stimuli—frequently coexist as part of the overall clinical presentation [38]. Central neuropathic pain may be spontaneous or evoked. It may present as a combination of burning, stabbing, sharp, icy, tearing, cutting, and squeezing sensations. Nevertheless, no single clinical sign can be considered pathognomonic for the diagnosis of central pain. In cases related to central nervous system lesions, pain may be influenced by additional contributing factors such as headache, shoulder or musculoskeletal pain, and painful spasticity. Moreover, these clinical presentations are frequently accompanied by functional comorbidities, including depressive symptoms, anxiety, and disturbances in sleep patterns [35]. This further complicates the clinical picture of central neuropathic pain.

### **2.1. Ectopic Activity**

Following neural injury, heightened excitability of sensory neurons leads to the emergence of ectopic action potentials within primary afferent pathways and their central extensions. This pathological electrical signaling is recognized as a major contributor to spontaneous, stimulus-independent pain and to abnormal sensory experiences, including paresthesia and dysesthesia [39]. This mechanism may occur in different temporal forms, such as paroxysmal, intermittent, or constant. There is evidence of various molecular changes in voltage-gated sodium (e.g., Nav1.3, Nav1.6, and Nav1.9) channels, voltage-gated potassium (e.g., KCNQ, Kv7) channels, and cyclic nucleotide-gated (e.g., HCN2) channels may contribute to post-injury ectopic activity [40].

### **2.2. Peripheral Sensitization**

Peripheral sensitization arises as a result of hyperexcitability and a decrease in the activation threshold of primary afferent neurons and is an important mechanism in the development of hyperalgesia and allodynia following nerve injury [13]. Changes in the TRPV1-associated transient receptor potential ion channel and other members of this ion channel family following injury are thought to contribute to peripheral sensitization. This theory has led to the clinical evaluation and therapeutic use of the TRPV1 agonist capsaicin [41].

### **2.3. Central Sensitization**

Animal studies have demonstrated that nerve injury can trigger central sensitization by inducing neuroplasticity in spinal and supraspinal areas via peripheral nociceptive stimuli [42]. Central sensitization refers to a sustained enhancement of neuronal responsiveness and synaptic transmission within central pain-processing pathways, persisting over time despite being reversible in nature. This phenomenon manifests clinically as pain elicited by normally innocuous stimuli (allodynia), an exaggerated response to noxious inputs (hyperalgesia), progressive amplification of pain with repeated identical stimulation (enhanced temporal summation), and the extension of pain sensitivity beyond the original nerve territory, known as secondary hyperalgesia [42]. Nerve injury-induced alterations in A-beta mechanoreceptive fibers have been proposed as one of the mechanisms contributing to the development of central sensitization. These changes are associated with increased expression of neuropeptides, including calcitonin gene-related peptide and substance P, along with enhanced excitatory amino acid signaling, particularly through N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated pathways [43]. While this mechanism supports the theoretical use of excitatory amino acid antagonists in the management of neuropathic pain, no compounds with an acceptable balance of efficacy and safety have yet been successfully developed for clinical use [6].

### **2.4. Impaired Inhibition Modulation**

Beyond processes that amplify nociceptive transmission, nerve injury has also been shown to compromise intrinsic inhibitory mechanisms involved in pain regulation. Experimental studies suggest that increased excitatory neurotransmission after neural damage may lead to apoptotic degeneration of

GABAergic inhibitory interneurons within the spinal cord. The resulting reduction in inhibitory control weakens pain modulation and contributes to heightened pain sensitivity [13].

## **2.5. Microglia Activation**

Over the last two decades, growing evidence has indicated that neuropathic pain and related pain states are closely linked to the activation of glial cells and other non-neuronal elements within the central nervous system. Alterations in glial cell activity are thought to play a key role in the development and maintenance of central sensitization. Following neural damage, activation of glial cells initiates a series of molecular processes that amplify pain responsiveness. These mechanisms encompass activation of mitogen-activated protein kinase-dependent signaling pathways, enhanced expression of chemokine receptors, and augmented secretion of pro-inflammatory cytokines together with a range of growth factors [33]. Multiple mechanisms or pain phenotypes may be observed in individuals with neuropathic pain; a single condition (e.g., postherpetic neuralgia) generally encompasses a population consisting of heterogeneous patient subgroups with different mechanisms [44]. For instance, certain individuals with postherpetic neuralgia exhibit little or no sensory deficit, yet display pronounced hyperalgesia and/or allodynia, a presentation attributed to peripheral sensitization involving so-called “irritable nociceptors.” In contrast, another patient subgroup demonstrates impaired thermal perception due to deafferentation of small nociceptive fibers, accompanied by marked allodynia driven predominantly by central sensitization processes. A further clinical phenotype is characterized by sensory loss in the absence of hyperalgesia or allodynia, but with severe spontaneous pain, likely arising from ectopic firing in deafferented central neurons and/or maladaptive central neuronal reorganization. These distinct presentations underscore the need for individualized treatment strategies and highlight that multiple pain mechanisms may coexist within a single patient [44].

## **3. DIAGNOSIS AND CLINICAL ASSESSMENT OF NEUROPATHIC PAIN**

### **3.1. Initial Approach to the Assessment of Neuropathic Pain**

In the clinical assessment of a patient presenting with suspected neuropathic pain, a detailed history, thorough physical examination, and specific laboratory tests assist in establishing the differential diagnosis of the current problem [45]. It guides the selection of appropriate treatment and enables monitoring of individual responses to the treatment regimen [6]. Comprehensive and careful assessment of patients with neuropathic pain is extremely important, and specific tests are helpful in supporting the diagnosis [46]. Clinical assessment is important for establishing the correct diagnosis, ensuring treatment success, identifying treatable conditions (e.g. spinal cord injury, neoplasm) and determining the defining characteristics for personalizing treatment (e.g. insomnia and autonomic neuropathy). As with all chronic pain conditions, it is important to determine the location (peripheral or central origin), intensity, nature, and temporal variation of neuropathic pain, as well as the extent of functional impairment caused by the pain. It also includes steps to assess the psychosocial impact and possible comorbidities (such as disturbed sleep patterns, anxiety, depression, and dysfunction in work, family, and social life). The impact on mood, sleep patterns, and daily life activities should be evaluated. Responses to previously tried treatments and factors such as previous or ongoing alcohol or substance dependence should be evaluated.

### **3.2. Characteristic Signs and Symptoms of Neuropathic Pain**

It is more accurate to conceptualize neuropathic pain not as a singular disease entity, but rather as a clinical syndrome. Studies have demonstrated that establishing a definitive diagnosis of neuropathic pain through a single diagnostic procedure is not feasible [28]. While no individual clinical feature can be regarded as definitive for the diagnosis of neuropathic pain, evidence accumulated over the last decade and a half has delineated a characteristic pattern of sensory abnormalities that is far more frequently associated with neuropathic pain syndromes than with non-neuropathic conditions [18,46]. Four principal criteria have been established for the definitive diagnosis of neuropathic pain, enumerated as follows: Pain with a distribution compatible with a neuroanatomical pattern. A history of a relevant disease or lesion affecting the somatosensory system, either centrally or peripherally. Demonstration of positive or negative neurological findings, concordant with the pain distribution, upon neurological examination and/or confirmatory diagnostic tests. Objective confirmation of the relevant lesion or

disease by at least one corroborative test. The Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), established under the auspices of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the International Association for the Study of Pain (IASP), has developed a grading system for this purpose. According to this system, a diagnosis is categorized as: Definite neuropathic pain if all four criteria are met. Probable neuropathic pain if criteria 1 and 2 are present, along with either criterion 3 or 4. Possible neuropathic pain if criteria 1 and 2 are present, but neither 3 nor 4 is fulfilled [47]. Sensory abnormalities (whether painful or non-painful) are suggestive of neuropathy when their distribution aligns neuroanatomically with a suspected lesion or disease. It is important to note that neuronal damage is not invariably the sole etiology of neuropathic pain; underlying psychogenic factors and concurrent nociceptive pain can significantly exacerbate the clinical presentation [18,44].

Neuropathic pain can manifest in two primary forms: evoked pain (triggered by a stimulus) and/or spontaneous pain (independent of an identifiable stimulus). Ancillary tests, when applied appropriately, contribute significantly to the differential diagnosis, selection of optimal treatment strategies, and monitoring of individual patient responses to therapy [48]. Accordingly, a variety of validated assessment tools have been created to aid in the identification and evaluation of neuropathic pain. These instruments include the Michigan Neuropathy Screening Instrument, the Neuropathic Pain Scale, the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), the Neuropathic Pain Questionnaire, and the Neuropathic Pain Symptom Inventory [49].

