



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL KORD YARALANMALI VE NÖROPATİK
AĞRILI HASTALARDA HPA AKSİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine CÜCE

KAYSERİ-2017



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL KORD YARALANMALI VE NÖROPATİK
AĞRILI HASTALARDA HPA AKSİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine CÜCE

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2015-5672 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ 2017

TEŞEKKÜR

Tez süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarda yardım eden; sakin, hoşgörölü, anlayışlı ve güler yüzölü tavırları ile örnek aldığım, gösterdiği sabır, emek ve önderliği için minnettar olduğum Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Hüseyin Demir'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Kırnap'a, daima güler yüzölü ile yanımızda olan Prof. Dr. Mustafa Çalış'a,

Tezimin başlangıç aşamasından itibaren her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Fahri Bayram'a, çalışmamızda tüm endokrin testleri yapan güler yüzölü esirgemeyen Endokrin test odası sorumlusu Nilgün Yıldırına'a,

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, aynı iş ortamını paylaştığım çok sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hepsini içten sevdiğim ve güzel anılarla hatırlayacağım hemşire, sekreter, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiğim aileme; asistanlığım sırasında tanışarak evlendiğim, sıkıntılı ve stresli günlerimde bana her zaman sabırla destek olan, bu tezin yapımında da en az benim kadar emeği olan saydığım ve çok sevdiğim eşim Uzm. Dr. İsa Cüce' ye ve canım oğlum Yusuf Ushan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emine CÜCE

Şubat 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spinal Kord Yaralanması	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4 Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik.....	6
2.1.5.1. Klinik Sendromlar	7
2.1.6. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nörolojik Değerlendirme	10
2.1.6.1. ASIA bozukluk skalası (ABS).....	10
2.1.6.1.1. Sınıflama	12
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.7.1. Akut Dönem Yaklaşım	14
2.1.7.2. Akut Dönemde Görülen Komplikasyonlar	15
2.1.7.3. Kronik Dönem Yaklaşım.....	17
2.1.7.4. Kronik Dönemde Görülen Komplikasyonlar	17
2.2. Spinal Kord Yaralanmasına Bağlı Ağrı Sendromları	20
2.2.1. Nosisseptif ağrı	20
2.2.1.1. Kas-iskelet ağrısı	22

2.2.1.2. Visseral Ağrı.....	22
2.2.1.3. Diğer (nosiseptif) Ağrılar	23
2.2.2. Nöropatik Ağrı	23
2.2.2.1. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	24
2.2.2.2. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Tipleri	26
2.2.3. Diğer Ağrı Tipleri.....	27
2.2.4. Bilinmeyen Ağrı Tipleri	27
2.2.5. Tanı.....	28
2.2.6. Tedavi.....	29
2.3. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Aks	31
2.3.1. Spinal Kord Yaralanmasında Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks.....	32
2.3.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler.....	33
2.3.2.1. Bazal hormon düzeyleri	33
2.3.2.2. Dinamik Testler	34
2.3.3. Dehidroepiandrosteron ve Dehidroepiandrosteron sulfat.....	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi.....	38
3.2. Çalışma Planı	39
3.2.1. Endokrin Testlerin Uygulanışı	41
3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme	42
3.3. İstatiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	70
KAYNAKÇA.....	72
TEZ ONAY SAYFASI.....	84

KISALTMALAR

ABS	: ASIA Bozukluk Skalası
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone
ASA	: Anterior spinal Arter
ASIA	: American Spinal Injury Association
AUC	: Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
AVP	: Arjinin-vazopressin
BDE	: Beck Depresyon Envanteri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
CRP	: C-reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DKG	: Dorsal Kök Gangliyonu
DN4	: Douleur Neuropathique 4 Questions
DREZ	: Dorsal Root Entry Zone
EDS	: Epidural Stimulasyon
EHA	: Eklem Hareket Açıklığı
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FES	: Fonksiyonel Elektrik Stimulasyonu.
GABA	: Gamma aminobütirik asit
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
GHRH	: Growth Hormone-releasing Hormone
HPA	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKA	: Kısmi Korunmuş Alan
IASP	: International Association for the Study of Pain
ISCIP	: International Spinal Cord Injury Pain
ISCoS	: International Spinal Cord Society

İTT	: İnsülin Tolerans Testi (İnsülin-hipoglisemi Uyarı Testi)
KBAS	: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
KES	: Kauda Ekuina Sendromu
KMS	: Konus Medullaris Sendromu
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LD	: Low dose
LHRH	: Luteinizing Hormone–releasing Hormone
MAS	: Modifiye Ashworth Skalası
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NA	: Nöropatik Ağrı
NASCIS	: National Acute Spinal Cord Injury Studies
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NP	: Neuropathic Pain
NRS	: Numerik Rating Skala
NSCISC	: National Spinal Cord Injury Statistical Center
OD	: Otonomik Disrefleksi
PRL	: Prolaktin
PVN	: Paraventriküler Nükleus
rTMS	: Repetitive Transkranial Manyetik Stimulasyon
SCI	: Spinal Cord Injury
SCS	: Spinal kord stimulasyonu
SD	: Standart dose
SNRI	: Serotonin Nörepinefrin re-uptake İnhibitörü
TAD	: Trisiklik Antidepresan
tDCS	: Transkranial Direct Current Stimulation
TRH	: Thyrotropin-releasing hormone
TRPA1	: Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TRPV1	: Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily, Member 1

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone
TSKY : Travmatik Spinal Kord Yaralanması
WISCI : Walking Index Spinal Cord Injury

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Spinal kord yaralanmasında anatomik yapılar ve klinik bulgular	8
Tablo 2. Hafif Dokunma Duyusu için Skorlama	11
Tablo 3. İğne Duyusu İçin Skorlama	11
Tablo 4. Kas fonksiyonu Değerlendirmesi.....	12
Tablo 5. ASIA Bozukluk Skalası	13
Tablo 6. Uluslararası SKY ağrı "International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP)" sınıflaması.....	21
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	44
Tablo 8. Hastaların Klinik Özellikleri.....	45
Tablo 9. Hastaların ortalama WSCI ve BDE skorları.....	46
Tablo 10. Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastaların klinik özellikleri	47
Tablo 11. Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastaların LANSS ve BDE skorları	48
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun rutin biyokimyasal ve serolojik testlerinin düzeyleri.....	48
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun bazal ACTH, TSH, Prolaktin, kortizol ve sT4 düzeyleri.....	49
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları	49
Tablo 15. 1 µg ACTH stimülasyon testine hasta ve kontrol grubunun pik kortizol ve AUC değerleri	51
Tablo 16. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları	52
Tablo 17. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol 1 µg ACTH stimülasyon testine grubunun pik kortizol ve AUC değerleri	53
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları.....	53
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol ve AUC değerleri.....	55

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları	55
Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine pik DHEAS ve AUC değerleri.....	56
Tablo 22. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları.....	56
Tablo 23. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol ve AUC değerleri.....	58
Tablo 24. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları.....	58
Tablo 25. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine pik DHEAS ve AUC değerleri.....	59
Tablo 26. Hastaların bazal kortizol, pik kortizol, nöropatik ağrı şiddeti ve yaş ile ilişkili korelasyonlarının değerlendirilmesi.	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Etiyolojisi	25
Şekil 2.	Spinal kord yaralanmalı nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı derecelendirme sistemi.....	29
Şekil 3.	Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği.....	50
Şekil 4.	Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği.	52
Şekil 5.	Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği.	54
Şekil 6.	Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği.	57

SPİNAL KORD YARALANMALI VE NÖROPATİK AĞRILI HASTALARDA HPA AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Spinal kord yaralanmalı hastalarda Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) aks fonksiyonunu araştıran önceki çalışmalar düşük ve standart doz adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testlerine düşük kortizol cevabı olduğunu göstermiştir. Spinal kord yaralanması (SKY) somatosensoryal sistemi direkt etkiler ve bu hastalarda, akut yaralanmadan hemen sonra (> 1 ay) veya daha sonra nöropatik ağrı (NA) gelişir. Ancak daha önceki çalışmalarda SKY-ilişkili NA'nın HPA-aks fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada SKY-ilişkili NA'nın HPA-aks disfonksiyonuna yol açıp açmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, SKY-ilişkili NA ağrısı olan 15 hasta ve NA olmayan 7 hasta olmak üzere toplam 22 hasta dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 10 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Hastalarda NA, numerik rating skala (NRS) ve Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Ağrı Skoru ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan bazal hormon düzeyleri ölçüldü. Ardından düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testi sonrası başlangıç, 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol değerleri ve standart doz (250 µg) ACTH uyarı testi sonrası aynı prosedürle kortizol ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) değerleri ölçüldü.

Bulgular: Spinal kord yaralanmalı ve sağlıklı kontrol grubu arasında bazal hormon düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Spinal kord yaralanmalı hastalarda 1 µg ve 250 µg ACTH testine pik kortizol değerleri (sırasıyla 20.45 ± 3.36 µg / dl ve 26.34 ± 5.06 µg / dl), kontrol grubundan (sırasıyla 23.83 ± 2.54 µg / dl ve 32.84 ± 9.47 µg / dl) anlamlı düşüktü. 1 µg ACTH stimülasyon testinde pik kortizol cevabı 10 hastada 20 µg/dl' nin altında iken, bu hastalardan 3'ünde 250 µg ACTH stimülasyon testinde de pik kortizol cevabı 20 µg/dl'nin altında saptandı. Nöropatik ağrısı olan SKY'li hastaların 1 µg ve 250 µg ACTH testine kortizol cevapları NA'sı olmayan ve sağlıklı kontrol grubundan farklı değildi. NA'sı olan 6 hastada 1 µg ACTH'a pik kortizol cevabı 20 µg/dl'nin altında iken, bu hastalardan 3'ünde 250 µg ACTH stimülasyon testinde de pik kortizol cevabı 20 µg/dl'nin altındaydı. Ayrıca 250 µg

ACTH testine DHEAS cevapları hasta ve kontrol grubunda birbirine benzerdi. Düşük doz ve standart doz ACTH'e karşı pik kortizol yanıtları ile NRS arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r = 0.500$, $p < 0.05$ ve $r = 0.440$, $p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada kronik SKY'li hastalarda yüksek oranda adrenal rezervin bozulduğu görülmektedir. SKY'li hastalarda hafif derecede adrenal yetmezliğin tespitinde $1 \mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testinin, $250 \mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testinden daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Daha önceki yapılan çalışmaların çoğunda kronik ağrılı durumlarda azalmış HPA-aks fonksiyonları saptanmasına karşın, SKY-ilişkili NA'da bazal ve ACTH stimülasyon testlerine normal HPA-aks yanıtları elde edilmiştir. Bu bulgular bize endojen glukokortikoid sisteminin SKY-ilişkili NA mekanizmalarında potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Spinal kord yaralanması, Nöropatik ağrı, HPA-aksı, ACTH uyarı testi, kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)

ASSESSMENT OF HPA AXIS IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY-RELATED NEUROPATHIC PAIN

ABSTRACT

Aim: Studies on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function amongst patients with spinal cord injury (SCI) show to lowered cortisol response to low dose versus standard dose adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation tests. SCI directly affects the somatosensory system and SCI patients experience neuropathic pain (NP), immediately (> 1 month) after the acute injury or developing later. However, none of the studies reported the effects of NP on HPA-axis function in patients with SCI. The goal of our study was to examine whether HPA-axis dysfunction is associated with the presence of SCI-related NP.

Materials and Methods: Here, a total of 22 participants were recruited, 15 of them were traumatic chronic SCI-NP subject and the rest 7 controls did not show neuropathic symptoms. Ten age-matched healthy volunteers served as controls. Neuropathic pain was assessed by the numeric rating scale (NRS) and The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) Pain Scale. A single blood sample was obtained for baseline hormone concentrations in all subjects. We measured cortisol at baseline and 30, 60, 90 and 120 min after stimulation with low dose (LD) (1 µg) and standard dose (SD) (250 µg) with synthetic ACTH (Synacthen, Novartis). Additionally, same blood samples were drawn for determination of serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) after SD ACTH test.

Results: We found no significant elevations in both basal ACTH, cortisol and DHEAS in chronic spinal cord-injured subjects compared with their able-bodied age- and gender-matched controls. The peak cortisol concentrations in spinal cord injured patients after 1 µg and 250 µg ACTH (20.45 ± 3.36 µg/dl and 26.34 ± 5.06 µg/dl) were significantly lower than those with controls (23.83 ± 2.54 µg/dl and 32.84 ± 9.47 µg/dl, respectively). Ten subjects with SCI had a serum cortisol response of <20 µg/dl 120 minutes after 1-µg ACTH injection; 3 of these remained at this level at 120 minutes a 250 µg ACTH injection. However, there was no significant difference found in cortisol response to 1 µg and 250 µg ACTH between subjects with SCI-related NP and SCI

without pain or healthy control. Six subjects with SCI-related NP had a serum cortisol response of $<20 \mu\text{g/dl}$ 120 minutes after $1\text{-}\mu\text{g}$ ACTH injection; 3 of these remained at this level at 120 minutes after $250 \mu\text{g}$ ACTH injection. DHEAS responses after the $250 \mu\text{g}$ ACTH were not significantly different between the patient and control groups. Peak cortisol response to LD and SD ACTH was correlated significantly with NRS ($r=0.500$, $p<0.05$ and $r=0.44$, $p<0.05$, respectively).

Conclusions: There is a high prevalence of impaired adrenal reserve in subjects with chronic SCI. The $1 \mu\text{g}$ (LD) ACTH test is more sensitive for detecting mild adrenal insufficiency than $250 \mu\text{g}$ (SD) ACTH test. In contrast to previous studies found reduced activity in chronic pain conditions, in the SCI-related neuropathic pain, the HPA-axis responds normally to basal and ACTH stimulation tests. These findings indicate that a potential role of endogenous glucocorticosteroid system in the mechanisms of neuropathic pain in spinal cord injured patients.

Key words: Spinal cord injury, Neuropathic pain, HPA-axis, ACTH stimulation test, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal kord yaralanması (SKY) normal duyuşal, motor ve otonomik fonksiyonlarda bozukluklara yol aarak hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal iyiliğini etkileyen ve kişinin yaşamını tamamen değiştiren bir klinik tablodur (1).

Ağrı travmatik SKY sonrası gelişen en sık komplikasyondur ve hastaların yaklaşık %60 ila %70’inde görülür. İnatçı ağrı hastalarda kognitif ve emosyonel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini önemli derecede etkiler (2, 3). Günümüzde hem rehabilitasyon alanındaki ilerlemeler hem de yeni farmakolojik stratejilere rağmen SKY-ilişkili kronik ağrının tedavisinde her zaman istenen sonuçlar alınamayabilir. Bunun başlıca nedenlerinden biri SKY’de ağrının iletimini ve işlenmesini sağlayan sinir yollarının hasarlanmasıdır (4).