Additionally, other widely used instruments include the Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), painDETECT, the Pain Quality Assessment Scale (PQAS), and the Short-Form McGill Pain Questionnaire–2 (SF-MPQ-2) [50]. The sensitivity of these instruments has been reported to be approximately 80%. This 10–20% failure rate underscores both the critical role of clinical expertise in accurate assessment and the continuing need for the development of more specific diagnostic tools. Although some differences exist among the various scales, sensory descriptors such as “burning” (or “warmth”), “tingling” (or “pins and needles” or “stinging”), and “squeezing” (or “electric shock”) are consistently included across all measurement tools. These three descriptors represent the most characteristic features of neuropathic pain [51].

Self-report assessment tools—some of which include elements of physical examination—play an important role in the diagnostic evaluation of neuropathic pain. Beyond their diagnostic utility, several of these instruments are also capable of distinguishing patient subgroups that may reflect different underlying pathophysiological mechanisms. In this context, Baron and colleagues performed a cross-sectional cohort study including 2,100 individuals with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia, in which pain characteristics were assessed using the painDETECT questionnaire. Analysis of the data from 1,623 patients with painful diabetic neuropathy and 498 patients with postherpetic neuralgia revealed five distinct sensory symptom profiles identified through this assessment tool [5].

Moreover, pain quality scales not only assess overall pain intensity but also provide more detailed insights into treatment effectiveness [51]. Secondary evaluations of clinical trial data in neuropathic pain have shown that pharmacological interventions do not uniformly affect all pain characteristics; instead, they may markedly alleviate certain sensory qualities while having little or no impact on others.

### **3.3. Basic Sensory Examination**

A range of clinical approaches is available for the evaluation of sensory disturbances. These include hypoesthesia, defined as a decreased perception of tactile or thermal stimuli; hypoalgesia, which refers to a reduced sensitivity to painful stimuli; hyperalgesia, characterized by an exaggerated pain response to normally painful inputs such as pinprick, pressure, heat, or cold; and allodynia, in which pain is provoked by stimuli that are ordinarily non-painful [8]. Clinical sensory evaluation involves the assessment of distinct afferent nerve fiber types. Mechanoreceptive A-beta fibers, which convey tactile information, are typically examined using light touch stimuli such as fingers, cotton, or a soft brush. A-delta fibers, responsible for rapid pain transmission, are evaluated with sharp mechanical stimuli, including a pin or pointed object. In contrast, C fibers, which mediate slow, burning pain sensations, are commonly tested using thermal stimuli, such as the application of a warm object at approximately 40°C [52].

Sensory abnormalities are commonly assessed through subjective comparison of the involved area with the opposite, clinically unaffected side or with other unaffected regions of the body. A critical aspect of this evaluation is establishing whether the detected sensory changes are anatomically consistent with the presumed neurological lesion. For instance, diabetic polyneuropathy most often manifests as bilateral, distal, and symmetrical sensory impairment in the limbs, whereas focal neurological disorders—such as lumbar radiculopathy or postherpetic neuralgia—typically produce sensory disturbances that follow a dermatomal distribution [53].

### **3.4. Quantitative Sensory Tests**

Patients with neuropathic pain may exhibit a wide range of sensory disturbances that can appear in varying combinations. The processes responsible for pain generation are considered to be closely associated with these sensory manifestations. Consequently, detailed evaluation of individual somatosensory symptoms plays a key role in developing mechanism-based therapeutic approaches. For this reason, it is essential to characterize each patient's sensory phenotype with the highest possible level of precision and objectivity. Beyond patient-reported outcome measures, quantitative sensory testing techniques provide valuable information for defining distinct sensory profiles—often referred to as “mechanistic clusters”—in neuropathic pain and for anticipating responses to pharmacological treatment. To support both clinical research and routine practice, a standardized quantitative sensory testing protocol has been established and disseminated by the German Research Network on Neuropathic Pain [54]. Sensory stimuli are scaled and evaluated by eliciting a painful or non-painful sensation in the skin or deep somatic structures. Quantitative sensory tests are assessed using a series of thermal and mechanical stimuli (quantitative thermal test, pressure algometry, graded von Frey filaments, and various needle prick stimuli, etc.). It identifies both positive signs (gain of function) and negative signs (loss of function) in both nociceptive and non-nociceptive afferent nervous systems [55].

Advances in quantitative sensory testing have led to a revised categorization of neuropathic pain conditions into distinct subgroups. In an approach analogous to oncological staging systems, this framework stratifies patients based on the functional integrity of large- and small-diameter afferent nerve fibers, known as the LoGa classification [28]. Demant et al. investigated the analgesic effect of oxcarbazepine in 72 patients with neuropathic pain due to various causes (postherpetic neuralgia, surgical or traumatic nerve damage, or polyneuropathy) in a 54 randomized, double-blind, placebo-controlled study. The study, designed according to the LoGa classification, performed quantitative sensory tests and divided patients into the following two groups based on their sensory profiles: (1) the ‘irritable nociceptor’ predominant type, characterized by preserved small fiber nerve function with a predominance of positive symptoms such as ‘functional gain’, and (2) the ‘deafferentation type’, characterized by sensory loss. This classification, based on dysregulated sodium channels, is based on the assumption that hyperalgesia (‘irritable nociceptor’) resulting from ectopic activity is primarily responsible. Therefore, it suggests the hypothesis that oxcarbazepine, a sodium channel blocker, is effective in these patients [56]. Although oxcarbazepine is recommended as first-line treatment for trigeminal neuralgia, it has been shown to play a lesser role in the treatment of other neuropathic pain syndromes. This study demonstrated a positive treatment response depending on the sensory phenotype. The number needed to treat (NNT) to achieve a 50% reduction in pain for all patients was 6.9. The NNT was only 3.9 for the group with an “irritable nociceptor phenotype”, whereas the NNT was 13 for the “non-irritable nociceptor phenotype” [56].

### **3.5. Other specific tests**

Clinical neurophysiological investigations are commonly used to identify peripheral nerve involvement in patients with suspected neuropathic pain. Nevertheless, because these techniques primarily assess large-diameter nerve fibers, their diagnostic utility is limited in conditions where small fiber pathology is predominant. In such cases, additional diagnostic approaches should be considered. Alongside routine clinical and electrophysiological evaluations, structural assessment methods—including skin biopsy, sural nerve biopsy, and imaging studies targeting larger peripheral nerves—may provide complementary information, particularly in patients suspected of having small fiber neuropathy [55].

Functional tests include heart rate variability, sudomotor function testing, contact-evoked potentials (CHEPs), laser-evoked potentials (LEPs), and quantitative axon reflex measurements. The earliest neurophysiological abnormality detected in neuropathy is sudomotor nerve dysfunction,

accompanied by changes in sweat secretion. Various methods are available to determine sudomotor activity. One commonly used method is the Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART) [57]. This test measures sweat production at rest and skin temperature, along with sweat production stimulated by iontophoresis. QSART can be used in the diagnosis of small fiber neuropathy, and it is anticipated that including this test in the diagnostic criteria for small fiber neuropathy will improve the diagnostic accuracy [57]. Recently developed objective ‘sweat tests’ have enabled the measurement of partial denervation of sweat glands individually and the detection of a decrease in water production at an early stage [58].

Contact heat-evoked potentials (CHEPs) and laser-evoked potentials (LEPs) assess thermal information transmitted via A-delta and C fibers [55]. CHEPs stimulate a greater number of nociceptors in the skin with contact heat stimulation, whereas LEPs selectively activate nociceptors individually using high-energy lasers [59]. The fact that LEPs do not require skin contact gives them an advantage over CHEPs, but their disadvantage is that they do not activate the nerve naturally like CHEPs do. Despite these advantages and disadvantages, both LEPs and CHEPs are accepted as reliable methods for investigating nociceptive pathways [55]. However, there is no clear correlation between structural changes such as intraepidermal nerve fiber density and LEPs [55]. This situation indicates that it is not related to the loss of function of the remaining intact nerve fibers following the loss of nerve fibers. In a study of 40 patients with Casanova-Molla et al. mixed (small fiber and large fiber) neuropathy and 52 patients with small fiber neuropathy, a significant correlation was reported between intraepidermal nerve fiber density and the latency and amplitude of LEPs and CHEPs in both subgroups [60]. At present, punch skin biopsy using a 2–3 mm specimen has become a commonly applied diagnostic method, offering a rapid, minimally invasive approach with a high diagnostic yield for the evaluation of patients suspected of having small fiber neuropathy.

Following tissue processing and fixation, biopsy sections are immunolabeled with protein gene product 9.5 to allow visualization and quantification of nerve fibers extending from the dermis into the epidermis. Over the past two decades, advances in skin biopsy techniques have enabled more detailed quantitative analyses, including assessments of intraepidermal nerve fiber length, axonal swellings, and patterns of sweat gland innervation. One of the principal advantages of skin biopsy is its suitability for repeated sampling, which permits longitudinal and quantitative monitoring of disease progression. Additionally, this method can detect alterations in small nerve fibers that may not be apparent on routine neurological examination. A fully non-invasive alternative introduced by Malik is corneal confocal microscopy, which allows in vivo quantification of small nerve fibers within the cornea [61]. This technique has demonstrated high sensitivity, specificity, and reproducibility, both in patients with clinical evidence of nerve injury and in those lacking detectable neurophysiological abnormalities. Nevertheless, an important limitation of structural nerve fiber assessments is that they primarily reflect fiber loss and do not adequately capture the functional status of intact, damaged, or hyperexcitable nerve fibers.

#### **4. OVERVIEW OF NEUROPATHIC PAIN TREATMENT GOALS AND STRATEGIES**

Management of neuropathic pain should extend beyond the control of symptoms and the underlying disease to include regular clinical reassessment of associated medical conditions and structured patient education. Clear communication regarding the natural course of neuropathic pain and the inherent limitations of available therapeutic options is essential for developing an individualized treatment plan and for aligning patient expectations with realistic outcomes. Given that current interventions are rarely fully curative and that persistent pain is frequently encountered, a gradual, stepwise treatment strategy is often preferable. This approach is particularly appropriate as a subset of patients may achieve adequate symptom relief with less invasive, more cost-effective, and safer therapeutic modalities [62]. However, the difficulty and complexity of most individual cases often necessitate an intensive treatment alongside a multi-faceted, multidisciplinary pain management strategy. For example, when pain interferes with a person's working life and daily activities, support from occupational health services and a physiotherapy and rehabilitation specialist may be beneficial. Furthermore, early detection of depression, anxiety and/or substance use disorders accompanying the disease can facilitate early assessment by multidisciplinary departments such as psychologists, psychiatrists and/or tertiary pain management clinics (algology). The responses to primary care pain treatments should be thoroughly evaluated and documented to guide subsequent management steps.

## 5. MEDICATION TREATMENT FOR NEUROPATHIC PAIN

Clinical trials evaluating pharmacological interventions for neuropathic pain of diverse etiologies have compared a broad range of therapeutic classes—including antidepressants, antiepileptic drugs, local anesthetics, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, opioids, cannabinoids, botulinum toxin, and topical capsaicin—against placebo with respect to analgesic efficacy [63]. Notably, many of these agents were originally developed for other clinical indications, such as epilepsy or mood disorders, before being repurposed for neuropathic pain management. Evidence synthesized from meta-analyses and systematic reviews has informed guideline recommendations issued by multiple professional societies, addressing both treatment effectiveness and safety profiles. Within the framework of the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system, tricyclic antidepressants, gabapentinoids (gabapentin and pregabalin), and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) receive strong recommendations and are regarded as first-line treatment options, provided that appropriate patient selection and monitoring are undertaken. Conversely, topical lidocaine, high-concentration capsaicin patches, opioid analgesics, botulinum toxin A, and combination regimens involving first-line agents are endorsed with weaker levels of recommendation. Levetiracetam and mexiletine are strongly discouraged due to unfavorable risk–benefit profiles, whereas cannabinoids and valproate are regarded as weakly contraindicated options [47]. Table 2 outlines the recommended prescribing information based on current evidence, while Table 3 describes the common side effects, methods to prevent side effects, and contraindications of first-line neuropathic pain medications [64]. Given the focus of this review, the currently recommended first-line treatments and opioids are discussed in more detail below.

**Table 2.** Pharmacological Options and Therapeutic Hierarchy in Neuropathic Pain Management.

| Pharmacological Class / Agent                        | Usual Dose Range and Administration                                                       | Therapeutic Position                                            |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Gabapentin                                           | 1200–3600 mg/day, administered in three divided doses                                     | Primary option                                                  |
| Gabapentin (extended-release) / Gabapentin enacarbil | 1200–3600 mg/day, given in two divided doses                                              | Primary option                                                  |
| Pregabalin                                           | 300–600 mg/day, divided into two doses                                                    | Primary option                                                  |
| Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) | Duloxetine 60–120 mg/day; Venlafaxine ER 150–225 mg/day                                   | Primary option                                                  |
| Tricyclic antidepressants                            | 25–150 mg/day, once daily or in two divided doses                                         | Primary option                                                  |
| High-concentration capsaicin patch (8%)              | Application of 1–4 patches to the affected area for 30–60 min at 3-month intervals        | Secondary option (peripheral neuropathic pain)                  |
| Topical lidocaine patch                              | 1–3 patches applied once daily for a maximum of 12 h                                      | Secondary option (peripheral neuropathic pain)                  |
| Tramadol                                             | 200–400 mg/day, administered as extended-release (2 doses) or immediate-release (3 doses) | Secondary option                                                |
| Botulinum toxin type A (subcutaneous/intradermal)    | 50–200 units injected into the painful area every 3 months                                | Tertiary option (specialist-based; peripheral neuropathic pain) |
| Strong opioids                                       | Dose individualized according to clinical response and tolerability                       | Tertiary option                                                 |

**Table 3.** Safety Profile and Clinical Considerations of First-Line Agents Used in Neuropathic Pain

| Drug Group                              | Common Adverse Effects                                                                                    | Essential Clinical Notes                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tricyclic antidepressants (TCAs)</b> | Sedation, anticholinergic effects, orthostatic hypotension, weight gain, cardiac conduction abnormalities | Avoid in recent myocardial infarction and significant arrhythmias. Use cautiously in elderly patients. Baseline ECG recommended (>40 years). Monitor blood pressure and weight. |
| <b>SNRIs – Duloxetine</b>               | Nausea, dry mouth, sweating, anxiety, sedation                                                            | Contraindicated with MAO inhibitors and uncontrolled hypertension. Monitor blood pressure, especially early in treatment. Reduced plasma levels may occur in smokers.           |
| <b>SNRIs – Venlafaxine</b>              | Hypertension, insomnia, anxiety, gastrointestinal symptoms                                                | Regular blood pressure monitoring required. Avoid combination with MAO inhibitors. Caution with serotonergic co-medications.                                                    |
| <b>Gabapentin</b>                       | Dizziness, somnolence, peripheral edema, weight gain                                                      | Antacids may reduce absorption. Monitor edema and weight, particularly in diabetic patients.                                                                                    |
| <b>Pregabalin</b>                       | Sedation, dizziness, edema, weight gain                                                                   | Regular weight and edema assessment recommended, especially in patients with metabolic risk factors.                                                                            |

SNRI = serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; ECG = electrocardiogram; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; MAO = monoamine oxidase inhibitor.

### 5.1. Antidepressants

Various pharmaceutical agents used to treat depression, and therefore referred to as antidepressant medications, are classified according to their pharmacological mechanisms and/or chemical structures. The oldest are tricyclic antidepressants (TCAs; e.g. amitriptyline, nortriptyline and imipramine), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; e.g. fluoxetine), SNRIs (e.g. venlafaxine and duloxetine), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs; e.g. moclobemide) and others. Its reduction of chronic pain in both depressed and non-depressed patients suggests an independent analgesic effect. However, these drugs have also been found to be useful in the treatment of sleep disorders associated with pain [65]. The possible analgesic effect of antidepressant drugs has been shown to be mediated by increased supraspinal norepinephrine availability (and strengthened descending inhibitory bulbospinal control), sodium channel blockade, activation of endogenous d- and m-opioid receptors, and NMDA receptor inhibition [66,67].