Spinal kord yaralanması sonrası hastalarda muhtemelen farklı temel fizyolojik mekanizmalara bağlı olarak çeşitli ağrı tipleri oluşur. Hem akut hem de kronik dönemde en sık gelişen ağrı nosiseptif ağrıdır. Nöropatik ağrı (NA) hastalarda gözlemlenen diğer bir ağrı tipidir ve hastaların yaklaşık yarısında genellikle ilk bir yıl içinde gelişir ve kronikleşme eğilimindedir (5).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda NA’ya neden olan çok sayıda mekanizma vardır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde hem nöron hem de glial hücrelerdeki değişiklikler ve primer afferent aksonların kortikal bölgelere uzanan periferik terminallerinden NA’yı destekleyen hücreşel ve moleküler mekanizmalar hakkında önemli gelişmeler olmuştur. Mekanizmalar hastalar arasında değişebilir (6). Örneğin

spinotalamik sistem hasarı olan hastaların neden hepsinde ağrı ortaya çıkmadığı hala açıklanamamış bir sorudur.

Kronik SKY'li hastaların büyük bir kısmında luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) ve tiotropin-releasing hormon (TRH) stimülasyonuna artmış yanıt saptanması SSS'de dopaminerjik tonusta azalma ile ilişkili olabilir (7). Diğer taraftan hastaların yarısından fazlasında growth-hormone releasing hormone (GHRH) stimülasyonuna azalmış ve/veya gecikmiş growth hormon (GH) cevabı saptanmıştır (8). Tüm bu bulgular kronik SKY'li hastalarda santral nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir.

Servikal SKY'li hastalarda hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aksının sirkadyen ritmi bozulmuştur (9). Kronik SKY'li hastaların büyük bir kısmında düşük doz Adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testine baskılanmış kortizol cevabı saptanmıştır (10). Diğer bir çalışmada da kortikotropin-releasing hormon (CRH) stimülasyon testi ve insülin-hipoglisemi testine bozulmuş ACTH cevabı ve kortizol cevabında anlamlı azalma bulunmuştur (11). Bu sonuçlar SKY'li hastalarda adrenal fonksiyonların bozulmuş olduğunu gösterse de, hastalarda adrenal yetmezlik bulguları gözükmez. Ayrıca bir çalışmada adrenal bez boyutlarında azalmanın aksine sağlıklı kontrol grubuna göre relatif artış saptanmıştır (12).

Spinal kord yaralanmasına bağlı gelişen NA da kronik bir stres olarak düşünülebilir. Nöropatik ağrılı kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) olan hastalarda yapılan bir çalışmada spontan ağrı ataklarının sıklığının; azalmış sabah kortizolü ve baskılanmış diurnal kortizol ritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Diğer bir çalışmada ise siyatik sinir hasarı oluşturularak mekanik allodini ve hiperaljezi gelişen ratlarda nosiseptif stres sonrası plazma ACTH ve kortikosteron düzeyleri başlangıca göre anlamlı artarken, bu artış kontrol grubu ratlardan farklı değildi (14). Ancak literatürde NA'sı olan SKY'li hastalarda HPA aksının fonksiyonları ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Bu çalışmada SKY'ye bağlı NA'sı olan ve olmayan hastalarda HPA aks fonksiyonlarını düşük doz (1 µg) ve standart (250 µg) ACTH uyarı testleri ile araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Kord Yaralanması

Spinal kord yaralanması (SKY) normal duysal, motor ve otonomik fonksiyonlarda bozukluklara yol açarak hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal iyiliğini etkileyen, kişinin yaşamını tamamen değiştiren klinik bir durumdur. SKY, travma ya da travma dışı pek çok nedene bağlı olarak gelişen spinal kordun veya spinal korddan çıkan sinir köklerinin spinal kanal içinde hasarlanmasıdır (1).

Spinal kord yaralanması bundan 20-30 yıl önce, ömür boyu bir tane tekerlekli iskemle (Tİ) ve tıbbi komorbitedelere hapsolmak anlamına gelirken, son yıllarda sinir-bilim alanındaki gelişmelere paralel olarak bu alandaki araştırmalar giderek artmıştır. Günümüzde hem rehabilitasyon alanındaki ilerlemeler hemde yeni farmakolojik stratejiler ve kök hücre araştırmaları rejenerasyon ve fonksiyonel restorasyon için büyük umutlar sağlamaktadır. Bu gelişmeler sonucu SKY'li hastaların hayatta kalma oranları ve yaşam süreleri giderek artmış ve normal yaşam süresine yaklaşmıştır (15, 16).

2.1.1. Tarihçe

Spinal kord yaralanması ile ilgili ilk kayıtlar 5000 yıl önce yazıldığı tahmin edilen 'Edwin Smith Cerrahi Papirüs' antik belgesidir ve burada tetraplejik hastalar için 'tedavi edilemeyen bir hastalık' terimi kullanılmıştır. Hipokrat SKY'li kişiyi ekstansiyon pozisyonunda yerleştirmek için traksiyon masası ve omurgadaki kırıkları azaltmak için ahşap destekler geliştirmiştir (17). SKY sonrası erken dönemde ölümle

sonuçlanan çaresizlik, I. Dünya Savaşı sonrası döneme kadar devam etmiştir. II. Dünya Savaşı'ndan sonra askeri personel ve sivil halkta çok sayıda mevcut SKY'li hastalara yönelik Almanya ve Amerika' da belli başlı hastanelerde özel üniteler oluşturulmasına neden olmuştur. Özellikle Dr. Ludwig Guttmann ve ark., SKY hastalarında baskı yaralarına yönelik pozisyon değişikliği, intermitant üriner kateter uygulama gibi stratejileri tanımlayarak rehabilitasyon modeli oluşturmuştur. Bu gelişmeler sonucu SKY'li hastaların yaşam süreleri ve kalitesi dramatik olarak artmıştır. Tıp ve teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak hasta bakım hizmetleri ve paralitık hastalara yönelik eşya ve yardımcı cihaz geliştirilmesindeki olağanüstü ilerlemeler sonucu, hastaların sosyal yaşama yeniden katılımları büyük ölçüde sağlanmıştır (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde travmatik omurilik yaralanması (TSKY) ile ilgili demografik ve epidemiyolojik veriler "Model Spinal Cord Care Systems" tarafından derlenmiştir ve Ulusal Spinal Kord Yaralanmaları İstatistik Merkezi (NSCISC) tarafından yayınlanmıştır. Buna göre Amerika' da TSKY insidansı kaza sırasında ölen vakalar dahil edilmeden yaklaşık yılda 40/milyon kişi veya yılda yaklaşık 12.400 yeni vaka olduğu bildirilmiştir. 2013 yılındaki prevalans tahmini ise yaklaşık 273 000 vakadır (19, 20).

Ülkemizde TSKY insidansı ile ilgili yapılmış ulusal toplum bazlı bir çalışma vardır Bu çalışmada TSKY'nin yıllık insidans 12,7/milyon kişi bulunmuştur (21). Türkiye'nin güneydoğu bölgesinde yapılan bir çalışmada ise yıllık insidans 16,9/milyondur (22).

Travmatik SKY daha çok genç erişkinleri etkiler. Tüm yaralanmaların neredeyse yarısı 16-30 yaş arası meydana gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaralanma sırasında ortalama yaş yıllar içinde giderek artarak 2010 yılında 36,9 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de ise 2000 yılında yapılan çalışmada yaralanma sırasında ortalama yaş 35,5 olarak bulunmuştur.

Travmatik SKY yetişkin erkeklerde daha sık görülür. Amerika' da yıllık insidans oranları kadınlara göre erkeklerde tipik olarak 3 ila 4 kat daha fazladır. Türkiye'de ise bu oran 2,5:1 olarak saptanmıştır (19-21).

2.1.3. Etyoloji

Amerika Birleşik Devletlerinde TSKY'nin en sık nedeni motorlu taşıt kazalarıdır (48%). Diğer sık nedenler ise; düşmeler (16%), özellikle ateşli silah yaralanmaları olmak üzere şiddet (12%) ve spor kazalarıdır (10%) (20).

Türkiye'de yapılan çalışmada da motorlu taşıtlar kazaları (%48,8) en sık neden iken düşmeler (%36) Amerika'ya göre çok daha siktir. 1, 2 ve 7. dekatta düşmeler en sık neden iken orta yaşlı grupta en sık neden motorlu taşıt kazalarıdır (21).

Non-travmatik SKY'de etiyoloji veya epidemiyoloji gibi araştırmalar TSKY'e göre nispeten daha azdır. Non-travmatik yaralanmada risk faktörleri; vertebral spondiloz, tümör kompresyonu, vasküler iskemi, konjenital nedenler (tethered kord gibi), osteoporoz ve ankilozan spondilit gibi omurga tutulumu yapan romatolojik hastalıklar sayılabilir (23).

2.1.4 Patofizyoloji

Travmatik SKY'nin çoğunun nedeni vertabral kolonun hasarı ile ilişkilidir. Mekanik travma ile başlayan SKY patofizyolojisi yaralanmanın primer, sekonder mekanizmaları ve kronik fazı içerir. TSKY'li hastaların büyük bir çoğunluğunda uzun vadeli iyileşmeyi sınırlandıran ve uzun vadeli morbiditeyi belirleyen en önemli patofizyolojik süreçten sekonder yaralanma sorumlu tutulmuştur (24).

- *Primer Yaralanma:* Primer yaralanma travma sonrası oluşan kırık ve deplase kemik fragmanları, intervertebral disk hernileri ve ligament yırtıkları sonucu ortaya çıkan kompresyon-kontüzyon ve traksiyon kuvvetlerinin santral ve periferik sinir sistemi elemanlarında direk meydana getirdiği hasardır. Kan damarları zarar görür, aksonlar kesintiye uğrar ve nöronal hücre zarları parçalanır. Mikrohemorajiler spinal kord merkezi gri cevherinde dakikalar içinde ortaya çıkar ve sonraki birkaç saat içinde radyal ve aksiyel olarak yayılır. Yaralanma seviyesinde intrinsik damarlardan proteinöz sıvı kaçağı spinal kord ve çevre dokularda ödeme yol açar. Spinal korddaki şişme venöz kan akımını durdurur ve bu sekonder iskemi ile sonuçlanır (16, 25).

- *Sekonder Yaralanma:* İskemi, endojen eksituar aminoasit nörotransmitterlerin (glutamat ve aspartat gibi) aşırı salınımı sekonder yaralanma mekanizmalarını başlatır

(eksitoksisite). Özellikle glutamat hücre içi kalsiyum birikimini tetikler ve serbest radikal üretimi artar. Bu reaktif moleküller hücre membranlarına zarar vererek komşu sağlıklı nöronların ölümüne yol açar (26). Sonuç olarak sekonder yaralanma akut travma sırasında oluşan lezyon boyutunu artırır.

- *Kronik faz:* Son olarak yaralanmadan günler-yıllar sonra başlayan, beyin bölgelerini de içeren, ortograd ve retrograd yönlerde nörolojik bozukluklara yol açan fazdır. Kronik faz beyaz madde demiyelinizasyonu, gri maddede bozulma ve glial skar formasyonuna yol açan bağ dokusu depolanması ve reaktif gliosis gibi olayları kapsar. Kronik dönemde meydana gelen değişiklikler sonucu siringomyeli, kronik ağrı sendromları ve depresyon gibi duygu-durum bozuklukları hastalarda ortaya çıkan bozukluklara örnek verilebilir (27).

2.1.5. Klinik

Akut travmatik kord yaralanmalı hastalarda;

- Spinal kırık/yaralanma bölgesinde ağrı
- Ellerde ve ayaklarda duyu bozukluğu
- Üst veya alt ekstremité ya da her ikisinde de güçsüzlük ya da felç

karşılaşılan en sık semptomlardır. Paradoksal göğüs duvarı hareketi, spinal şok ve erkeklerde priapizm görülebilen diğer semptomlardır (28).

Travmatik SKY'li hastalarda görülen motor veya duyu bozukluklarına fasial veya kranial sinir belirtilerinin eşlik etmemesi SKY'yi düşündürür (Servikal spinal kordda inen sempatik liflerin herhangi bir lokalizasyonda hasarlanmasına bağlı oluşabilen Horner Sendromu hariç). Bu hastalarda görülen motor defisitinin özelliği hemisferik (disfoniler ve agnozi) veya beyin sapı (disartri, disfaji ve serabellar semptomlar) yaralanmasının işaretlerinin olmamasıdır (29). Spinal kord yaralanmalı hastalarda görülebilecek bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

2.1.5.1. Klinik Sendromlar

Spinal kord yaralanmalı hastaların nörolojik durumunu değerlendirmek ve doğru bir şekilde sınıflandırmak hem fonksiyonel kapasiteyi belirlemek, hem de uygulanacak tedavi yöntemlerini belirlemek açısından oldukça önemlidir. Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan uluslararası standartlar (International Standarts for Neurological Classification of Spinal Cord Injury-ISNCSCI) Amerikan Spinal Kord Yaralanması Derneği "American Spinal Injury Association (ASIA)" tarafından oluşturulmuştur (asia-spinalinjury.org/) (30, 31). Bu standartlara göre hastalar öncelikle yaralanan segmente göre tetrapleji veya parapleji olarak sınıflandırılır.

- *Tetrapleji (kuadriplejiye tercih edilir):* Servikal spinal segment tutulumuna bağlı motor ve/veya duysal fonksiyonlarda kayıp veya bozukluk sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Yaralanmanın şiddetine göre üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler ve pelvik organlar etkilenir.

- *Parapleji:* Torakal, lomber veya sakral spinal segmentlerin tutulmasına bağlı gelişen motor ve/veya duysal kayıp veya bozukluğu ifade eder. Üst ekstremiteler korunur ancak gövde, alt ekstremiteler ve pelvik organlar etkilenebilir. Kauda ekina ve konus medullaris lezyonları da bu terim içine girer (32).

Uluslararası standartlarda (ISNCSCI) kullanılan diğer bir klinik tanımlamada yaralanmanın şiddetine göre komplet veya inkomplet yaralanma modelidir.

- *Komplet yaralanma:* Bu tanım en alt sakral segmentlerde (S4-S5) korunmuş duysal ve motor fonksiyon olmadığında kullanılır.

- *İnkomplet yaralanma:* Bu tanım nörolojik yaralanma seviyesinin altında en alt sakral segmentleri (S4-S5) de içeren korunmuş duysal ve/veya motor fonksiyon varlığında kullanılır. Duyusal sakral korunma demek anal muskulokutanöz bileşkenin bir ya da iki tarafında hafif dokunma veya iğne batırma ile duysal korunmanın olması veya derin anal basıncın olmasıdır. İstemli anal kontraksiyon sakral bölgenin motor fonksiyonunun sağlam olduğunu gösterir (32).

Tablo 1. Spinal kord yaralanmasında anatomik yapılar ve klinik bulgular

Anatomik Yapı	Bulgular
Beyaz madde yolları	
<i>İnen yollar</i>	
• Lateral kortikospinal yol	İpsilateral spastik paralizi Kordun lateral tarafı-ancak iyi tanımlanmamış yollar
• Otonomik lifler	Kordun bilateral yaralanması ile ilişkili otonomik disfonksiyon
<i>Çıkan yollar</i>	
• Fasikulus grasilis / kuneatus	İpsilateral dokunma, vibrasyon ve propriosepsiyon kaybı
• Spinotalamik yol (anterolateral yol)	Kontralateral ağrı ve sıcaklık duyu kaybı
• Spinoserebellar yol	Şuursuz propriosepsiyon
Gri madde	
Ön Boynuz	İpsilateral flask paralizi (lamina 9)
Arka Boynuz	İpsilateral nosiseption (ağrı-sıcaklık) ve dokunma-vibrasyon kaybı Etkilenen kord segmentine göre refleks ve otonomik disfonksiyon
Lateral boynuz/intermediate gri zon	Klarke nukleus (C8-L3): propriosepsiyon İntermediolateral nukleus/bölge: T1-L2: sempatik disfonksiyon, S2-S4: parasempatik disfonksiyon

İnkomplet yaralanmalar kordun bir bölümünün selektif tutulumunu gösterebilir ve iyi tanımlanmış sendromlara neden olabilir. Ancak bu sendromlar ASIA tarafından oluşturulan uluslararası standartlarda sınıflandırma için kullanılması tavsiye edilmez çünkü tüm vakalar bu sendromlara uymaz (31).

• *Santral Kord Sendromu:* İnkomplet SKY sendromlarının en sık görülenidir. Genellikle yaşlı hastalarda travmatik servikal hiperekstansiyon yaralanmasını takiben ortaya çıkar. Spinal kordun santralinin hasarlanması sonucu üst ekstremitelerde defisit daha fazladır. Ayrıca alt ekstremitelerde duyu bozukluğu ve mesane disfonksiyonu sendromun diğer özellikleridir. Santral kord sendromunda erken cerrahi girişim; mevcut

defisit daha da kötüleşeceği için kontrendikedir. Spinal instabilite yoksa 3-4 hafta süreyle boyunluk kullanılması ve yatak istirahati önerilir (33).

- *Anterior Kord Sendromu:* Anterior spinal arter (ASA) veya Adamkiewicz arterinin oklüzyonu ile ilişkilidir. En sık nedenleri yeni geçirilmiş aortik cerrahi zemininde oluşan emboli, travma veya hipotansiyondur. Klasik sendromda ASA tarafından beslenen spinal kordun ön 2/3'ü etkilenir. Klinikte lezyon seviyesinde motor fonksiyon (komplet paralizi), ağrı ve sıcaklık duyusu kaybı; lezyon seviyesinin altında ise seksüel disfonksiyon, mesane ve bağırsak inkontinansı görülür. Dokunma, vibrasyon ve propriosepsiyon duyusu korunur. Anterior kord sendromu inkomplet SKY içinde prognozu en kötü olandır (34).

- *Brown-Sequard Sendromu:* Klasik tanımda spinal kordun tam yarı kesisine (lateral hemiseksiyon) bağlı gelişen sendromdur. Travmatik ve non-travmatik nedenlere bağlı oluşabilir. Klinik tabloda; lezyon seviyesinde ipsilateral flask paralizi ve total duyu kaybı, lezyon seviyesinin altında ipsilateral spastik paraparezi, propriosepsiyon ve vibrasyon duyu kaybı, kontralateral ağrı ve sıcaklık duyusu kaybı görülür. Hafif dokunma duyusu korunur. BSS inkomplet SKY içinde ambulasyon potansiyeli en yüksek olan klinik tablodur (35).

- *Konus Medullaris Sendromu (KMS):* Spinal kordun kaudaldeki terminal ucunu oluşturan konus medullarisin ayrıntılı anatomik değerlendirmesinde T12-L2 arasında değişken konumda olduğu gösterilmiştir. KMS' nin en sık nedeni torakolomber bileşkeye direk spinal travmadır. Klinikte genellikle erken dönemde eyer tarzı duyu defisiti ile mesane ve bağırsak disfonksiyonu görülür. Bilateral, simetrik üst (spastisite, hiperrefleksi) ve alt (parezi veya paralizi ve hiporefleksi) motor nöron bulguları birlikte görülür ve genellikle hafiftir. Perianal bölgede duyu kaybı vardır (36).

- *Kauda Ekuina Sendromu:* Kauda ekuina sendromu (KES) sadece nöral kanal içerisindeki spinal sinir köklerinin tutulumuna bağlı gelişen tablodur. En sık nedenleri disk herniasyonu ve burst fraktürleridir. KMS'nin aksine KES'de erken dönemde ve daha belirgin motor belirtilerin (asimetrik alt motor nöron sendromu; flask parezi veya paralizi ve arefleksi) yanı sıra asimetrik radiküler ağrı görülür (37).

2.1.6. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nörolojik Değerlendirme

Spinal kord yaralanmalı hastaların değerlendirilmesinde tüm dünyada en yaygın kabul edilen ve kullanılan yöntem ASIA tarafından oluşturulan ISNCSCI'dir. ISNCSCI ilk olarak 1982 yılında yayınlanmış ve zaman içerisinde birçok kez güncellenmiştir. En son 2011 yılında ASIA tarafından revize edilen ve International Spinal Cord Society (ISCoS) tarafından da kabul edilmiş olan ASIA Bozukluk Skalası (ABS) değerlendirme formu Türkçe'ye tercüme edilmiş ve yayınlanmıştır (30, 38). Daha sonra 2013 yılında değerlendirme formu tekrar güncellenerek bazı eklemeler ve değişiklikler yapılmıştır (31).

2.1.6.1. ASIA bozukluk skalası (ABS)

2011 yılında yayınlanan ABS kitapçığı ortak terimlerin temel tanımları ile başlar. ABS skalasında SKY'li hastaları değerlendirmek için kullanılan tetrapleji, parapleji, terimleri yukarıdaki bölümde (bkz: Klinik Sendromlar) tanımlanmıştır. Tetraparezi ve paraparezi terimleri ise inkomplet yaralanmaları belirsiz bir şekilde tarif ettiğinden ve hatalı olarak tetrapleji ve parapleji terimlerinin sadece nörolojik olarak komplet yaralanmalar için kullanılabildiğini düşündüğünden önerilmemektedir.

Nörolojik muayene, duyu ve motor olmak üzere iki ana muayeneden oluşur. Bu değerlendirme sonucu duysal/motor/nörolojik seviyeler ve yaralanmanın komplet mi inkomplet mi olduğu belirlenir, motor ve duysal skorlar belirlenir.

- *Dermatom:* Bu terim her bir segmental sinirin (kök) duysal aksonları tarafından innerve edilen cilt alanını tanımlar. Duyu muayenesinin gerekli testler bölümünde iğne duysusu (keskin/künt ayırımı) ve hafif dokunma duysusu, komite tarafından belirlenen anahtar duyu noktalarının (C₂-S₄₋₅) değerlendirilmesi ile tamamlanır. Duyu muayenesi 28 dermatom ve 56 anahtar noktadan bakılır. Tablo 2 ve 3, hafif dokunma ve iğne duysusu için skorlama sistemini göstermektedir (39).

Tablo 2. Hafif Dokunma Duyusu için Skorlama

0	Hasta doğru ve güvenilir bir şekilde dokunmayı tarif edemiyor.
1	Hasta doğru bir şekilde dokunulduğunu ifade ediyor, fakat yanağa dokunulduğundan farklı olduğunu vurguluyor.
2	Normal hasta, doğru bir şekilde dokunmayı ifade eder
TE	Test edilemeyen: Herhangi bir nedene bağlı tam olarak değerlendirilemiyor

Tablo 3. İğne Duyusu İçin Skorlama

0	Hasta keskin ve künt dokunma duyularını ayırt edememiştir.
1	Bozulmuş: Hasta çengelli iğnenin farklı uçlarını ayırt etmiştir fakat yüz ile test edilen nokta arasındaki duyularda fark olduğunu belirtmiştir.
2	Normal: Hasta çengelli iğnenin sivri ve künt uçlarını tam olarak ayırt etmiştir.
TE	Test edilemeyen: Herhangi bir nedene bağlı tam olarak değerlendirilemiyor

- *Myotom:* Bu terim her bir segmental sinirin (kök) motor aksonları tarafından innerve edilen kas lifleri topluluğunu tanımlar. Motor muayenede 5'i üst ekstremitede (C5-T1), 5'i ise alt ekstremitede (L2-S1) olmak üzere 10 çift myotom ve karşılık gelen anahtar kas fonksiyonu değerlendirilir. Kas gücü değerlendirmesinde 6 dereceli ölçek kullanılır (Tablo 4) (40, 41).

2013 yılında ABS Değerlendirme Formuna daha önce olmayan anahtar kas dışı kas fonksiyonları eklenmiş ve seviyeleri belirtilmiştir. Her hastada anahtar kas dışı kas fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmez; sadece ABS B ve C ayırımında kullanılabilir.

- *Duyusal Seviye:* Her bir vücut yarısında (sağ ve sol) bulunan 28 anahtar duyu noktasının değerlendirilmesi sonucu belirlenir. İğne batırma (künt/sivri ayırımı) ve hafif dokunma duyusunun normal olduğu en kaudal seviyedir (31).

- *Motor Seviye:* Her bir vücut yarısında bulunan 10 myotomun içinde yer alan anahtar kas fonksiyonunun değerlendirilmesi sonucu belirlenir. Seviye üzerindeki kaslar sağlam olmak koşuluyla, kas gücü en az 3 değerinde olan en alt myotom olarak tanımlanır.

Tablo 4. Kas fonksiyonu Değerlendirmesi

0	Tam felç
1	Palpe edilebilen veya görülebilen kasılma
2	Aktif hareket, yer çekimi elimine edildiğinde tam eklem hareket açıklığı (EHA)
3	Aktif hareket, yer çekimine karşı tam EHA
4	Aktif hareket, yer çekimine karşı tam EHA ve kasa özel bir pozisyonunda orta derecede dirence karşı koyar
5	(Normal) Aktif hareket, yer çekimine karşı tam EHA ve kasa özel bir pozisyonunda sağlıklı bir insandan beklenenecek tam dirence karşı koyar.
5*	(Normal) Aktif hareket, yer çekimine karşı tam EHA ve belirlenen inhibe edici faktörler (ağrı, kullanmama) olmazsa normal
TE	Test edilemeyen (Örn; immobilizasyon, amputasyon veya EHA'nın > %50 kontraktür nedeniyle)

• *Nörolojik Yaralanma Seviyesi:* Üzerindeki motor ve duysal fonksiyon normal (intakt) olmak şartıyla, vücudun her iki tarafındaki duyu ve yer çekimine karşı kas gücünün normal olduğu en kaudal seviyeyi tanımlar.

• *Duyusal Skor:* Bu terim duysal fonksiyonun sayısal puanlaması sonucu elde edilen toplam skoru tanımlar. Yüzeysel duyu ve iğne batırma duyusunun her biri için maksimum total skor 56'dır. Nörolojik hasarın derecesini yansıtır.

• *Motor Skor:* Bu terim motor fonksiyonun sayısal puanlaması sonucu elde edilen toplam skoru yansıtır. Her ekstremité için maksimum skor 25'tir.

• *Kısmi Korunmuş Alan (KKA):* Kısmi korunmuş alan terimi sadece komplet yaralanmalar için kullanılır, duysal ve motor seviyelerin altında kısmen innerve dermatom ve myotomları tanımlar.

2.1.6.1.1. Sınıflama

Spinal kord yaralanmalı bir hastanın muayenesinden sonra sınıflamasını belirlemede aşağıdaki sıra önerilmektedir.

1. Sağ ve sol taraf için duyu seviyelerini belirle
2. Sağ ve sol taraf için motor seviyelerini belirle. Değerlendirilicek myotom olmayan bölgelerde eğer bu seviye üzerinde değerlendirilebilen motor fonksiyonda normal ise, motor seviye duysal seviye ile aynı kabul edilir.
3. Tek nörolojik yaralanma seviyesini belirle.
4. Yaralanmanın komplet veya inkomplet olduğunu belirle (sakral korunmanın olup olmaması).
5. ASIA bozukluk skalası derecesini (Tablo 5) belirle:

Tablo 5. ASIA Bozukluk Skalası

A=Komplet	S4-S5 sakral segmentlerde korunmuş duysal veya motor fonksiyon yoktur. Nörolojik seviye altında motor değil, duysal fonksiyon korunmuştur ve S4-S5
B=Duyusal İnkomplet	sakral segmentleri de içerir (S4-S5'te hafif dokunma, iğne duyusu ve derin anal basınç) ve vücut her iki yarısında motor seviyenin üç seviye altında motor fonksiyon korunmamıştır.
C=Motor İnkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur ve tek nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahtar kasların yarısından fazlası 3'ten az (Derece 0-2) kas derecesine sahiptir.
D=Motor İnkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur ve tek nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahtar kasların en az yarısı (yarısı veya fazlası) >3 kas derecesine sahiptir.
E=Normal	ISNCSCI ile değerlendirilen duyu ve motor fonksiyon tüm segmentlerde normal ve hastada önceden defisit mevcut ise ABS derecesi E'dir.

2.1.7. Tedavi

Spinal kord yaralanmalı hastanın tedavisinde geleneksel yaklaşım, başlangıç akut olay sonrası medikal ve cerrahi stabilizasyon ve akut olay sonrası hemen hemen aynı dönemde başlayan ve uzun yılları kapsayan rehabilitasyon dönemini içerir. Tedavisi oldukça zor, multidisipliner yaklaşım ve özelleşmiş teknoloji gerektirir. Bu uzun ve

kompleks tedavi yaklaşımı, SKY uzmanlarının ve kaynaklarının hazır ve ulaşılabilir olduğu üçüncü basamak veya özelleşmiş merkezlerde mümkündür (42).

2.1.7.1. Akut Dönem Yaklaşım

Travmalı bir hastanın tedavisi kişi hastaneye ulaşmadan önce başlar. Omurilik yaralanmalarının %3 ila %25'i ilk travmadan sonra ya taşıma esnasında yada tedavinin erken aşamasında meydana gelir. Ayrıca bilinen SKY olan bir hastada omurganın farklı bir bölgesinde başka bir kord yaralanma olasılığı yaklaşık %20'dir (43). Bu nedenle travmalı hastada SKY'den şüphelenildiğinde omurganın tamamının immobilizasyonu ilk yardımın en önemli basamağıdır.