Randomized controlled trials (RCTs) involving TCAs; central pain following stroke has demonstrated its effectiveness. When examining meta-analyses conducted on these drugs, the number needed to treat (NNT) for imipramine was estimated to be between 1.7 and 3.2, for desipramine between 1.9 and 4.5, and for amitriptyline between 2.5 and 4.2 [68]. Although evidence suggests that a single drug may be effective for multiple peripheral neuropathic pain conditions (e.g., postherpetic neuralgia and diabetic peripheral neuropathy), RCTs have also failed to demonstrate the efficacy of TCAs in neuropathic pain associated with HIV or following lumbar radiculopathy [30,65]. There are few studies in the literature regarding the efficacy of serotonin reuptake inhibitors in neuropathic pain; however, the

estimated NNT is 6.8, and at least one head-to-head comparative study shows that they have lower efficacy compared to TCAs. More recently, the SNRIs venlafaxine and duloxetine were examined, and NNT values ranging from 3.4 to 14.70 were found [69,70].

## 5.2. Antiepileptics (Anticonvulsants)

Although many antiepileptic drug mechanisms have been investigated in neuropathic pain, currently only gabapentinoids (gabapentin and pregabalin), which act via  $\alpha 2\delta$  ligand calcium channel antagonists, are included/recommended in guidelines as first-line treatment [47,68]. They are designed as GABA analogues, but have no clinically significant agonist-like effects. Their analgesic effects are thought to be related to the inhibition of voltage-gated calcium channels and a decrease in activity-dependent calcium signaling, and consequently the inhibition of excitatory neurotransmitter release and a reduction in neuronal hyperexcitability [71]. Other effects, such as the effect on glial cells and the expression of proinflammatory cytokines, may also play a role [72].

In the management of trigeminal neuralgia, certain antiepileptic agents—most notably carbamazepine and its derivative oxcarbazepine—are widely regarded as first-line therapies due to their well-established efficacy. Gabapentin has been evaluated in multiple randomized controlled trials involving patients with diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and other neuropathic pain syndromes. Earlier meta-analyses reported favorable analgesic effects for gabapentin, with numbers needed to treat (NNTs) ranging between 4.3 and 6.4. However, a more recent Cochrane review focusing on gabapentin at daily doses of 1200 mg or higher in fibromyalgia and neuropathic pain found higher NNT values, reporting 9.6 for patients rated as “much improved” and 6.1 for those classified as “much or very much improved” based on overall treatment response [47,68]. Pregabalin, a newer  $\alpha 2\delta$  ligand-based antiepileptic, has been studied in numerous large trials for central pain after stroke, postherpetic neuralgia, and diabetic neuropathy. A comprehensive systematic review reported that NNTs varied with daily doses ranging from 300 to 600 mg; this was associated with lower NNTs (i.e., higher efficacy) for higher doses. NNTs for pregabalin ranged from 5 to 11 for diabetic neuropathy and 3.9 to 5.3 for postherpetic neuralgia, and ranged from 5.6 for central pain in two RCTs using 600 mg daily [73,74].

## 5.3. Opioids

In over 30 RCTs involving patients with neuropathic pain originating from both central conditions (post-stroke central pain) and peripheral conditions (diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia), opioid group drugs, including oxycodone, morphine, tramadol, and many others, have been evaluated [75]. Depending on the inclusion criteria and relevant outcomes used in the studies (e.g., a 30% or 50% reduction in pain), recent meta-analyses estimate the analgesic efficacy of opioids in neuropathic pain to have an NNT is estimated to be in the range of 4.0 to 4.7 [47,68].

This level of effect is questioned due to the small size of the groups included in the study, the short duration of treatment, the dropout rates, and the potential for bias due to the lack of clarity in the estimates common but non-life-threatening opioid-related side effects reported in these studies include sedation, constipation, nausea, and vomiting, which often led to discontinuation of the medication [18,68,75]. In recent consensus reports, due to issues related to opioid misuse/abuse, off-label use, and potential for dependence, as well as efficacy and tolerability outcomes, opioids are recommended as second-line therapy in neuropathic pain treatment guidelines or third-line have been recommended as treatments [49,70,73].

These methods exert their effects by providing general pain modulation and depressing neuronal activity, rather than targeting the underlying mechanisms. Angiotensin type II receptor antagonists developed using distal-to-proximal translational approaches [76]. Substance P receptor NK1 antagonists and chemokine receptor 2 antagonists and nicotinic neuronal receptor agonists, few drugs targeting these novel mechanisms have been successful in clinical trials or have been discontinued due to intolerability [77]. SCN9A mutations result in loss of Nav1.7 function, causing congenital insensitivity to pain. Therefore, in recent years, interest has increased in developing Nav1.7 blockers as analgesics [78]. Results from randomized controlled trials (RCTs) have been disappointing regarding efficacy via this pathway, showing no effect on primary outcomes, but a recent study using nociceptor receptors derived from human iPSCs has shown that some Nav1.7 blockers lack specificity, raising renewed hope in this regard [78-81].

#### **5.4. Topical treatments**

Topical formulations containing lidocaine are commonly employed in the management of postherpetic neuralgia and other forms of peripheral neuropathic pain. By blocking voltage-gated sodium channels in a use-independent manner, lidocaine stabilizes neuronal membranes and suppresses ectopic nerve firing, thereby reducing pain transmission. Capsaicin, derived from chili peppers, exerts its analgesic effect through activation of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor. Administration of a single high-dose application or repeated low-dose treatments results in a reversible reduction of intraepidermal nerve fiber density, leading to functional desensitization of nociceptors. High-concentration capsaicin patches (8%) are typically applied for 30–60 minutes, with treatment sessions repeated at approximately three-month intervals [82].

Botulinum toxin type A (BoNT-A) may be delivered via subcutaneous or intradermal injection into areas affected by peripheral neuropathic pain at intervals of three months or longer. Although its precise analgesic mechanisms remain incompletely defined, proposed effects include inhibition of neuropeptide and neurotransmitter release from primary afferent neurons, attenuation of inflammatory processes, modulation of sodium and TRPV1 channel activity, and potential central effects mediated by retrograde axonal transport [83].

### **6. INTERVENTIONAL TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN**

As our treatment goal primarily focuses on pharmacological and non-invasive treatment, interventional treatment should be considered as a last resort for individuals who do not respond to treatment. Patients with neuropathic pain often do not respond well to pharmacological or non-pharmacological treatments alone and are therefore termed refractory [44,47,48,81]. Before continuing long-term pharmacological treatment that does not provide pain control or causes serious side effects, patients should be informed about interventional strategies. Interventional approaches to pain management encompass a range of techniques, including peripheral nerve blocks, spinal cord stimulation, intrathecal drug delivery systems, and, in selected cases, neurosurgical procedures. The clinical effectiveness of interventional approaches has been evaluated in a comprehensive systematic review encompassing a wide spectrum of neuropathic pain disorders, including postherpetic neuralgia secondary to herpes zoster, painful diabetic and other peripheral neuropathies, neuropathic pain related to spinal cord injury and post-stroke central pain, radiculopathy, failed back surgery syndrome, complex regional pain syndrome (CRPS), as well as trigeminal neuralgia and trigeminal neuropathy [55,84]. Overall, the available evidence was found to provide limited support for the efficacy of interventional techniques in neuropathic pain management, with approximately 40–60% of patients failing to achieve sustained pain relief, even at a partial level. As a result, current recommendations for these interventions in chronic neuropathic pain remain weak, with spinal cord stimulation suggested primarily for selected conditions such as chronic radiculopathy associated with failed back surgery syndrome and CRPS type 1. Accurate evaluation of interventional and surgical pain treatments is further complicated by ethical and methodological challenges, including difficulties with blinding and the implementation of appropriate sham or control procedures. In addition, limited patient adherence and treatment resistance may contribute to dropout rates, while financial constraints, logistical barriers to long-term follow-up, and study duration introduce additional sources of bias. Importantly, a relative paucity of robust efficacy data should not be interpreted as definitive evidence of ineffectiveness; rather, interventional strategies should be viewed as one component of a stepwise, multidisciplinary treatment framework for chronic neuropathic pain, integrated with pharmacological and non-pharmacological therapeutic modalities [55,84].

### **7. CONCLUSION**

Neuropathic pain is a complex condition resulting from a lesion or disease of the nervous system. Managing this condition remains challenging and continues to represent an unmet medical need. Neuropathic pain manifests with a range of different symptoms, such as paroxysmal pain, stabbing or constant burning sensations, and allodynia triggered by cold or touch. Similarly, its pathophysiology is diverse. It involves a series of molecular mechanisms, including ectopic activity in intact nerves adjacent to damaged or injured tissue, in the dorsal root ganglion (DRG), or in central pathways, and in central and peripheral sensory processing. The underlying mechanisms are only beginning to be elucidated, and

it is thought that this will shed light on new pharmacological and neurostimulation-based treatment strategies.

Although substantial progress has been made over the past decade in elucidating the mechanisms underlying neuropathic pain, these insights have yet to translate into major therapeutic breakthroughs. The chronic and persistent nature of neuropathic pain underscores the need for more precise, mechanism-based treatment strategies, along with a clearer recognition of the barriers that hinder effective long-term management. Advances in patient stratification approaches, high-throughput genetic sequencing, genome-wide association studies, and the application of human tissue-derived cultures and induced pluripotent stem cell (iPSC) models are expected to enhance the biological relevance of experimental findings. In parallel, improved validation of animal models that more accurately reflect pain-related behaviors, together with the expanding use of cutting-edge molecular tools such as single-cell sequencing, are likely to deepen our understanding of disease pathophysiology and ultimately pave the way for novel preventive and therapeutic interventions.

## KAYNAKÇA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song X-J, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161:1976-82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
2. Riddoch G. The Clinical Features of Central Pain. *The Lancet*. 1938;231:1093-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)94468-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)94468-4).
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain. *Neurology*. 2008;70:1630-5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>.
4. Toda K. Integrating nociplastic pain into neuropathic pain framework: a proposal for a revised classification. *Frontiers in Pain Research*. 2025;6. <https://doi.org/10.3389/fpain.2025.1661667>.
5. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010;9:807-19. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70143-5).
6. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *The Lancet Neurology*. 2013;12:1084-95. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70193-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70193-5).
7. Gilron I. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175:265-75. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060146>.
8. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain*. 2011;152:S74-S83. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.027>.
9. Hamdan A, Galvez R, Katati M. Shedding light on neuropathic pain: Current and emerging tools for diagnosis, screening, and quantification. *SAGE Open Medicine*. 2024;12. <https://doi.org/10.1177/20503121231218985>.
10. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *The Journal of Pain*. 2006;7:281-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>.
11. Naranjo C, Ortega-Jiménez P, del Reguero L, Moratalla G, Failde I. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108236>.
12. Dermanovic Dobrota V, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, Brkljacic N, Peros K, Tomic M, Lukinovic-Skudar V, Basic Kes V. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0171-7>.
13. von Hehn Christian A, Baron R, Woolf Clifford J. Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron*. 2012;73:638-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.008>.

14. Taylor NE, Ferrari L. Discovering chronic pain treatments: better animal models might help us get there. *Journal of Clinical Investigation*. 2023;133. <https://doi.org/10.1172/jci167814>.
15. Balzani E, Fanelli A, Malafoglia V, Tenti M, Ilari S, Corrado A, Muscoli C, Raffaeli W. A Review of the Clinical and Therapeutic Implications of Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021;9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091239>.
16. Petroianu GA, Aloum L, Adem A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1072629>.
17. Smith PA. Neuropathic pain; what we know and what we should do about it. *Frontiers in Pain Research*. 2023;4. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1220034>.
18. Szewczyk A, Jamroz-Wisniewska A, Haratym N, Rejdak K. Neuropathic pain and chronic pain as an underestimated interdisciplinary problem. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2022. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01676>.
19. Azmi S, Alam U, Malik RA. Diabetic Neuropathy. *Textbook of Diabetes* 2024:655-78.
20. Pergolizzi JV, Gharibo C, Magnusson P, Breve F, LeQuang JA, Varrassi G. Pharmacotherapeutic management of trigeminal neuropathic pain: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022;23:1155-64. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2087507>.
21. Naderi Y, Rad M, Sadatmoosavi A, Khaleghi E, Khorrami Z, Chamani G, Shabani M. Compared to oxcarbazepine and carbamazepine, botulinum toxin type A is a useful therapeutic option for trigeminal neuralgia symptoms: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2024;10. <https://doi.org/10.1002/cre2.882>.
22. Di Stefano G, De Stefano G, Leone C, Di Lionardo A, Di Pietro G, Sgro E, Mollica C, Cruccu G, Truini A. Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia. *European Journal of Pain*. 2021;25:1064-71. <https://doi.org/10.1002/ejp.1727>.
23. Kolakowski L, Pohl H, Stieglitz L, De Vere-Tyndall A, Soyka MB, Räber-Jäggy P, Wagner J, Marinescu CV, Brown ML, Blumer M, Müller GT, Wegener S. Interdisciplinary strategies for diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Swiss Medical Weekly*. 2024;154. <https://doi.org/10.57187/s.3460>.
24. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Practical Neurology*. 2021;21:392-402. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782>.
25. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. *Journal of Pain Research*. 2021;Volume 14:3437-63. <https://doi.org/10.2147/jpr.S331036>.
26. Johnson RW, Solomon CG, Rice ASC. Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:1526-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1403062>.
27. Fayaz A, Bhattacharjee A. Pain in Neurological Disorders. *Neurology* 2024:1075-96.
28. Ahmadi R, Kurer R, Weidner N, Keßler J, Bendszus M, Krieg SM. The diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2024. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0215>.
29. Kyriazis I, Spinos T, Tsaturyan A, Kallidonis P, Stolzenburg JU, Liatsikos E. Different Nerve-Sparing Techniques during Radical Prostatectomy and Their Impact on Functional Outcomes. *Cancers*. 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14071601>.
30. Ferraro MC, O'Connell NE, Sommer C, Goebel A, Bultitude JH, Cashin AG, Moseley GL, McAuley JH. Complex regional pain syndrome: advances in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2024;23:522-33. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00076-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00076-0).
31. Smart KM, Ferraro MC, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010853.pub3>.
32. Mangnus T, Dirckx M, Huygen FJPM. Different Types of Pain in Complex Regional Pain Syndrome Require a Personalized Treatment Strategy. *Journal of Pain Research*. 2023;Volume 16:4379-91. <https://doi.org/10.2147/jpr.S432209>.

33. Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, Gustin SM, Kramer JLK, Seal RP, Finnerup NB. Central neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00484-9>.
34. Cheng Y, Wu B, Huang J, Chen Y. Research Progress on the Mechanisms of Central Post-Stroke Pain: A Review. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2023;43:3083-98. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01360-6>.
35. Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, Hassan DA, Jali AM, Qadri M, Machanchery S. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals*. 2023;16. <https://doi.org/10.3390/ph16081103>.
36. Widerström-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Management, Phenotypes, and Biomarkers. *Drugs*. 2023;83:1001-25. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01903-7>.
37. Guest J, Datta N, Jimsheleishvili G, Gater DR. Pathophysiology, Classification and Comorbidities after Traumatic Spinal Cord Injury. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/jpm12071126>.
38. Fauss GNK, Hudson KE, Grau JW. Role of Descending Serotonergic Fibers in the Development of Pathophysiology after Spinal Cord Injury (SCI): Contribution to Chronic Pain, Spasticity, and Autonomic Dysreflexia. *Biology*. 2022;11. <https://doi.org/10.3390/biology11020234>.
39. Roza C, Bernal L. Electrophysiological characterization of ectopic spontaneous discharge in axotomized and intact fibers upon nerve transection: a role in spontaneous pain? *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2022;474:387-96. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02655-7>.
40. Alles SRA, Smith PA. Peripheral Voltage-Gated Cation Channels in Neuropathic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets. *Frontiers in Pain Research*. 2021;2. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.750583>.
41. Takahashi K, Khwaja IG, Schreyer JR, Bulmer D, Peiris M, Terai S, Aziz Q. Post-inflammatory Abdominal Pain in Patients with Inflammatory Bowel Disease During Remission: A Comprehensive Review. *Crohn's & Colitis* 360. 2021;3. <https://doi.org/10.1093/crocol/otab073>.
42. Basim P, Tolu S, Pekuz CK, Abbasoglu P, Basim S. Non-Cyclical Mastalgia as a Central Sensitization Component: Implications for Multidisciplinary Treatment Approaches. *Brain and Behavior*. 2025;15. <https://doi.org/10.1002/brb3.70962>.
43. Bajda M, Łażewska D, Godyń J, Zaręba P, Kuder K, Hagenow S, Łatka K, Stawarska E, Stark H, Kieć-Kononowicz K, Malawska B. Search for new multi-target compounds against Alzheimer's disease among histamine H3 receptor ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;185. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111785>.
44. Fiore NT, Debs SR, Hayes JP, Duffy SS, Moalem-Taylor G. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00777-3>.
45. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede R-D. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152:2204-5. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>.
46. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Khan K, Themistocleous AC, Kristensen AG, Itani M, Sindrup SH, Andersen H, Charles M, Feldman EL, Callaghan BC. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021;144:1632-45. <https://doi.org/10.1093/brain/awab079>.
47. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede R-D, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157:1599-606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>.
48. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90:532-45. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>.
49. Dunker Ø, Grotle M, Bu Kvaløy M, Uglem M, Løseth S, Hjelland IE, Kleggetveit IP, Allen SM, Dehli Vigeland M, Munk Killingmo R, Sand T, Nilsen KB. Accuracy of neuropathic pain measurements in patients with symptoms of polyneuropathy: validation of painDETECT, Self-Completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, and Douleur Neuropathique 4. *Pain*. 2023;164:991-1001. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002793>.