Acil serviste hastanın öncelikle ABCD şemasına göre değerlendirmesi devam etmeli ve ardından stabilize edilmelidir; **A**irway (havayolu), **B**reathing (solunum), **C**irculation (dolaşım) ve **D**isabilite (nörolojik durumu). Hayatı tehdit edici diğer yaralanmalara (örneğin sistemik kanama, pnömotoraks gibi) müdahale etmeye yönelik girişimlere öncelik verilmelidir. Acil serviste yapılan girişimler sonrası SKY olan hastaların tedavisine vital bulgular, kardiak ritm, arteriyel oksijenizasyon, ve nörolojik belirtilerin sürekli izlendiği yoğun bakım ünitesinde devam edilir (44). Bu hastalarda;

- Üst servikal kord yaralanması olan hastalarda solunum zayıf olabilir (C5 üstü nörolojik yaralanmalarda) ve havayolu aspirasyonu veya entübasyon gerekebilir. Ayrıca respiratuar mekanik destek gerekli olabilir; servikal travmalı hastaların yaklaşık üçte birinde ilk 24 saat içinde entübasyon gerekir (45).
- Hipoksi kord yaralanmasının nörolojik sonuçlarını olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle arteriyel oksijenlenme takip edilmeli ve gerektiğinde desteklenmelidir.
- Hipotansiyon diğer yaralanmalara bağlı kan kaybına bağlı olabilir veya sempatik tonus kaybına bağlı ekstremitelerde kan göllenmesi sonucu oluşabilir (nörojenik şok). Uzun hipoperfüzyon prognozu olumsuz etkiler. Bacakların yükseltilmesi, baş-aşağı pozisyon kan replasmanı ve/veya vazoaaktif ajan kullanımı gerekebilir.
- Nörolojik muayene, yaralanmanın seviyesi ve şiddetini belirlemek için en kısa sürede tamamlanmalıdır çünkü her ikiside prognozu ve tedaviyi etkiler (46).

- Hasta mesane distansiyonu açısından palpasyonla veya ultrasonla kontrol edilmelidir. Gerekğinde hızlı bir şekilde hastaya üriner kateter takılmalıdır (47).
- Günümüzde akut SKY'nin en ideal yönetimi için önerilen farmakolojik tedavi, erken cerrahi, erken rehabilitasyon ve hücresel tedavilerin kombinasyonu şeklindedir (48).
- Erken cerrahi dekompresyon travma sonrası omurilik basısına neden olan sekonder iskemik-hipoksik hasarı en aza indirmekte yardımcı olur. Amerika Beyin Cerrahları Birliği (American Association of Neurological Surgeons; AANS) ve Nörolojik Cerrahlar Kongresinin (Congress of Neurological Surgeons; CNS) kılavuzunda erken cerrahi yaklaşım (< 24 saat) önerilmektedir (49).
- Günümüzde akut dönemde kabul edilmiş farmakolojik tedavi protokolü yoktur. Metilprednizolon SKY'de kullanımı bazı yazarlar tarafından kabul edilmiş bir ajandır. National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS) II çalışmasında ilk 8 saatte metilprednizolon verilen SKY'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı motor ve duyuusal iyileşme olduğu gösterilmiştir (50).
- SKY için her türlü tedavinin en önemli parçası etkili bir rehabilitasyon stratejisidir. Akut dönemde rehabilitasyon yaklaşımında amaç fiziksel bağımsızlığı en üst düzeye çıkarmak ve olası komplikasyonları önlemektir. Bası yaralarının önlenmesi, eklem hareket açıklığının korunması ve kontraktürlerin önlenmesi, mesane ve bağırsak bakımı, uzun vadede hastanın durumuna göre oturma eğitimine ve günlük yaşam aktivitelerine uyumun sağlanması ana hedefler olmalıdır (51).

2.1.7.2. Akut Dönemde Görülen Komplikasyonlar

- *Spinal şok*; yaralanmadan hemen sonra spinal kordun tüm fonksiyonlarının geçici fizyolojik kaybı ile karakterize dönemdir. Bu dönemde yaralanma seviyesinin kaudalinde flask paralizi, anestezi, mesane ve bağırsak kontrolünün kaybı ve refleks aktivenin kaybı görülür. Ayrıca sadece spinal şoka bağlı bradikardi ve hipotansiyon olabilir. Bu değişmiş fizyolojik durum hastalarda birkaç saatten birkaç haftaya kadar devam edebilir (52).

- *Respiratuar komplikasyonlar:* Erken dönemde en önemli ölüm nedenidir. Akut SKY olan hastaların yaklaşık %70'inde yaralanmadan sonraki ilk günler içinde ciddi respiratuar komplikasyonlar görülür; atelaktazi (%36,4), pnömoni (%31,4) ve respiratuar yetmezlik gibi. Akut dönemde C4 üstü yaralanmalı hastaların %84'ünde, C5-C8 yaralanmalı hastaların %60'ında respiratuar sorunlar ortaya çıkar ve bu hastaların çoğunda invaziv mekanik ventilasyon gerekir (53).
- *Tromboembolizm:* SKY'li hastalarda fiziksel inaktivite, azalmış fibrinolitik aktivite ve artan faktör VIII aktivitesine bağlı kogülasyon bozuklukları ve venöz staz açısından yüksek risk altındadır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski yaralanmadan sonraki ilk 2-3 hafta en yüksektir.
- *Kardiak Aritmiler ve Hipotansiyon:* Servikal ve yüksek torakal omurilik yaralanması olan motor komplet yaralanmalı hastalarda kardiyovasküler disfonksiyon yaşamı tehdit edici olabilir. Akut dönemde oluşabilecek kardiak ritm bozuklukları; sinüs bradikardisi ve bradiaritmiler (%14-77), kaçış ritmi dahil supraventriküler ektopik atımlar (% 19), ventriküler ektopik atımlar (%18-27), ortostatik hipotansiyon (%33-74), vazovagal refleks, vazodilatasyon ve stazdır. (53).
- *Isı regülasyon bozuklukları:* Servikal ve yüksek torakal yaralanmalı hastalarda poikilotermi, hipotermi ve hipertermi görülebilir.
- *Terleme bozuklukları:* SKY sonrası hiperhidrozis, anhidrozis ve hipohidrozis sıklıkla görülür.
- *Bası yaraları:* SKY'nin en sık uzun dönem komplikasyonudur. Akut dönemde en sık sakrum, trokanter, iskiüm ve topukta görülür. Basınç ülserlerini önlemek akut dönem ve yoğun bakımda hayati önem taşır.
- *Heterotopik ossifikasyon (HO):* SKY sonrasında sık, irreversibl bir komplikasyonudur ve yumuşak dokularda para-artiküler olgun lamellar kemik oluşumuyla ilgilidir. HO gelişimi yaralanma seviyesinin altında yaralanma sonrası ilk 2-3 hafta içinde genellikle başlar. En sık etkilenen eklemler kalça (%70-97) ve dizdir.
- *Mesane ve bağırsak disfonksiyonu:* SKY sonrası mesane kontrolü kesilir. SKY'nin hemen sonrasında, mesane ve sfinkter sıklıkla hipotoniktir. Yaralanmadan sonraki dört

hafta boyunca, hastaların % 4.7'sinde akut karın belirtileri ile karşılaşılırken, % 4.2'sinde, akut gastroduodenal ülserasyon ve kanama rapor edilmiştir.

2.1.7.3. Kronik Dönem Yaklaşım

Kronik dönemde rehabilitasyon süreci SKY-özel fizyoterapi (örneğin germe, güçlendirme ve transfer), iş ve uğraşı tedavisi (öz-bakım için örneğin modifiye aktiviteler), hemşirelik (örneğin yara bakımı ve barsak/mesane bakımı), psikoloji, konuşma-dil patolojileri ve entegrasyonunu gerektirir. Konvansiyonel fiziksel rehabilitasyon maksimum kazanç için rezidü fonksiyonları artırırken kronik komplikasyonları (örneğin ülser, deformite ve kardiyorespiratuar dekondisyon) azaltmayı hedefler. Asıl hedef komplet ve inkomplet paraplejik hastalarda bağımsız mobilizasyonun gerçekleştirilebilmesidir. Bu hastalarda ambulasyon toplum içi, ev içi,ve egzersiz amaçlı olabilir. Ambulasyon potansiyelini etkileyen en önemli faktörler arasında yaralanma düzeyi, yaş, kilo, genel sağlık durumu, motivasyon ve spastisite sayılabilir. Günümüzde çeşitli teknolojik tamamlayıcılar (örneğin; fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) ve epidural stimülasyon (EDS)) bu hedeflere ulaşmak için uzun vadeli rehabilitasyon sürecine entegre edilmektedir (54, 55).

2.1.7.4. Kronik Dönemde Görülen Komplikasyonlar

Kronik dönemde yeniden hastaneye yatış için en sık karşılaşılan nedenler, bası yaraları, genitoüriner ve respiratuar komplikasyonlardır. Bası ülserleri ve üriner komplikasyonlar komplet yaralanması olan kişilerde daha sıktır. Pnömoni tetraplejili hastalarda daha sık görülmesine karşın bası yaraları paraplejili hastalarda daha sıktır (56).

- *Respiratuar komplikasyonlar:* Atelaktazi ve pnömoni kronik dönemde de gelişebilen önemli respiratuar bozukluklardır. Ayrıca SKY'li hastalarda rehabilitasyon ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen özellikle obstrüktif uyku apne sendromu olmak üzere uyku ile ilişkili solunum bozuklukları daha sık görülür.

- *Kardiyovasküler komplikasyonlar:* SKY'li hastalarda kronik dönemde sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar otonomik disrefleksi, bozulmuş kardiyovasküler refleksler, ortostatik hipotansiyon, kardiyak ağrını azalmış iletimi, refleks kardiyak

akselarasyonun kaybı, tetraplejili hastalarda kalp atrofisi ve psödo-miyokard infarktüsüdür.

Otonomik disrefleksi (OD) iyi bilinen bir tıbbi acil durumdur. Genellikle T6 ve üzerindeki seviyelerde omurilik yaralanması olan hastalarda ortaya çıkar. Servikal ve komplet lezyonu olan hastalarda daha sık görülür. OD'ye yaralanma seviyesinin altında omuriliğe giren bir zararlı uyaran tarafından başlatılan spinal refleks mekanizmalar neden olur. Bu afferent uyaran nörolojik lezyon seviyesinin altında sempatik aktivite artışına neden olur ve bu splanknik dolaşımın katılımı ile birlikte vazokonstriksiyon ve hipertansiyon ile sonuçlanır. Aşırı parasempatik aktivite (ve sempatik tonus eksikliği) lezyon seviyesinin üstünde vazodilatasyona yol açar ve flushing, terleme, nazal konjesyon ve baş ağrısından sorumludur. Refleks bradikardi yaygındır; ancak, bazı hastalarda taşikardide olabilir. Atakların şiddeti asemptomatik hipertansiyondan hipertansif krizin neden olduğu derin bradikardi, kardiyak arrest ve/veya intrakranial kanama ve nöbetlere kadar değişebilir (57).

Koroner arter hastalığı (KAH) SKY'li hastaların artmış yaşam süresine bağlı olarak görülme sıklığı önemli ölçüde artan bir komplikasyondur. Bu hastalarda azalmış kas kütlesi, artmış yağ ve inaktivite KAH için riski artırır. Çalışmalar KAH prevalansının genel nüfusa oranla SKY'li hastalarda 3 ila 10 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (58).

- *Genitoüriner ve gastrointestinal komplikasyonlar:* SKY sonrası gelişen mesane disfonksiyonu sıklıkla nörojenik mesane olarak adlandırılır. SKY'de, mesane doluluğunun yanı sıra mesane ve sfinkter fonksiyonunun motor kontrolü bozulmaktadır. Spinal kord yaralanma düzeyi ve komplet-inkomplet yaralanmaya bağlı olarak, farklı klinik tiplerde nörojenik mesane ortaya çıkabilir. En sık görülen suprasakral spinal kord lezyonlarında detrüör-sfinkter dissinerjisi ile birlikte detrüör ve sfinkterde istemsiz kontraksiyonlar, refleks inkontinans ve rezidüel idrar görülür. Diğer genitoüriner komplikasyonlar ise enfeksiyonlar, vezikoüreteral reflü, böbrek taşı ve böbrek yetmezliğidir.

Bağırsak disfonksiyonu SKY sonrası yaygın olarak görülen ve önemli ölçüde fonksiyon ve yaşam kalitesini etkileyen bir komplikasyondur. Konus medullaris üstündeki lezyonlarda spinal kord ile bağırsak arasındaki nöronal bağlantıların kesilmesi ile

hiperrefleks pelvik kas kontraksiyonları ve eksternal anal sfinkterin istemli gevşemesinde bozukluk meydana gelir. Bu konstipasyon ve fekal retansiyon ile sonuçlanır. Konus medullaris altındaki lezyonlarda arefleksik bağırsak oluşur ve yavaşlamış transit, azalmış sfinkter tonusu ve konstipasyon ile sık fekal inkontinans meydana gelir (59).

Hemoroid görülme sıklığı SKY’de bağırsak programlarında sık kullanılan girişimlere (fitiller, lavman, dijital stimülasyonu) bağlı olarak artabilir. Superior mezenterik arter sendromu genellikle servikal kord yaralanması olan SKY’li hastalarda görülebilen nadir bir komplikasyondur (60).

- *Seksüel disfonksiyon:* SKY sonrası hastalarda azalmış libido, impotans ve infertilite görülebilir. Erektile disfonksiyon bir fosfodiesteraz-5 inhibitörü ile tedaviye yanıt verebilir.
- *Osteoporoz ve kemik kırıkları:* SKY sonrası, osteoporoz yaralanma seviyesinin altındaki kemikleri etkiler ve alt ekstremitelerde kırık riskini artırır. Bu dönemde artmış nefrolitiazis riski vardır. SKY olan hastalarda proksimal tibia ve femurda kemik yoğunluğunda belirgin azalma, omurgada ise nispeten daha az kemik kaybı vardır. Buna bağlı olarak en sık kemik kırıkları diz çevresinde; proksimal tibia ve distal femurda görülür.
- *Heterotopik ossifikasyon (HO):* En erken yaralanmadan sonraki 2-3 hafta içinde başlasa da ortalama 12 hafta sonra hastaların yaklaşık yarısında tespit edilir. Ancak hastaların sadece %10-20’sinde semptomatiktir.
- *Kas-iskelet sistemi komplikasyonları:* SKY’li hastalarda kas kontraktürleri immobilizasyon ve spastisitenin katkısıyla sık görülür. Ayrıca üst ekstremitelerde transferler ve tekerlekli sandalye kullanımı ile ilişkili tekrarlayan aşırı kullanım yaralanmaları yaygındır. Rotator manşet ve diğer tendon yaralanmaları, karpal tünel sendromu, bursit, ve osteoartrit en sık görülen sekellerdir.
- *Bası yaraları:* Kronik dönemde en sık iskium (%31), trokanter (%26), sakrum (%18), topukta (%5) görülür.