50. Ríos-León M, Taylor J, Segura-Fragoso A, Barriga-Martín A. Usefulness of the DN4, S-LANSS, and painDETECT screening questionnaires to detect the neuropathic pain components in people with acute whiplash-associated disorders: a cross-sectional study. *Pain Medicine*. 2024;25:344-51. <https://doi.org/10.1093/pm/pnad165>.
51. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *The Lancet Neurology*. 2018;17:456-66. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30071-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30071-1).
52. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*. 2007;129:256-9. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.030>.
53. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36:2456-65. <https://doi.org/10.2337/dc12-1964>.
54. Villa S, Aasvang EK, Attal N, Baron R, Bourinet E, Calvo M, Finnerup NB, Galosi E, Hockley JRF, Karlsson P, Kemp H, Körner J, Kutafina E, Lampert A, Mürk M, Nochi Z, Price TJ, Rice ASC, Sommer C, Taba P, Themistocleous AC, Treede R-D, Truini A, Üçeyler N, Bennett DL, Schmid AB, Denk F. Harmonizing neuropathic pain research: outcomes of the London consensus meeting on peripheral tissue studies. *Pain*. 2025;166:994-1001. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003445>.
55. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Eisenberg E, Enax-Krumova E, Davis KD, Di Stefano G, Finnerup NB, Garcia-Larrea L, Hanafi I, Haroutounian S, Karlsson P, Rakusa M, Rice ASC, Sachau J, Smith BH, Sommer C, Tölle T, Valls-Solé J, Veluchamy A. Joint European Academy of Neurology–European Pain Federation–Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology*. 2023;30:2177-96. <https://doi.org/10.1111/ene.15831>.
56. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 2014;155:2263-73. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.014>.
57. Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, van Swol CFP, Grutters JC. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021;8:185-207. <https://doi.org/10.3233/jnd-200490>.
58. Provitera V, Nolano M, Caporaso G, Stancanelli A, Santoro L, Kennedy WR. Evaluation of sudomotor function in diabetes using the dynamic sweat test. *Neurology*. 2010;74:50-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7da4b>.
59. De Schoenmacker I, Berry C, Blouin J-S, Rosner J, Hubli M, Jutzeler CR, Kramer JLK. An intensity matched comparison of laser- and contact heat evoked potentials. *Scientific Reports*. 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85819-w>.
60. Mitsuzawa K, Ishida T, Tanaka R, Ito M, Tanaka S, Kawamata M. Effects of anesthetics on nociceptive sensory evoked potentials by intraepidermal noxious electrical stimulation of A-δ fibers. *Journal of Anesthesia*. 2023;37:841-52. <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03243-y>.
61. van der Heyden JC, Birnie E, Mul D, Veeze HJ, Blok JH, Aanstoot H-J. Comment on Malik. Which Test for Diagnosing Early Human Diabetic Neuropathy? *Diabetes* 2014;63:2206–2208. *Diabetes*. 2015;64:e1-e. <https://doi.org/10.2337/db14-1472>.
62. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM, Brewer RP. Contemporary Management of Neuropathic Pain for the Primary Care Physician. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79:1533-45. <https://doi.org/10.4065/79.12.1533>.
63. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573-81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>.
64. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, Wells CD. Treatment Considerations for Patients With Neuropathic Pain and Other Medical Comorbidities. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85:S15-S25. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0645>.

65. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, Finnerup NB, Day RO, McLachlan A, Eldabe S, Zadro JR, Maher CG. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *Bmj*. 2023. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072415>.
66. Ferreira GE, McLachlan H, McLachlan AJ. Antidepressants for pain in adults. *Pain Management*. 2024;14:531-3. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2432281>.
67. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014682.pub2>.
68. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14:162-73. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70251-0).
69. Adamo D, Calabria E, Coppola N, Pecoraro G, Mignogna MD. Vortioxetine as a new frontier in the treatment of chronic neuropathic pain: a review and update. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2021;11. <https://doi.org/10.1177/20451253211034320>.
70. Feldman A, Weaver J. Pharmacologic and Nonpharmacologic Management of Neuropathic Pain. *Seminars in Neurology*. 2024;45:145-56. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791770>.
71. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016;4. <https://doi.org/10.1002/prp2.205>.
72. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.057>.
73. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3>.
74. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Savard X, Cossi M-J, Pinard A-M, Leblanc G, Turgeon AF. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: protocol of a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2019;8. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0906-3>.
75. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>.
76. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, Hill J, Cutter G, Kitson G, Desem N, Raff M. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *The Lancet*. 2014;383:1637-47. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62337-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62337-5).
77. Kalliomäki J, Attal N, Jonzon B, Bach FW, Huizar K, Ratcliffe S, Eriksson B, Janecki M, Danilov A, Bouhassira D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a chemokine receptor 2 (CCR2) antagonist in posttraumatic neuralgia. *Pain*. 2013;154:761-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.003>.
78. McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra J, Bennett DL. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. *Neuron*. 2019;101:905-19.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.047>.
79. Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJW, Kaber S, Vest J, Fetell M, Malamut R, Sherrington RP, Pimstone SN, Goldberg YP. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). *The Clinical Journal of Pain*. 2017;33:310-8. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000408>.
80. Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, Giblin GMP, Obermann M, Ettlin DA, Cruccu G, Bendtsen L, Estacion M, Derjean D, Waxman SG, Layton G, Gunn K, Tate S. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a

- double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16:291-300. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30005-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30005-4).
81. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews*. 2021;101:259-301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>.
  82. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin JW, McArthur JC. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain*. 2004;127:1606-15. <https://doi.org/10.1093/brain/awh175>.
  83. Safarpour D, Mittal S, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Seminars in Neurology*. 2016;36:073-83. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571953>.
  84. Varshney V, Osborn J, Chaturvedi R, Shah V, Chakravarthy K. Advances in the interventional management of neuropathic pain. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9:187-. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6190>.

## BÖLÜM 0

### Romatoid artritli hastalarda depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi

**Murat Baloğlu<sup>1</sup>, Ali Gür<sup>2</sup>**

*1Sbü Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği*

*2Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*

#### Özet

Romatoid artrit (RA), başlıca sinoviyal eklem hastalığı olmakla birlikte vücudun çeşitli organ ve dokularına negatif yönde etki eden otoimmün inflamatuvar nitelikte bir hastalıktır. RA'da bağışıklık sistemindeki bozulma sonucunda tüm eklemlerde inflamatuvar bir tutulum ortaya çıkar ve sıklıkla bu eklem tutulumları simetriktr. Çalışma için 50 romatoid artritli hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların verilerini toplamak için Standart bir form kullanılarak tüm hastalarda hastalık süresi, başlangıç zamanı, ilk tutulan eklem hangisi olduğu, laboratuvar bulguları, sabah tutukluluğunun süresi, ağrının süresi ve şekli, Ritchie ayrışma indeksi, Lee fonksiyonel indeksi, hastanın fonksiyonel kapasitesi, hastalık sürecinde gelişen deformasyonlar ve hastalığın oluşum ve gelişimini etkileyen faktörlerin varlığı hakkında ilgili veriler toplandı. Ağrı, visuel analog skala (VAS) ile, depresyon düzeyi Beck depresyon skalası, Sağlık değerlendirme anketi (HAQ), Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve Artrit Etki ölçüm Ölçeği yaşam kalitesini ölçmek için kullanıldı. Hastarda bu ölçümler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını görmek için hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Daha sonrasında hastaların diğer verileri de incelenmek üzere tetkik edildi. Romatoid artrit ile ilgili klinik parametrelere bakılıp değerlendirilerek, depresyon düzeyinin yaşam kalitesi skorları ile korelasyonu değerlendirildi. Hasta grubu için yaş ortalaması  $50.04 \pm 11.14$  (25-73), kontrol grubu için  $48.40 \pm 19.67$  (22-76) idi. Hem hasta grubu hem de kontrol grubunda 38 kadın ve 12 erkek vardı. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ). Hasta grubu için Beck depresyon ölçeği, HAQ, NHP puanları sırasıyla  $21.06 \pm 7.8$ ,  $1.38 \pm 0.6$  ve  $63.42 \pm 17.0$  iken aynı sıradaki bu puanlar  $14.32 \pm 6.3$ ,  $0.46 \pm 0.5$  ve  $37.58 \pm 21.3$  idi. Hasta grubunda depresyon düzeyi ile VAS ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), Lee fonksiyonel indeks ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ) ve NHP skoru ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ) ile anlamlı korelasyonu gösterdi.