- *Spastisite:* Spastisite, omurilik yaralanması sonrasında yaygındır ve yararlı etkilerinin yanı sıra olumsuz etkileri de vardır. Olumsuz etkileri ağrı, azalmış mobilite, kontraktürler ve kas spazmları sayılabilir. Diğer taraftan yararlı etkileri ise artmış tonus ile ayakta durma ve yürüme dahil bazı fonksiyonel aktivitelere destek olur, venöz dönüşü artırarak DVT ve ortostatik hipotansiyon riskini azaltır. Bu nedenle spastisite tedavisinde fonksiyonu en üst düzeye çıkarırken ağrıyı en aza indirmek amaçlanmalıdır.
- *Nörolojik durumda kötüleşme:* Siringomyeli travmatik SKY'den yıllar sonra ortaya çıkabilen ilerleyen intramedüller kistik dejenerasyon ile karakterize gecikmiş bir komplikasyondur. Progresif posttravmatik myelomalazik myelopati SKY'li hastalarda görülebilen nadir bir diğer nörolojik komplikasyondur.
- *Psikiyatrik komplikasyonlar:* SKY ile ilişkili psikososyal komplikasyonlar depresyon, intihar, madde bağımlılığı ve boşanmadır.

2.2. Spinal Kord Yaralanmasına Bağlı Ağrı Sendromları

Spinal kord yaralanması (SKY) olan hastalarda kronik dönemde genellikle ağrı vardır ve yıllarca devam edebilir. Fiziksel ve emosyonel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği "International Association for the Study of Pain (IASP)" tarafından oluşturulan Uluslararası SKY ağrı sınıflaması Tablo 6'da sunulmuştur (61). Buna göre SKY sonrası ağrı; nosiseptif, nöropatik, diğer ve bilinmeyen ağrılar şeklinde sınıflandırılır.

Spinal kord yaralanmasından sonra görülen ağrı prevelansı büyük farklılıklar göstermektedir. En son yayınlanan bir meta-analizde SKY'li hastaların yarısından fazlasının yaklaşık üçte ikisinin ağrısı olduğu bildirilmiştir (62).

2.2.1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptif ağrı, SKY'de hem akut hemde kronik fazda en sık görülen ağrı tipidir (63). Nosiseptif ağrı, IASP tarafından nosiseptör olarak tanımlanan serbest sinir ucu veya bir duyuşal reseptörün zararlı uyarana karşı aktivasyonundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanır. Nosiseptif ağrı, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık somatik ağrının somatik afferent liflerle, visseral ağrının ise sempatik liflerle taşınmasıdır (64).

Tablo 6. Uluslararası SKY ağrı "International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP)" sınıflaması

Kategori	Tip	Özellikleri	Örnekler
Nosiseptif Ağrı	Kas-iskelet	NY seviyesinde, üstünde ve altında, Muayenede, kas-iskelet yapılarında hassasiyet; anti- enflamatuvar ilaçlara yanıt; kas-iskelet patolojisi var	Spinal kırıklar Glenohumeral osteoartrit Kas yaralanmaları Kas spazmları
	Visseral	Toraks veya abdomende lokalize; "ağrıyan" veya "kramp"visseral patoloji veya disfonksiyon ile ilişkili" (örneğin, enfeksiyon veya obstrüksiyon)	Myokard enfarktüsü İdrar yolu enfeksiyonu; Üreter taşı Konstipasyon
	Diğer	Kas-iskelet veya visseral kategorilere uymayan nosiseptif ağrı	Baş ağrısı Deri ülserleri
Nöropatik Ağrı	Lezyon Seviyesinde	NY seviyesi ve 3 segment altında; "yanma", "elektrik" gibi semptomlar; allodini ve/veya hiperaljezi varlığı; unilateral veya bilateral dağılım	Spinal kord kompresyonu Sinir kökü kompresyonu Siringomyeli
	Lezyon Seviyesinin altında	NY seviyesinin >3 seviye altında, yaygın, bölgesel dağılım;	Spinal kord iskemisi Spinal kord kompresyonu
	Diğer nöropatik ağrı nedenleri		Post-torakotomi ağrısı Trigeminal Nevralji
Diğer Ağrılar			Fibromyalji KBAS tip I
Bilinmeyen Ağrılar		Yukarıda listelenen türlerinden herhangi birinde sınıflandırılmayan	

Somatik ağrı iç organlar hariç deri, kas ve eklemleri de içeren bütün vücut bölgelerinde oluşan ağrıdır. SKY'li hastalarda somatik ağrılar kas-iskelet ve diğer nosiseptör ağrılar başlığı altında sınıflandırılmıştır(2).

2.2.1.1. Kas-iskelet ağrısı

Kas-iskelet ağrısı SKY'li hastalarda kas-iskelet yapıları (kaslar, tendonlar, bağlar, eklemler, kemikler) içindeki nosiseptörlerden kaynaklanan ağrıdır. Nörolojik yaralanma seviyesinin altındaki alanlar dahil olmak üzere kas-iskelet yapılarının herhangi bir lokasyonunda ortaya çıkabilir (61). Kas-iskelet ağrısı;

- Pozisyonda değişiklik veya hareketle artar, azalır veya başka bir şekilde değişir.
- Muayenede, kas-iskelet yapılarında hassasiyet tespit edilebilir.
- Ağrı presentasyonu ile uyumlu görüntülemelerde kas-iskelet patolojisi saptanabilir.
- Hastalar tarafından daha yoğun ve acı verici olarak tanımlanır.
- Anti-inflamatuvar veya opioid ilaçlara cevap verir. NA'da opioid ilaçlara cevap vermesine rağmen, nosiseptif ağrı daha duyarlıdır.

Akut dönemde travmaya bağlı omuz ağrısı, kronik dönemde ise aşırı kullanım, kas güçsüzlüğü ve spastisiteye bağlı ağrı sıktır. Bel ve bileklerde ağrı, HO, spazmlar ve kas kontraksiyonları ile ilişkili ağrı nosiseptif ağrıya yol açan diğer örneklerdir (2).

2.2.1.2. Visseral Ağrı

Visseral (nosiseptif) ağrı, primer olarak toraks, abdomen ve pelvisteki visseral yapılardan oluşan lokalize bir ağrıdır. Visseral ağrı SKY sonrası ilk 5 ila 10 yılda hastaların az bir kısmında varken, uzun dönemde SKY'li hastaların yaklaşık %30'unda vardır ve tedavisi çok zor olabilir (2). Alt torakal yaralanması olan hastalarda visseral ağrının seyri normal insanlardaki ile aynıdır. Bununla birlikte, servikal ya da üst torakal kord yüksek seviye-lezyonları olan hastalarda ağrıyı lokalize etmek veya tanımlamak zordur; belirsiz ya da yetersiz tanımlanmış, genel nahoş belirtilerle ortaya çıkabilir (5). Visseral ağrı;

- Gıda alımı veya visseral fonksiyonlar ile zamansal ilişki (örneğin, konstipasyon)
- Karın palpasyonunda visseral yapılarda hassasiyet
- Ağrı presentasyonu ile uyumlu, görüntüleme ve diğer testlerle gösterilmiş visseral ağrı kanıtı
- Hastalar tarafından kramp, yoğun veya hassas olarak tanımlanır.
- Bulantı ve terleme ile ilişkilidir.

Visseral ağrıya örnek olarak konstipasyona bağlı ağrı, idrar yolu iltihabı, üreter taşı, kolesistit ve myokard infarktüsü verilebilir (3). Ağrı toraks, batin veya pelviste lokalize, ancak herhangi bir visseral fonksiyon ve visseral patoloji ile ilişkisini gösteren hiçbir kanıt yoksa, lezyon seviyesinde veya altındaki SKY-ağrısı (nöropatik), ağrının nedeni olabilir (61).

2.2.1.3. Diğer (nosiseptif) Ağrılar

Diğer (nosiseptif) ağrılar, kas iskelet veya visseral kategorilere girmeyen ağrıları ifade eder. Bu ağrılar SKY ile indirekt ilişkili olabilir (örneğin, bası yaraları ve otonomik disrefleksiye bağlı baş ağrısı) veya SKY ile ilişkisiz olabilir (örneğin, migren).

2.2.2. Nöropatik Ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP), NA somatosensoryel sinir sisteminin bir lezyon veya hastalığının neden olduğu ağrı olarak tanımlar (65). Nöropatik ağrı santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Lezyon seviyesinin altındaki ağrı spinal kord hasarı ilişkili santral ağrı iken, lezyon seviyesindeki ağrı spinal kord veya spinal kök hasarına bağlı hem periferik hemde santral ağrı komponentlerini içerir.

Nöropatik ağrı, SKY olan bireylerin yaklaşık % 60'ında yaşanan ciddi bir nörolojik bozukluktur. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde NA; lezyon seviyesinin altında, tetraplejili hastalarda, yaşlı hastalarda ve yaralanmadan 1 yıl sonra daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (66).

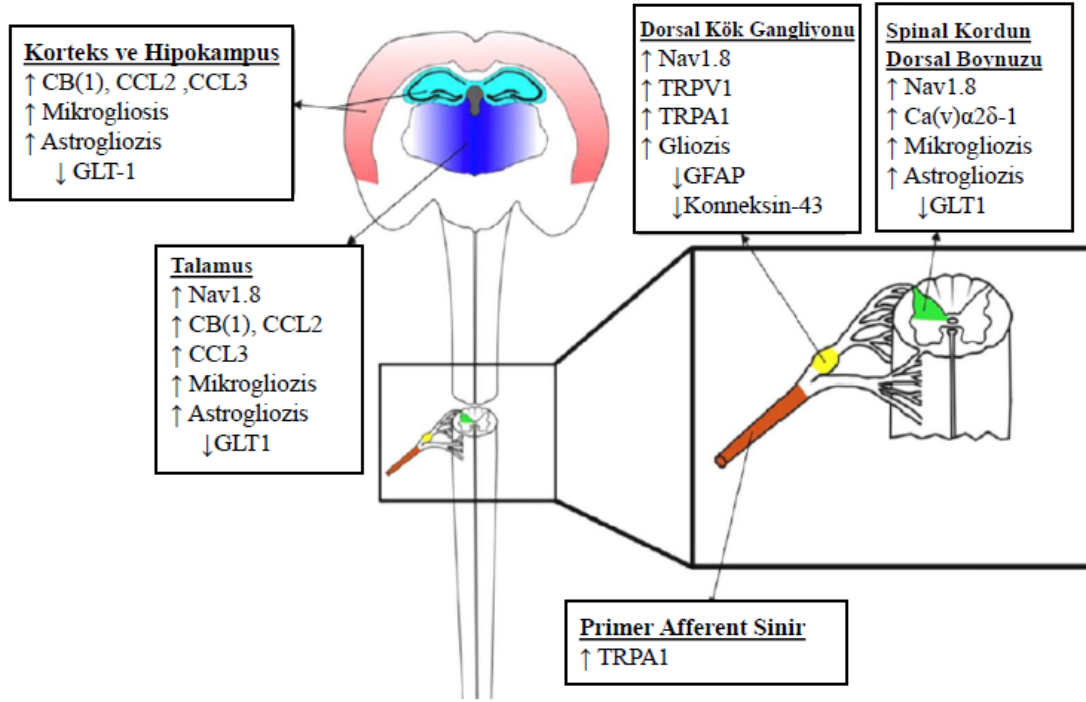
2.2.2.1. Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Spinal kord yaralanmalı hastalarda NA'ya neden olan çok sayıda mekanizma vardır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde hem nöron hemde glial hücrelerdeki değişiklikler ve primer afferent aksonların kortikal bölgelere uzanan periferik terminallerinden NA'yı destekleyen hücreler ve moleküler mekanizmalar hakkında önemli gelişmeler olmuştur (Şekil 1) (6). Mekanizmalar hastalar arasında değişebilir ve NA'dan sorumlu mekanizmaları aydınlatmak için basit bir test yoktur.

Nöroplastisite SKY sonrası spontan iyileşmenin önemli bir parçasıdır, ancak bu NA, spastisite ve otonomik disrefleksi gibi olumsuz sonuçları ortaya çıkarır. Santral sensitizasyon santral ağrıdan sorumlu temel hücreler değişikliği olarak kabul edilir (2). Aşağıda NA gelişiminde hücreler düzeyinde sorumlu moleküler mekanizmalar anlatılmıştır.

- *Primer afferent nöronlar:* Lezyon seviyesinde ve altındaki NA için üzerinde durulan mekanizmalardan biri dorsal kök gangliyon (DKG) nöronların eksitabilitesinde artıştır. Gerçekten de, SKY sonrası nosiseptif DKG nöronlarının spontan aktivitesi "Nav1.8 sodyum kanal proteininin up-regülasyonu" ile ilişkili olarak artar (67). Diğer bir neden lezyon seviyesinin altındaki uzak DKG nöronlarında kapsaisin duyarlı katyon kanalı geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) ekspresyonundaki artıştır. Ancak artan TRPV1'in klinik önemi henüz bilinmemektedir. Buna ek olarak, DKG nöronlarında eksprese edilen geçici reseptör potansiyel kanal ankirin 1 (TRPA1) ağrı ile ilişkili bulunmuştur; endojen agonisti "akrolein" SKY sonrası ortamda bol miktarda bulunur (68). Üzerinde durulan diğer bir mekanizma SKY sonrası peptiderjik afferent aksonlardaki filizlenmedir. Nöropatik ağrının yanısıra otonomik disrefleksinin gelişiminde de rol oynar (6).

- *Spinal Kord:* Dorsal boynuzda nöronal hipereksitabilite SKY-ilişkili NA ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum glutamat salınımı, re-uptake ve reseptörlerindeki (özellikle NMDA reseptörleri) disregülasyona; dentritik spinal kord remodelinge; lokal inhibitör (GABA) tonus kaybına; spinal nosiseptif yolağa inen (özellikle serotonin) inhibitör uyarı azalmasına veya kalsiyum kanalı alt birim



Şekil 1. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Etiyolojisi. Kortex, hipokampus ve talamus: kanabinoid reseptör CB1 ve sitokinler CCL2 ve CCL3 upregülasyonu. Talamus: Nav1.3 sodyum kanal upregülasyonu. Omurilik dorsal boynuzu: kalsiyum kanal sub-üniti $Ca_v\alpha2\delta-1$ ekspresyonunda artış. Kortex, hipokampus, talamus ve omurilik dorsal boynuz: mikrogliosis, astrogliosis ve astroglial glutamat re-uptake taşıyıcısı GLT1 down-regülasyonu. Dorsal kök ganglion: Nav1.8 sodyum kanal proteini, kapsaisin duyarlı katyon kanal TRPV1 ve satellit hücrelerde gliosis sürecinde sito-iskeletal GFAP ve gap junction protein Connexin-43 upregülasyonu. Dorsal Kök ganglion ve primer afferent aksonlar: transient reseptör potansiyel kanalı TRPV1 ekspresyonunda artış (6).

$Ca_v\alpha2\delta-1$ ekspresyonun artışına bağlıdır (6). Gabapentinoidler $\alpha2\delta-1$ 'e bağlanarak NA'nın azalmasında kısmen etkilidir. Tedavide diğer hedef bir molekül dorsal boynuz nöronlarında up-regülasyonu saptanmış olan Nav1.3 sodyum kanallarıdır. İnsanlarda, nöronal hipereksitabilitenin kanıtı lezyon bölgesinde, büyük ölçüde allodini ve hiperalejidir ve lezyon seviyesinin altındaki NA yoğunluğu ile koreledir (69).