#### Amaç

Romatoid artrit (RA) sıklıkla görülen otoimmün inflamatuvar nitelikli bir hastalıktır. RA'da bağışıklık sistemindeki bozulma sonucunda vücut kendine ait dokuyu yabancı gibi algılayıp buna karşı savunmaya geçmesi söz konusudur. Buna bağlı olarak tüm eklemlerde inflamatuvar bir durumun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Romatoid artrit hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan fonksiyonel ve sosyo-psikolojik kayıplar, hastalığın ciddiyetini değerlendirmede kritik öneme sahiptir (1,2). Aynı kliniğe sahip olan iki farklı hastada, yaşam kalitesini farklılık gösterebilir RA etyolojisinde birçok sebep olmakla birlikte daha sıklıkla enfeksiyonlar, genetik faktörler, immün sistem bozuklukları, travma, stres, cinsiyet faktörü, endokrin faktörler ve çevresel nedenler üzerinde durulmaktadır (3). Ancak immünolojik faktörler üzerinde daha sık olarak etyolojik neden olarak görülmektedir (4). Bu çalışmadaki amaç romatoid artrit'e bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon şiddetini gösteren laboratuvar verileri ile hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan depresyon düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisini ortaya koymaktır.

RA'da diz, dirsek, omuz ve kalça gibi birçok eklem, özellikle de bilek ve ayak bileği gibi küçük eklemler simetrik olarak etkilenirler. Eklemlerde ağrı, şişlik, rahat hareket ettirememesi ve eklem fonksiyon kaybı oluşur. Eklem tutulumu ilerleyip tedavide gecikmeler yaşandığında ise kalıcı şekil bozukluklarına ve fonksiyon kaybına neden olarak yaşam kalitesinde azalmalar ortaya çıkar.

RA'da sinovyal yapıda ilk dönemde ödem ve anjiyogenez ön planda olup ileri dönemde ise hücre hiperplazisi ve sinovit gelişimi söz konusudur. İnflamasyon başta TNF-alfa ve IL-1 olmak üzere diğer sitokinlerin salınmasına neden olur.

TNF-alfa ve IL-1 karşılıklı etkileşimlere sahiptir. IL-6, karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini uyarırken TGF $\beta$  ise trombosit kökenlidir ve sinovyal fibroblast hiperplazisine ve anjiyogeneze yol açar(5).

Eklem bulguları ortaya çıkmadan önce yorgunluk ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan bulgular gözlemlenebilir. Göz ile ilgili bulgular eklem dışında en yaygın olanıdır. Kuru göz (Keratokonjunktivitis sikka), RA'da en sık görülen bulgulardandır.

RA tedavisinde amaçlanan hedef, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatması veya durdurulması, eklem ve kasların işlevlerini korunması ve iyileştirmesi, ağrı ve inflamasyonun kontrol edilmesi, eklemlerin korunarak bireyin kendine yeterli düzeye gelmesi eğitimidir.

Serum RF, CRP düzeyi ve ESR'nin RA hastalığının önemli göstergeleri olduğu açıktır ve özellikle RA hastalarında CRP artışı eklem erozyonunun gelişiminin erken evrelerinde ortaya çıkan önemli bir bulgudur(6).

## **Materyal ve metod**

Çalışma grubuna, 1987 ARA kriterine göre RA tanısı almış 2002-2003 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde RA tanısı konularak tedavi gören 50 hasta ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar özellikle poliartriküler ve simetrik eklem tutulumu olan bireylerden seçildi.

Dışlama kriterleri 1- Sistemik hastalığı olanlar 2- Sekonder romatizmal hastalığı olanlar 3- Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar. Hastalar için standart bir form kullanılarak verileri toplandı. Hastaların hastalık süreleri, hastalığın nasıl başladığı, hastalığı tetikleyen faktörlerin varlığı, ilk eklem tutulumu, sabah tutukluk süresi, VAS (Visüel Analog scala), Ritchie eklem indeksi, Lee fonksiyonel indeksi, Larsen radyoloji skoru, fonksiyonel kapasiteleri, sistemik tutulum olup olmadığı ve depresyon ölçeği ile de yaşam kaliteleri değerlendirildi. Sabah tutukluk süreleri dakika olarak kaydedildi. ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı) Westergreen yöntemi ile mm / h olarak ölçüldü. RF, lateks aglütinasyon yöntemi ile kalitatif olarak belirlendi. Hastaların ve kontrol gruplarının rutin ve biyokimyasal incelemeleri (Üre, Kreatinin, AST, ALT, Total bilirubin, Total protein, Albümin, Globulin, Serum Fe, Serum demir bağlama kapasitesi), Tam kan ile de (hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, sedimentasyon) ve serolojik (CRP, lateks aglütinasyon testi) yapıldı.

Fonksiyonel kapasite değerlendirmesi; hasta tüm faaliyetlerini yerine getirirse 1. derece, günlük faaliyetlerini asgari kısıtlamaya rağmen yerine getirirse 2. derece, bakımını yapamıyorsa 3. derece, tüm faaliyetler sınırlı ise 4. derece olarak sınıflandırıldı.

## **Bulgular**

**Tablo-1** Hasta ve kontrol grubunun fonksiyonel verilerinin karşılaştırılmasında RA'lı hasta ile kontrol grubunun Lee, Larsen ve Ritchie indeksleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grubun karşılaştırılmasında Lee, Larsen ve Ritchie indexleri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ( $P=0,000$ )

|                | Grup 1      | Grup 2      |       |
|----------------|-------------|-------------|-------|
|                | Mean±SD     | Mean±SD     | P     |
| <u>Lee</u>     | 14,22 ±7,1  | 5,46 ±4,7   | 0,000 |
| <u>Larsen</u>  | 42,40 ±22,3 | 17,52 ±14,9 | 0,000 |
| <u>Ritchie</u> | 12,46 ±9,3  | 1,56 ±5,6   | 0,000 |
|                |             |             |       |

**Tablo-2** RA hastası ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları.Trombosit sayısı dışındaki tüm laboratuvar bulguları hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti.

|                      | Grup 1             | Grup 2           |              |
|----------------------|--------------------|------------------|--------------|
|                      | Mean±SD            | Mean±SD          | P            |
| <u>Hgb</u>           | 12,82 ±1,7         | 14,00 ±1,4       | 0,0001       |
| <u>Hct</u>           | 36,82 ±4,5         | 38,84 ±2,9       | 0,01         |
| <u>Trombosit</u>     | 346,96 ±139,7      | 300,04 ±116,4    | 0,071        |
| <u>Sedimentasyon</u> | 47,72 ±26,6        | 27,02 ±16,1      | 0,000        |
| <b>CRP</b>           | <b>27,50 ±41,6</b> | <b>8,24 ±5,6</b> | <b>0,002</b> |
| <u>RF</u>            | 136,08 ±166,3      | 23,20 ±51,8      | 0,000        |
| <u>Fe</u>            | 67,00 ±27,6        | 77,48 ±24,2      | 0,047        |
| <u>SfeBK</u>         | 292,30 ±95,5       | 241,38 ±105,3    | 0,013        |
|                      |                    |                  |              |