- **Talamus ve korteks:** Komplet yaralanmalı hastalarda lezyon seviyesinin altındaki NA, bir dereceye kadar supraspinal seviyedeki değişiklikleri içerir. İnkomplet lezyonlarda supraspinal değişiklikler (örneğin, artmış eksitabilite gibi) nosiseptif refleksleri arttırabilir ve allodini ile hiperalejiye katkıda bulunur. Ağrı için ikinci geçiş SKY sonrasında kısmen deafferente olan talamusta (ventroposterolateral), oluşur. SKY ve NA'lı hastalarda, talamik nöronlarda spontan burst tipi ateşlenmeler ortaya çıkar (6). Kannabinoid reseptör CB1 ve sitokinler CCL2 ve CCL3 ağrı iletimi (talamus),

modülasyonu (periaduktal gri cevher) ve ağrının affektif/emosyonel (anterior singulat korteks ve hipokampus) bileşenleri ile ilişkili beyin bölgelerinde up-regüle olduğu gösterilmiştir (70).

- *Glial hücreler:* Gliosis SKY sonrası tüm seviyelerde gerçekleşir ve bu yaralı nöronların hücre gövdesi yanıtı veya kopmuş aksonların dejenerasyonu ile ilişkili olabilir. DKG ile ilişkili glia satellit hücrelerdir; sitoskeletal glial fibriler asidik protein (GFAP) ve gap junction proteini connexin-43'ün up-regülasyonu gösterilmiştir (71). Mikrogliazis periferik sinir yaralanmasından sonra,ve aynı zamanda lezyondan uzak omurilik içinde meydana gelir ve NA ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Astrogliazis de SKY'nin bir özelliğidir ve SKY-ilişkili ağrıda astroglial connexin hemikanallar suçlanmıştır. Astroglial glutamat re-uptake taşıyıcısı GLT 1, SKY sonrası downregüle olmaktadır (72).

2.2.2.2. Spinal Kord Yaralanmasında Nöropatik Ağrı Tipleri

Spinal kord yaralanmasına bağlı NA lezyon seviyesinde ve lezyon seviyesinin altında olmak üzere iki grupta incelenir.

- *Lezyon-seviyesinde nöropatik ağrı:* Nörolojik yaralanma seviyesinin dermatomu ve/veya bu seviyenin altındaki 3 dermatom içinde algılanır. Ağrıya kauda ekuina hasarının neden olduğu düşünülüyorsa, nörolojik yaralanma seviyesinin altında, 3 dermatomdan daha aşağıdaki dermatomlarda da ağrı algılanabilir. Lezyon-seviyesinde NA, NYS' nin bir dermatom üstüne uzanabilir. Bir ağrıyı lezyon-seviyesinde NA olarak sınıflandırmak için gerekli koşul, spinal kord veya sinir köklerini etkileyen bir lezyon veya hastalığın sonucu oluşmasıdır. Ağrı unilateral veya bilateral olabilir. Lezyon-seviyesinde NA; 2 bölgeden kaynaklanabilir ve sıklıkla ayırt etmek zordur; (1) spinal kord, (2) sinir kökleridir. Lezyon-seviyesinde NA'nın özellikleri;

- Ağrı dağılımı içinde duyuşal defisitler
- Ağrı dağılımı içinde allodini ve hiperaleji
- Hastalar ağrıyı "sıcak basması", "sızlama", "iğnelenme", "karıncalanma", "uyuşma", "kesici", "zonklama", "soğukluk", "elektrik şokuna benzer" olarak tanımlar.

Siringomyeliye bağılı ağrı yukarıda tarif edildiği gibi segmental patternde ise lezyon-seviyesinde NA olarak sınıflandırılabilir (61).

- *Lezyon-seviyesinin altında nöropatik ağrı:* Yaralanma seviyesi dermatomunun üç seviyeden daha fazla altındaki dermatomlarda algılanır; NYS altındaki 3 dermatoma ve lezyon dermatomunun içine uzanabilir. Bir ağrıyı lezyon-seviyesinin altında NA olarak sınıflandırmak için gerekli koşul, spinal kordu etkileyen lezyon veya hastalıktan kaynaklanması gereklidir. Lezyon-seviyesinin altındaki NA;

- Ağrı dağılımı içinde duyuşal defisitler
- Ağrı dağılımı içinde allodini ve hiperaleji (inkomplet yaralanmalı hastalar için)
- Hastalar ağrıyı "sıcak basması", "sızlama", "iğnelenme", "karıncalanma", "uyuşma", "kesici", "zonklama", "soğukluk", "elektrik şokuna benzer" olarak tanımlar.

Lezyon-seviyesinin altındaki NA, komplet ve inkomplet yaralanmalı hastalarda ortaya çıkabilir. Kauda equina hasarı kaynaklı NA, radikülerdir ve bu nedenle dağılımından bağımsız olarak yaralanma-seviyesinde (nöropatik) ağrı olarak tanımlanır.

- *Diğer (nöropatik) ağrılar:* Yaralanma seviyesinde, altında veya üzerinde oluşan patolojik olarak SKY ile ilişkisiz ağrılardır. Post-herpetik nevralji, kompresyon mononöropatileri ve diyabetik nöropati ile ilişkili ağrı örnek verilebilir.

2.2.3. Diğer Ağrı Tipleri

Tanımlanabilir bir zararlı uyaran ve inflamasyon veya ağrıdan sorumlu sinir sistemi hasarının olmadığı durumlarda ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır. Genellikle "disfonksiyonel ağrı" olarak tanımlanır (73). Diğer ağrı tiplerine örnek olarak Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu tip 1, interstisyel sistit, irritabl bağırsak sendromu verilebilir.

2.2.4. Bilinmeyen Ağrı Tipleri

Bilinmeyen ağrı; yukarıdaki kategorilerden herhangi birine kesinlik derecesi ile girmeyen ağrı türlerini ifade eder. Bilinmeyen ağrı sadece etyolojisi bilinmeyen ağrı anlamına gelir ve nosiseptif ve nöropatik nitelikleri içerir. Etiyolojisi bilinmeyen

tanımlanmış ağrı sendromları (örneğin, fibromiyalji) "Diğer ağrılar" olarak sınıflandırılır.

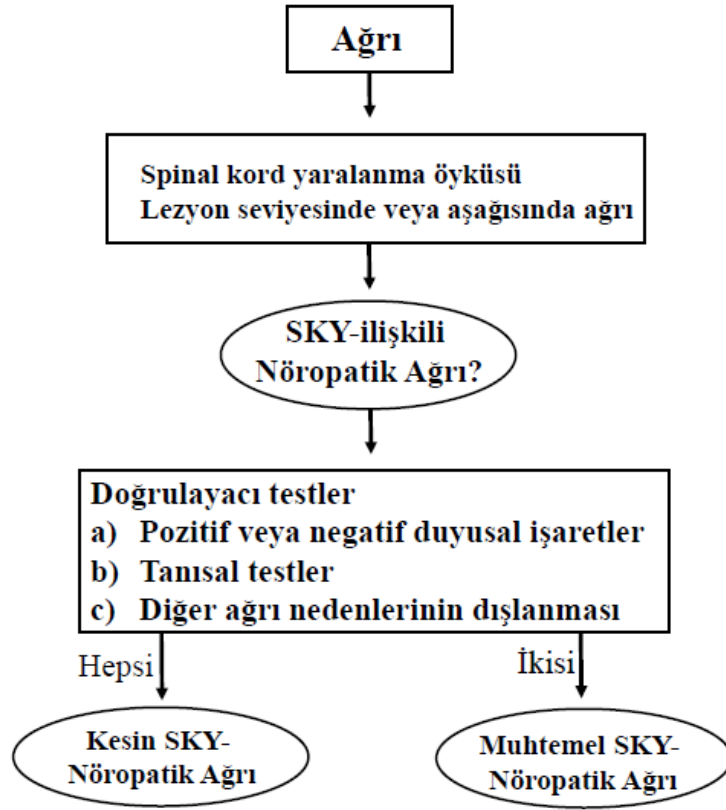
2.2.5. Tanı

Spinal kord yaralanmalı ağrısı olan hastalardan; ağrı başlangıcı, ağrı tanımı, seyri ve günlük değişimi, ağrıyı provoke veya rahatlatan ilişkili semptomlar veya faktörleride içeren ayrıntılı klinik ağrı öyküsü alınmalıdır. Vücut diyagramları, özellikle nörolojik muayene ve ABS sınıflamasına göre ağrı dağılımını belirlemek için yararlıdır. Bazen MRG, BT, elektrodagnostik çalışmalar, ya da X-Ray gibi tanıya yardımcı tetkikler gerekebilir. Nöropatik ağrı için pozitif tanı kriterleri tanının kesinlik düzeylerini sağlayan bir derecelendirme sistemi ile birlikte yayınlanmıştır (74) (Şekil 2).

Hastalarda tüm ağrılar lezyon seviyesinde ve aşağısında hissedildiğinden ve genellikle NA tanı kriterlerini karşıladığından, diğer ağrı tiplerini dikkatli bir şekilde dışlamak oldukça önemlidir. SKY'li hastalarda NA için diğer destekleyici kriterler;

- SKY sonrası 1 yıl içinde ağrı başlangıcı
- Hareket, inflamasyon ya da diğer lokal doku hasarı ile primer ilişkisinin olmaması
- Hastalarda "sıcak basması", "sızlama", "iğnelenme", "karıncalanma", "uyuşma", "kesici", "zonklama", "soğukluk", "elektrik şokuna benzer" semptomlarından bir veya daha fazlasının olması
- Ağrı dağılımı içinde allodini ve hiperaljezi

Diğer ağrı tiplerini, NA'dan ayırt etmek için farklı anketler geliştirilmiştir. Genel olarak, Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4)' ün güvenilirliği omurilik yaralanması olan hastalarda diğer tarama anketlerinden (LANSS ve Nöropatik Ağrı Anketi) daha üstün saptanmıştır (75).



Şekil 2. Spinal kord yaralanmalı nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı derecelendirme sistemi (2).

2.2.6. Tedavi

Diğer kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi, SKY sonrası kronik ağrı, genellikle emosyonel, davranışsal ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı kompleks bir durumdur. Bu nedenle SKY sonrası kronik ağrı yönetimi medikal, fiziksel, eğitim ve bilişsel-davranışçı bileşenleri içeren bir multidisipliner ekip yaklaşımı gerektirir (5). SKY'li hastalarda ağrı tedavisinde ilk basamak ağrı tipinin ve altta yatan mekanizmanın belirlenmesidir.

Non-farmakolojik ağrı tedavisinde içinde egzersiz (örneğin spastisite, kas atrofisi, kemik sağlığı), fizik tedavi modaliteleri, mesleki terapi ve hastanın kullandığı tekerlekli sandalye gibi cihazların modifikasyonu (örneğin mobilite ile ilişkili biomekanik zorlanmalara bağlı kas-iskelet ağrısında), hidroterapi, TENS ve akupunktur (örneğin lezyon seviyesinin altındaki NA'da) gibi yaklaşımlar yer alır (4).

Farmakolojik ağrı tedavisinde ağrının tipine göre basamak tedavisi uygulanır. Kas-iskelet ağrısının tedavisi altta yatan nedene bağlıdır ve inflamasyon, güçsüzlük, instabilite, sertlik, postür ve obeziteye yönelik olmalıdır. Basit analjezikler örneğin parasetamol ilk tercih ilaçlardır. İkinci basamakta tercih edilebilecek ilaçlar tramadol gibi zayıf opioidlerdir. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve güçlü opioidlerin kullanımı tek tek hasta bazında değerlendirilerek diğer ilaçlar ile yeterli ağrı kontrolü sağlanamadıysa üçüncü basamak tedavide tercih edilebilir (76). Ağrı spastisite ve kas spazmına bağlıysa en iyi spazmolitikler ile rahatlama sağlanır. Oral baklofen genellikle ilk tercih olmakla birlikte tizanidin, klonidin ve gabapentin diğer alternatiflerdir (77). Visseral ağrı tedavisi altta yatan patoloji bilinmeyen hastalarda zor olabilir ve konstipasyonun değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir (78).

Nöropatik ağrının ilk basamak tedavisinde antikonvülzan ilaçlar olan pregabalin veya gabapentinin tek başına veya amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar (TAD) ile kombinasyonu önerilir. İkinci basamak tedavide mevcut tedaviye zayıf bir opioid eklenebilir veya TAD ilaçlar serotonin-noradrenalin re-uptake inhibitörleri (SNRI) ile değiştirilebilir. SNRI grubu ilaçlardan en sık duloksetin, milnasipran ve venlafaksin kullanılmaktadır. Güçlü opioid ilaçlar üçüncü basamak tedavide tercih edilebilir. Tıbbi Marihuana ve sentetik kanabinoid, SKY-ilişkili ağrının tedavisi için ilgi çekici farmakolojik ajanlar olmasına karşın yasal kullanımı oldukça sınırlıdır (5, 79).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda NA, non-farmakolojik müdahaleler ve oral ilaçlar ile kontrol altına alınmazsa invaziv girişimsel işlemler gündeme gelir. Bu işlemler arasında intratekal ilaç uygulamaları (örneğin morfin ve/veya klonidin veya baklofen ile kombinasyon), spinal kord stimülasyonu (SCS), transkranyal direct current stimulation (tDCS) veya repetitive transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) sayılabilir (80, 81). Spinal kordun veya sinir köklerinin cerrahi dekompresyonu NA oluşmasında yapısal problemler etkiliyse uygulanabilir. Burada siringomyelinin takibi ve/veya cerrahi tedavisi için erken tanısı oldukça önemlidir. Diğer yaklaşımlar ile NA kontrol altına alınamadıysa deafferentasyon prosedürleri diğer bir seçenektir. Kordotomi ve kordomyelotomi sınırlı ölçüde kullanılmıştır. Mikrocerrahi dorsal root entry zone (DREZ) lezyonu girişimi özellikle yaralanma seviyesi NA'sı olan hastalarda rahatlama sağlayabilir (82).

2.3. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Aks

Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) aks, dolaşımdaki glukokortikoid hormonların seviyelerini düzenleyen, strese karşı hızlı yanıt ve savunma sağlayan memelilerdeki en önemli nöroendokrin sistemdir. Bazal koşullarda (örneğin stressiz durumda), glukokortikoidler belirgin bir sirkadyen ritm ile salgılanır; aktif faz sırasında yani insanlarda gündüz, fare ve rat gibi hayvanlarda ise gece glukokortikoidlerin pik seviyeleri ile ulaşılır. HPA aksın sirkadyen ritmi glukokortikoidlerin adrenal bezden pulsatil salınımı ile karakterizedir ve beyin dahil hedef dokular içinde ve kanda hormon seviyelerinin hızlı ultradian (gün içi) salınımları ile sonuçlanır (83).

Organizma fiziksel veya psikolojik strese maruz kaldığında HPA aks aktivitesi artar. Stres cevabı limbik ve beyin sapı yapılarını içeren çok sayıda afferent nöral yolların aktivasyonunu başlatır (84). Bu aktivasyon hipotalamik paraventriküler nükleusun (PVN) parvoselüler nöronlarından kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH) ve arjinin-vazopressin (AVP) salınımını indükler. CRH ve AVP portal dolaşım yoluyla spesifik reseptörlerine bağlanmak üzere ön hipofize ulaşır. CRH reseptör 1 ve AVP1B reseptör kortikotrop hücrelerden genel dolaşıma ACTH salınımını uyarır. ACTH'da, glukokortikoid hormon üretimi ve salgılanması için adrenal bezi uyarır (85). Glukokortikoidler dolaşıma geçerek vücutta tüm hücrelerde tespit edilen nükleer reseptörlerine (mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörleri) bağlanır. Glukokortikoid reseptörleri (GR) glukokortikoidler ile bağlandığı zaman stoplazmadan nükleusa geçerek hedef genin promotor bölgelerindeki GR cevap elementlerine bağlanır ve gen transkripsiyonu başlar. GR' ler ayrıca plazma membranlarında da bulunur ve gen transkripsiyonunu etkilemeden hücresel fonksiyonları etkiler (86).

HPA-ilişkili başlıca adrenal hormonlar glukokortikoidler (insanlarda kortizol) ve adrenal androjenler olarak bilinen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfattır (DHEAS). Glukokortikoidler pekçok fizyolojik fonksiyonları; glukoz, yağ ve protein metabolizmasını regüle eden canlılarda yaşamsal hormonlardır. Ayrıca glukokortikoidler, immun sistemi baskılayıcı ve anti-enflamatuar etkiler gösterir ve mood ve kognitif fonksiyonları etkileyebilir (87).

Glukokortikoidler HPA aksın aktivasyonunu düzenler ve böylece kendi üretimini feedback mekanizmalar ile hipofiz bezinden ACTH ve PVN'den CRH ve AVP

sentezini ve salınımını inhibe ederek azaltır. Ayrıca glukokortikoidler indirekt mekanizmalar ile diğer beyin yapılarının; özellikle PVN aktivitesini düzenleyen hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks modülasyonu yoluyla HPA aks aktivasyonunu düzenler (88).

İç ve dış stres uyaranlarına karşı uygun büyüklükte ve sürede stres cevabını sağlamak için bu karmaşık nöroendokrin aks fonksiyonları ile sinerjistik çalışan diğer bir sistem locus coeruleus / norepinefrin (LC/NE) otonom sinir sistemidir (84). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile adrenal medulla ve sempatik sinirlerden salgılanan katekolaminler strese karşı verilen vücutta oluşan kompleks yanıtın ilk evresidir. Bu evre de katekolaminler enerjinin kalp, kas ve beyin gibi depolandığı bölgelerden en hızlı şekilde mobilizasyonu için vücutta gerekli değişiklikleri sağlar (89).

2.3.1. Spinal Kord Yaralanmasında Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks

Spinal kord yaralanması sonrası motor ve duysal kayıpların yanısıra otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistemlerde de değişiklikler meydana gelir. Kronik SKY'li hastaların büyük bir kısmında LHRH ve TRH stimülasyonuna artmış yanıt saptanması SSS' de dopaminerjik tonusta azalma ile ilişkili olabilir (7). Diğer taraftan hastaların yarısından fazlasında GHRH stimülasyonuna azalmış ve/veya gecikmiş GH cevabı saptanmıştır (8). Tüm bu bulgular kronik SKY' li hastalarda santral nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir.

Servikal SKY'li hastalarda HPA aksının sirkadyen ritmi bozulmuştur (9). Spinal kord yaralanmalı hastalarda bazal ACTH ve kortizol seviyeleri normal veya yüksek olabilir (90, 91).

Kronik SKY'li hastaların yaklaşık yarısında düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testine baskılanmış kortizol cevabı saptanmıştır (10). Diğer bir çalışmada da CRH stimülasyon testi ve insülin-hipoglisemi testine bozulmuş ACTH cevabı ve kortizol cevabında anlamlı azalma bulunmuştur (11). Kaplan ve ark. intramusküler ACTH enjeksiyonu sonrasında hastaların yarısından fazlasında üriner 17-ketosteroid ve 17-OH-kortikosteroidde çok az bir artış veya değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (92). Bu sonuçlar SKY'li hastalarda bozulmuş adrenal fonksiyonların yanısıra SSS' de HPA-aks fonksiyonların normal olmadığına işaret eder. Ancak kronik dönemde adrenal yetmezlik

gelişen SKY’li hasta vaka bildirimi şeklinde oldukça nadirdir (93). Ayrıca bir çalışmada adrenal bez boyutlarında azalmanın aksine sağlıklı kontrol grubuna göre relatif artış saptanmıştır (12).

Kronik ağrı kronik stresin bir biçimi olarak kabul edilebilir ve kronik ağrılı hastalarda anormal kortizol seviyeleri ile birlikte genellikle HPA-aks aktivitesi azalmıştır (94-96). Ancak kronik ağrıda stressör ve kişi özelliklerine göre HPA aks fonksiyonu artmışta olabilir (97). Kronik stres sırasında uzun dönem veya tekrarlayan aktivasyon limbik sistem ve HPA aksı yapısal değişiklikler meydana getirir. Gerçekten de rodentlerde kronik stres tipik olarak PVN’de CRH mRNA ekspresyonunu artırır ve limbik beyin bölgelerinde glukokortikoid reseptör ekspresyonu değişir (98).

Nöropatik ağrıda kronik bir stresdir ve oluşmasında ve devam etmesindeki mekanizmalar kronik ağrılı durumların patofizyolojisi ile aynı değildir. Deneysel NA oluşturulan rodentlerde santral amigdalada CRH mRNA ekspresyonu artarken PVN’de artış saptanmamıştır. Ayrıca glukokortikoid (GK) reseptör mRNA ekspresyonu medial ve santral amigdalada artarken PVN’de değişiklik olmadığı gösterilmiştir (99). Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 (KBAS) hastalarında spontan ağrı atakları fazla olanlarda kortizol seviyeleri ve diüurnal kortizol ritimleri azalmıştır (13). Sonuç olarak NA’da bozulmuş HPA-aks fonksiyonu ağrının oluşumunda bir sebep olabileceği gibi sonucuda olabilir.

2.3.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler

Çoğu hormonun plazma yarılanma ömürlerinin kısa olması ya da pulsatil salgılanmaları nedeniyle genel olarak bir endokrin bezin hipofonksiyonu söz konusu olduğunda “uyarı”, hiperfonksiyonu olduğunda da “baskılama testleri” yapılır. HPA aksın değerlendirilmesinde kullanılan ilk basamak test, bazal ACTH ve kortizol ölçümüdür (100).

2.3.2.1. Bazal hormon düzeyleri

ACTH ve kortizol salınımının diurnal ritminin olması, ACTH’ın ölçüm metodu ile ilgili sıkıntılar olması sebebiyle bazal hormon düzeyleri ile HPA-aksın yeterliliğini değerlendirmek her zaman mümkün değildir. Ancak yine de sabah erken saatlerde (08

00-09 00) alınan bazal serum kortizol düzeyleri kişinin stres dışı durumlardaki endojen kortizol rezervini yansıtmaktadır. Bazal kortizol düzeylerinin $< 3 \mu\text{g/dl}$ olması adrenal yetmezliği gösterirken $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ olması HPA-aksın yeterli fonksiyona sahip olduğuna işaret eder.

Optimal ACTH ölçümü sabah saat 06-09 (08-09 gibi) arasında, stres altında olmadan, istirahat halinde iken venöz kandan çalışılır. Sabah 8 gibi plazma ACTH düzeyi 8-25 ng/L arasında değişir (IRMA ile). Ancak ACTH yetersizliği olanlarda da serum kortizolu düşük/normal; ACTH düşük/normal ölçülebilir. ACTH kortizol eksenini değerlendirmekte tek başına ACTH yeterli değildir, mutlaka kortizol ile beraber değerlendirilmelidir.

2.3.2.2. Dinamik Testler

Bazal kortizol düzeyi $3-18 \mu\text{g/dl}$ arasında kalan ve subklinik adrenal yetmezlik şüphesinin olduğu hastalarda dinamik uyarı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Adrenal hipofonksiyonun dinamik değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler şunlardır;

- ***İnsülin tolerans testi (insülin-hipoglisemi uyarı testi, ITT):*** ITT HPA-aks fonksiyonunu incelemek için altın standart test olarak kabul edilir. Erişkinde büyüme hormonu eksikliğini tespit etmek için yapılabileceği gibi kortizol cevabını değerlendirmek içinde yapılır. Ancak hipoglisemi hastalar için rahatsız edici bir deneyim olmasının yanı sıra ciddi riskler de barındırmaktadır. Mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır. Test sırasında $20 \mu\text{g/dl}$ (550 nmol/L) üzerinde kortizol seviyesi aksın yeterli olduğunun göstergesi kabul edilir (101).

- ***Kısa (bir gecelik) ve uzun (24 saatlik) metirapon testi:*** Metirapon 11β -hidroksilaz enzimini inhibe ederek adrenal korteksten kortizol sentezini bloke eder. Böylece kortizolun ACTH üzerine olan negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve kanda ACTH ve enzimatik kaskatta kortizolun öncülü olan 11-deoksikortizol kanda yükselir. Akut adrenal yetmezlik riski nedeniyle test hastane koşullarında doktor gözetiminde yapılmalıdır. Klinik uygulamalarda nadiren kullanılır.

- ***ACTH uyarı testleri:*** Adrenal yetmezlik tanısı klinik olarak zordur ve genellikle ACTH uyarı testi gerektirir. HPA-aks fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geleneksel

olarak uzun dönem kullanılan ITT ve metirapon testleri sadece rahatsız edici değil; aynı zamanda yapımı bazı tehlikeler taşır. Adrenal yetmezliği saptamada kullanılan geleneksel kısa ACTH uyarı testi (250 mikrogram ACTH) hızlı ve güvenlidir, ancak suprafizyolojiktir (250 µg) ve santral adrenal yetmezliği olan birçok hastada adrenal korteksi geçici uyarıcı kapasiteye sahiptir. Önerilen düşük doz (1 µg) kısa ACTH testi özellikle hafif adrenal yetmezlik durumlarında, daha fizyolojik ve daha hassastır (102). Genel olarak hipofizier yetmezlikten şüphelenildiğinde düşük doz (1 µg) kısa ACTH testi kullanılması önerilmez (103). Ancak son yıllarda yapılan bir meta-analizde sekonder adrenal yetmezlik tanısı için düşük ve yüksek doz ACTH stimülasyon testlerinin farklı pik serum kortizol cut-off değerleri kullanıldığında benzer tanısal değeri olduğu saptanmıştır. Her iki testte pozitif sonuç için düşük duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahiptir (104). Uluslararası Endokrin Cemiyeti adrenal yetmezlik tanısı için diğer mevcut tanısal testlerin üzerine standart (250 mg) ACTH stimülasyon testi yapılmasını önermektedir (105).

Standard (250 mg) ACTH stimülasyon testi için test öncesi açlık şart olmamakla birlikte yaygın olarak açlık ve sabah saatleri tercih edilir. 250 µg ACTH iv yolla uygulanmadan önce ve enjeksiyondan 30-60-90-120 dakika sonra kortizol ölçümü yapılır. Düşük (1 µg) doz ACTH testininin yapılışı standart doz ACTH testi ile aynıdır. Önemli bir problem hazır 1 µg ACTH'ın bulunmaması nedeniyle 250 µg ACTH'dan dilüsyonla elde edilmesidir.

Klinik pratikte ACTH stimülasyon testlerinde herhangi bir anda kortizol düzeyinin 18-20 µg/dl'den büyük olması normal adrenal rezerv olarak kabul edilir. Uluslararası Endokrin Cemiyeti'ne göre standart (250 mg) ACTH stimülasyon testinde 30 veya 60. dakikada pik kortizol seviyeleri 18,0 µg/dl'den altında ise adrenal yetmezliği işaret eder (105). Ayrıca sağlıklı bireylerde standart (250 mg) ACTH stimülasyon testi 30. dakika (14,1-22,5 µg/dl) ile karşılaştırıldığında 60. dakikada yüksek pik serum kortizol konsantrasyonlarına (22,5-24,5 µg/dl) yol açar (101).

- **CRH uyarı testi:** Hipofizer ACTH salgısını uyarmak için yapılır. Enjeksiyondan önce -5, -1 ve 0. dakikalarda ACTH ve kortizol için kan örnekleri alınır. Sonra 100 µg veya 1 µg/kg CRH intravenoz olarak yapılır. Normalde 30. dakika örnekleme ACTH'ın bazale göre 2-4 kat yükseldiği görülmelidir. Kortizol de 60. dakikada bazale

gore 10,0 µg/dl'den fazla yükselir ya da 20,0 µg/dl'nin üzerine çıkar. Ancak bu test ile elde edilen yanıtlar çok değişkenlik gösterebileceği için ACTH yetersizliği tanısında yeterince aydınlatıcı olmadığı kabul edilmektedir.

- **Glukagon stimulyasyon testi:** Glukagon hem HPA hem de büyüme hormonu aksını uyardığı bilinmektedir. Glukagon uyarı testinin sekonder adrenal yetmezlik tanısında ITT'nin kontrendike olduğu hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (106).

2.3.3. Dehidroepiandrosteron ve Dehidroepiandrosteron sulfat

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfatlanmış konjuge derivesi (DHEAS) insan adrenal kortekten salgılanan majör ürünlerdir. DHEA insan plazmasından 1954 yılında ekstrakte edilmesine rağmen, günümüzde hala DHEA'nın fizyolojik fonksiyonu ve insan hayatındaki önemi hala tam olarak anlaşılmış değildir. Serum DHEA ve DHEAS diğer büyük adrenal steroidlerden (kortizol ve aldosteron) farklıdır; yaşla birlikte önemli bir düşüş gösterir. Bu nedenle bazı otörler tarafından bir "gençlik kaynağı" olarak tanımlanır (107).

Kortizolle birlikte ACTH'a yanıt olarak adrenal kortekste DHEA üretilir ve sayısız fizyolojik antiglukokortikoid özellikler gösterir. CRH, AVP ve ACTH üzerinde negatif feedback kortizol tarafından sağlanmaktadır. Ancak, DHEA ve DHEAS'ın HPA-aks üzerinde geri feedback etkisi olduğuna dair kanıt yoktur (108). DHEA ve DHEAS'ın kadınlarda tek üretim kaynağı adrenal bez iken, erkeklerde %5-10'luk kısmı testislerden salgılanır. Ancak adrenal yetmezliği olan hastalarda bozulmamış gonadal fonksiyonlara rağmen serum DHEAS düzeyleri çok düşüktür, saptanamaz (109). Genç yetişkinlerde, adrenal korteks günde yaklaşık 4 mg DHEA ve 25 mg DHEAS salgılanır. DHEA ve DHEAS üretimi 20-30 yıl yaş arasında maksimumdur ve sonrasında yılda %2 düşerek yaşamın sekizinci yada dokuzuncu dekadında maksimum üretiminin %10 - 20'sine düşer (107).