**Tablo-3** RA'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaşam kalitesi ve depresyon yönünden karşılaştırılmasında Ra'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun VAS, HAQ, Beck ve NHP skala skorları Tablo 3 de gösterilmiştir.Her iki grubun karşılaştırılmasında VAS, Beck, AIMS, HAQ ve NHP skala sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi (P<0,005)

|      | Grup 1     | Grup 2     |       |
|------|------------|------------|-------|
|      | Mean±SD    | Mean±SD    | P     |
| HAQ  | 1,38 ±0,6  | 0,46 ±0,5  | 0,000 |
| BECK | 21,06 ±7,8 | 14,32 ±6,3 | 0,000 |

|               |             |             |       |
|---------------|-------------|-------------|-------|
| AIMS          | 4,1 ±0,5    | 3,64 ±0,5   | 0,000 |
| NHP           | 63,42 ±17,0 | 37,58 ±21,3 | 0,000 |
| VAS Ağn skoru | 7,08±1,72   | 5±2,44      | 0,000 |

## Tartışma

RA'da eklemi çevreleyen sinoviyal membran kalınlaştıkça sıvı birikimi ile paralel olarak eklemlerde aşınma ve bozulmalar gelişir. Sonuçta eklemlerde şişme ve şekil bozuklukları ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde eklem yapısında meydana gelen şekil bozuklukları günlük yaşam aktivitelerini etkilediği gibi kişinin zihinsel durumunun da etkilenmesi kaçınılmazdır. Hastalığın aktif hale gelmesinden pro-inflamatuar sitokinler sorumlu tutulmaktadır, RA'da inflamasyonun baskılanmasını ve çözülmesini kontrol eden yolların önemi de klinik olarak da vurgulanmıştır (7). Sitokinler ve bunların sinyal yolları arasındaki etkileşimler, küçük moleküllerin veya biyospesifik antikörlerle yeni strateji geliştirilmesinin temeli olduğu ve sitokinlerin değerlendirilmesi ile RA tedavisinde büyük ilerleme kaydedildiği bildirilmiştir(8).

Eklemler RA'daki inflamasyonun temel etkilenme alanıdır, Fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS) ve sinovyal dokunun makrofajları olup, kıkırdak ve kemiği bozan enzimlerin aşırı üretimini ve bağışıklık hücresi infiltrasyonunu teşvik eden sitokinleri salgıladıkları kaydedilmiştir. RA hastalarında hem FLS'de hem de makrofajlarda metabolik değişiklikler olduğu ve bunların terapötik olarak hedeflenen odaklar olabileceği de bildirilmektedir. Çalışmamızdaki serum kan değerleri, immün hücre infiltrasyonunun birikimini ve CRP'deki artışı önemli ölçüde açıklamıştır. Hastalığın zaman içerisindeki ilerleyişi ile eklemlerdeki ağrı, şişlik hassasiyet, deformite ve düzensizlikler fiziksel engelliliğe yol açabilir. Hastalık ilerledikçe hastanın yaşam kalitesindeki düşüş; güncel işlerini ve kişisel bakımını yapmakta zorlanmasına ve bağımlı hale gelmesine yol açacaktır. Böylece hasta kişi işine devam işine devam edemeyecek, aile içindeki ve sosyal hayattaki görevlerini yerine getiremeyen mesleki ve ekonomik olarak engelli bir birey haline gelir(9) NHP ve HAQ gibi yaşam kalitesi değerlendirme değerleri ve depresyon düzeyleri açısından romatoid artritli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu ve romatoid artritli hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği de gözlemlenmektedir. Ayrıca çalışmamızda depresyon düzeyi ile ağrı, Lee fonksiyonel indeksi ve NHP arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Tüm bu sonuçların ışığında RA hastalarının depresyon durumu ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## Sonuç

Kan tetkikleri, sinovyal sıvı incelemeleri, görüntüleme tetkiklerinin sonucunda ortaya çıkan inflamasyon düzeyi hastalığın aynı zamanda yaşam kalitesinin üzerindeki etkinlik ve belirleyiciliği göstermektedir. Bilindiği üzere kronik hastalıklarda, mevcut hastalığın seyrinin zamanla giderek daha kötüye gitmesi, hastalarda var olan depresyon tanısı ve tedavisinde de gecikmelere yol açar(10,11). Guillemin ve ark. RA'da hastalık süresinin özellikle 5 yıl

üzerinde olan vakalarda gelişen radyolojik bulgular ve fiziksel kayıplar arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ve erken tanının önemini bildirmektedir(12) Radyolojik erozyonlar RA'nın neden olduğu hasarın bir göstergesidir. RA'da görülen proliferatif sinovitler tendonların yapısal özelliklerini bozarak yırtılmalarına yol açabilir (13). Bu nedenle hastalar radyolojik olarak da düzenli olarak takip edilmelidir (14).

RA'da hastalık aktivitesindeki artış, eklem iltihabı, şişlik,hassasiyet, deformasyonlar,düzensizlikler fiziksel sakatlığa yol açabilir.Böylece hastanın fonksiyonel durumu,duygusal durumu ve sosyal yaşamı etkilenecek bireyin yaşam kalitesi tamamen bozulabilir (15) Hastalığın tüm evrelerinde inflamasyon düzeyi ile hastanın depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi arasında belirgin bir korelasyon söz konusudur. İnflamasyon şiddetindeki artış ile hastaların tüm parametrelerinde daha kötü bir tablo oluşacağı kanaatindeyiz.

## **Not**

Bu çalışma 1987 ARA kriterlerine göre RA tanısı alan ve 2002-2003 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde tedavi alan 50 hasta ve 50 sağlıklı birey alınarak yapılan tez çalışmamıza ait olup ilgili yıllarda fiziksel tıp ve rehabilitasyon ana bilim dalında öğretim üyesi olarak bulunan Prof. Dr. Ali Gür hocamız ile birlikte yapılmış ve tamamlanmıştır.

## **Kaynaklar**

1-Mc Cart D.j. Clinical Picture of rheumatoid arthritis.İN; Mc Carty D. J.. ed. Arthritis and Allied Conditions Philedelphia: Lea – Febiger. 1993: 781-805

2-Whalley , McKenna SP, de jong Z. Von der Heijde D. Quality of life in rheumatoid arthritis. Br J Rheum 1997;36:884-888

3-Siegel M, Lee S L, Widelock D: A comparative family study of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. N Engl, J Med. 1965;273:893

4-Zvaier NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In Arthritis & Allied Conditions. McCarty DJ, Kopman WJ (eds) 12th ed. Philadelphia, Lea&Febiger, 1993; 723-36

5- Kavuncu VA . Etiology of rheumatoid arthritis.Turkey physical medicine and rehabilitation Journal special issue. 1998: 66-9

6- Koniçe MJ,Eryavuz M.Romatoid artrit.Tüzün F,Eryavuz M,Akanrmak Ü (Eds). Movement system. Tayf ofset.İstanbul,1997;92

7-Zhu Chen , Aline Bozec Andreas Ramming , Georg Schett .Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol

- 8-** Melissa Noack , Pierre Miossec. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol.2017 Jun;39(4):365-383.
- 9-** Fuhrer MJ. Subjective well-being:Implications for medical rehabilitation outcomes and models of disablement. Am J Phys Med Rehabil 1994;73:358-364
- 10-**Oğuzhanoğlu NK. Tıbbi durumlar ve depresyon. Duygudurum Dizgisi 2001; 3:116-125
- 11-**Şengül C. B. , Akkaya N. Romatolojik Hastalıklar ve Depresyon. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2014; 6(4): 363-374
- 12-** Guillemain F,Unanicon S,Pourel J et al.Junctional disability in Rheumatoid arthritis:two different models in early and established disease J Rheumatol 1992;19:366-9.
- 13-** Çalgüneri M, Ertenli İ, Kiraz SıRomatoid Artrit. Tuna N(ed): Rheumatic diseases. Feryal press.1994; 310-328
- 14-** Gülnur Taşçı B.Şendur Ö.F.Erosion severity in patients with rheumatoid arthritis may be a determinant of functional status. Namık Kemal Tıp Dergisi 2018; 6 (1): 9 – 14
- 15-** Yaşa E, Öz B, Ölmez N, Memiş A. The Relationship Between Hand Deformities and Disability in Rheumatoid Arthritis Patients J PMR Sci. 2011;14:16-22

**GEÇİCİ KAPAK**

*Kapak tasarımı  
devam ediyor.*