DHEA ve onun sülfatlanmış türevi DHEA-S, insanlardaki en bol steroidlerdir. DHEA ve DHEAS yetişkin erkeklerde androjenlerin yaklaşık % 50'sinin, menopoz öncesi kadınlarda aktif östrojenlerin %75'inin, ve menopoz sonrası aktif östrojenlerin tamamının prekürsörüdür. DHEAS'ın dolaşan konstrasyonları kadın ve erkekte DHEA'dan yaklaşık 250-500 kat daha fazladır. Dolaşımdaki DHEA-S, kortizolün

yaklaşık 10 katı kadardır ve klirensi yavaştır. DHEA ve DHEAS tüm vücuda yayılmıştır. DHEAS miktarı en çok beyinde olmak üzere sırasıyla adrenaller, dalak, böbrekler, testisler, karaciğer ve plazmada bulunur. DHEA ve DHEAS'ın beyin-plazma oranı sırasıyla 4-6,5 ve 8'dir. Bu durum DHEA ve DHEAS'ın bir nöroendokrin rolü olduğunu gösterir (110).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına 05.12.2014'de Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komitesi tarafından 2014/655 nolu Etik Kurul Kararı ile onay alındı. Çalışma TTU-2015-5672 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun hepsi Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak seçildi. Çalışmaya alınmadan önce hastalara ve kontrol grubuna çalışmayla ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Aralık 2014-Kasım 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Rehabilitasyon polikliğine travmatik SKY tanısı ile rutin kontrol ve tedavi için başvuran 22 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak HPA-aksını etkileyebilecek herhangi bir hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 10 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Travmatik SKY'den itibaren en az 6 ay süre geçmiş olması /kronik hastalar)

3. Travmatik SKY'ye bağı NA'sı olan hastalar
4. Travmatik SKY'si olup NA'sı olmayan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. HPA-aksını etkileyen sistemik hastalığı olanlar (karaciğer, böbrek, hipofiz hastalığı, kardiyopulmoner, tiroid hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, romatolojik hastalık ve epilepsi)
2. Enfeksiyonu olan hastalar (tüberküloz, sepsis, hepatit, apse, idrar yolu enfeksiyonu gibi)
3. HPA-aksını etkileyen ilaç kullanımı (kortikosteroid, östrojen, androjen, oral kontraseptif, dopaminerjik ilaçlar, sitotoksik ajan, antidepresan ilaçlar)
4. İleri derecede spastisiteye bağı ağrısı olan hastalar
5. Malignite öyküsü olan hastalar
6. Bayan hastalar için hamile olmak/emziriyor olmak

3.2. Çalışma Planı

Her hasta için standart bir olgu bildirim formu dolduruldu. Hastaların demografik özellikleri, yaralanma tarihi, etyolojisi, hastalık süreleri, cerrahi tedavi dahil uygulanan tedavileri, komplikasyonları kaydedildi. Hastaların nörolojik muayene ve sınıflama kriterleri için 2013 ASIA (American Spinal Injury Association) Skalası kullanıldı. Hastaların duyu ve motor seviyeleri kaydedildi. Hastaların spastisitesi Modifiye Ashworth skalası (MAS), fonksiyonel ambulasyon seviyesi WISCI (Walking Index Spinal Cord Injury) ile değerlendirildi.

Modifiye Ashworth Skalası (MAS) spastisite değerlendirmesi için her alt ekstremitede kullanıldı (111). MAS skoru 2 ve üstü olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Yürümeye alınan yardımların derecelerini değerlendiren 21 kademeli bir sıra ölçek olan WISCI-II, SKY'li bireylerde yürüme fonksiyonunun geçerli ve güvenilir bir ölçümüdür.

Hastaların ambulasyon durumuna göre, 0 (ambulasyon yok)- 20 (bağımsız ambule) arasında derecelendirilir (112).

Hastaların depresyon düzeyini ve şiddetini değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri II (BDE) kullanıldı (113). BDE, toplam olarak 21 sorudan oluşur. Bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler, nötral durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanan anket şeklindedir. En yüksek puan 63'tür. 0-9 puan arası depresyon yok, 10-18 puan arası hafif düzeyde depresyon, 19-29 arası orta düzeyde depresyon, 29 puanın üzeri şiddetli depresyon olarak değerlendirilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (114).

Çalışmaya alınacak hastaların ağrı varlığı sorgulandı. Kronik ağrısı (nöropatik veya kas iskelet ağrısı) olan hastalar IASP'ın önerdiği tanı algoritmasına göre değerlendirildi (2). Buna göre ağrıları kesin NA olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya alındı. Kas-iskelet sistemi dahil diğer hiç bir ağrısı olmayan hastalar ikinci grup olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar NA'lı ve ağrısız olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Nöropatik ağrılı grubun ağrı değerlendirilmesi için Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) skalası kullanıldı. LANSS, yatak başında uygulanabilen, kısa süreli, anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçektir (115). Özellikle NA ile nosiseptif ağrının ayırımını yapmakta oldukça faydalıdır. Uygulama süresinin kısalığı ve değerlendirme kolaylığı avantajıdır. LANSS ağrı skalasının türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (116).

LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan 5'i ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içerir. Diğer 2'si ise allodini ve iğne duyusu testini içeren duysal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar evet – hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü NA'yı düşündürür.

Nöropatik ağrının şiddetini ölçmek amacıyla, ayrıca NRS (Numering Rating Skala) kullanıldı. NRS; kolay anlaşılabilen, tekrarlanabilen, kısa sürede yapılabilen ve uygulama kolaylığı olan pratik bir testtir. Sayısal olarak ölçülmeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 10 cm'lik bir çizginin iki uç noktasına değerlendirmek istenen parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide

nereye uygun olduğunu belirlemesi istenir. (0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı veya hayal edilebilen en şiddetli ağrı şeklinde).

Hastadan alınan bilgiler doğrultusunda NA bölgesi (lezyon seviyesine göre; seviye üstü, lezyon seviyesi ve seviye altı), lokalizasyonu (alt, üst ekstremité ve gövde) ve karakteri, sıklığı, süresi, başlama zamanı, gün içinde oluştuğu zaman, pozisyonla ilişkisi kaydedildi.

3.2.1. Endokrin Testlerin Uygulanışı

Hastalar çalışmaya başlamadan önce, kullandıkları HPA-aksını etkileyecek ilaçları (kortikosteroidler, analjezikler gibi) önceden kesildi.

Hasta ve kontrol grubuna uygulanan testler ERÜTF Endokrinoloji kliniği test odasında gerçekleştirildi. Hastalar ve kontrol grubundakiler test yapılmadan bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç bırakıldı. İlk gün sabah saat 08:00'da bazal hormonlar (kortizol, ACTH, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, TT), tam kan sayımı, total biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) için kan örnekleri alındı. İkinci gün hasta ve kontrol grubuna HPA-aksını değerlendirmek üzere 1µg ACTH stimülasyon testi, 4. Gün ise 250µg ACTH stimülasyon testi yapıldı.

Düşük doz (1µg) için 250µg dozundaki sentetik ACTH 250 cc'lik izotonik serum fizyolojik medifleks içersinde hazırlanarak buzdolabında +4 °C'de maksimum 3 ay saklandı. 1µg uyarı testi yapılacağı zaman bu çözeltinin 1 c.c'de 1µ sentetik ACTH içeren 1 c.c' lik kısmı enjektöre çekilerek gönüllüye i.v uygulandı. Yüksek doz (250µg) ACTH stimülasyon testi için sentetik ACTH (Synacthen® 250µg, Novartis, Germany) kullanıldı. Sabah 08:00- 08:30 arasında test başlatıldı.

Saat 24:00'dan sonra aç bırakılan hasta ve kontrol grubuna damar yolu açıldı. 1 µg ve 250 µg ACTH iv yapılmadan hemen önce 0.dakikada ve daha sonraki takip eden 30., 60., 90., 120., dakikalarda kortizol ve DHEAS için kan numuneleri alındı. Hiçbir hastada ve kontrol grubunda her iki test sırasında istenmeyen bir durum saptanmadı. Alınan bütün kan örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı.

3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme

Bu çalışmada tam kan sayımı; Sysmex XT-2000i®- Japan cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. ESH; Alifax® cihazı (UK ver. 4.04x) ile fotometrik-kinetik yöntem ile değerlendirildi. Kan biyokimyasal ölçümleri Olympus AU2700® –Japan otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı..

Hormonal tetkikler ise EÜTF Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. CRP; 40 Dade Behring®- Germany firmasının kitiyle nefrometrik sistemle çalışıldı.

ACTH; Immulite® 2000 XPI Siemens marka immunoassay system cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı, normal değeri sabah 07-10 arasında alınan numularda 7.2-63.3 pg/mL (1.6-13.9 pmol/L). Kortizol; Roche marka cobas e602 immunolojik test analizöründe elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı (Normal değerler; sabah 07-10: 171-536 nmol/L (6.2-19.4 µg/dL) , öğleden sonra 4-8: 64-327 nmol/L (2.3-11.9 µg/dL). Ancak ACTH konsantrasyonları fizyolojik koşullara bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir. Bu nedenle, ACTH sonuçları her zaman eş zamanlı olarak ölçülen kortizol konsantrasyonları ile birlikte değerlendirilmelidir.

ST4 hormonu (normal değeri 0.42-24.9 µg/dL), TSH (normal değeri 0.27-4.2 mIU/l), PRL (normal değeri menopoz öncesi kadınlarda: 3.3-29.8 ng/ml, postmenopozal kadınlarda: 2.4-20.9 ng/ml, erkeklerde: 2.7-18.3 ng/ml), FSH (Normal değeri kadınlarda foliküler faz: 3.5-12.5 mIU/mL, ovulasyon: 4.7-21.5 mIU/mL, luteal faz: 1.7-4.7 mIU/mL postmenopozal: 25.8-134.8 mIU/mL; erkek: 1.5-12.4 mIU/mL), LH (Normal değeri kadınlarda foliküler faz: 2.4-12.6 mIU/mL, ovulasyon fazı: 14.0-15.6 mIU/mL, luteal faz:1.0-11.4 mIU/mL, postmenopoz: 7.7-57.5.8 mIU/mL; 20-70 yaş erkek:1.7-8.6 mIU/mL) Roche marka cobas e602 immunolojik test analizöründe elektro kemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Total testosteron düzeyi Roche marka cobas e602 immunolojik test analizöründe kemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

DHEA-S düzeyi; cobas e602 immunolojik test analizöründe elektrokemiluminesanas yöntemi ile kendilerine ait Eleyscs® REF 03000087 122 kiti kullanılarak ölçüldü.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistik alışmaları SPSS 22.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin dağılımını değerlendirmek için ‘Kolmogorov-Smirnov’ testi seçildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testlerden ‘t-testi’ kullanıldı. Dağılımı normal olmayan gruplara nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Sayısal veriler; ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. Korelasyon analizi normal dağılım gösteren verilerde Pearson testi ile yapıldı. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığa ise X^2 (ChiSquare) testi kullanılarak bakıldı. İstatiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya travmatik SKY'li 22 hasta ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 10 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	SKY'li hastalar (n=22)	Kontrol grubu (n=10)	<i>p</i>
Yaş (yıl)			0.790
Ortalama±ss	38,91±13,17	37,50±13,89	
Yaş aralığı	18 - 67	21 - 60	
Cinsiyet, n (%)			0.346
Erkek	19 (86.4)	7 (70)	
Kadın	3 (13.6)	3 (30)	
Medeni durum, n (%)			0.703
Evli	15 (68.2)	6 (60)	
Evli olmayan	7 (31.8)	4 (40)	
Eğitim seviyesi*, n (%)			
Okur-yazar	1 (4.6)	1 (10)	0.038
İlköğretim	14 (63.6)	2 (20)	
Lise/yüksekokul	7 (31.8)	5 (50)	
Üniversite	-	2 (20)	
Meslek/çalışan*, n (%)	3 (13.6)	6 (60)	0.013

* Hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder (p< 0.05)

SKY'li hasta grubundakilerin yaş ortalaması 38,91±13,17 yıl ve kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 37,50±13,89 yıl olup yaş ortalamaları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Hasta grubunda katılımcıların 19'u erkek, 3 kadın iken kontrol grubunda 7'si erkek, 3'ü kadın hastaydı. Hastaların %86,4'ü evli iken sağlıkların %60'ı evliydi.

Çalışmaya katılan hastaların SKY'ye bağlı karakteristik özellikleri Tablo 8'de sunulmuştur. Travma tarihine göre hastaların ortalama yaralanma süresi 5.65±6.61 (1-26 yıl) yıldı. Yaralanma sırasında hastaların yaş ortalaması 33.20± 13,68 yıl (14-59 yıl) idi. Hastalarda SKY'nin etyolojisi incelendiğinde; 8 hastada (36.4%) motorlu taşıtlar kazası, 9 hastada (40.9%) düşme, 2 hastada (9.1%) şiddet, 3 hastada (13.6%) diğer nedenlere bağlı olarak gelişmiştir.

Tablo 8. Hastaların Klinik Özellikleri

		n	%
Etyoloji	Motorlu taşıt kazası	8	36.4
	Düşme	9	40.9
	Şiddet	2	9.1
	Diğer	3	13.6
Yaralanma Seviyesi	Servikal	2	9.1
	Torakal	15	68.2
	Lumbosakral	5	22.7
Nörolojik Sınıflama	Tetrapleji inkomplet	2	9.1
	Parapleji komplet	14	63.6
	Parapleji inkomplet	6	27.3
ASIA skalası	A	14	63.6
	B	0	0.0
	C	3	13.6
	D	5	22.7
Mobilizasyona göre seviye	C1-7	2	9.1
	T2-10	7	31.8
	T11-L2	12	54.5
	Konus/Kauda	1	4.5

ASIA, American Spinal Injury Association.

SKY'li hastaların büyük çoğunluğunda torakal bölgeden (68.2%) yaralanma mevcuttu. Nörolojik sınıflamaya göre ise çalışmaya alınan katılımcıların büyük bir kısmı komplet yaralanmalı paraplejik (14 hasta; 63.6%) hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar ASIA bozukluk skalasına göre değerlendirildiğinde; 14 hasta (63.6%) ASIA A, 3 hasta (13.6%) ASIA C, 5 hasta (22.7%) ASIA D idi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama WISCI ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) skorları Tablo 9'da verilmiştir. BDE'ye göre hastalar sınıflandırıldığında; 6 hastada (27.3%) depresyon olmadığı, 7 hastada (31.8%) hafif depresyon, 6 hastada (27.3%) orta şiddette depresyon, 3 hastada (13.6%) da şiddetli depresyon bulguları tespit edilmiştir.

Tablo 9. Hastaların ortalama WISCI ve BDE skorları

	Ortalama±SS	Min-Max
WISCI	8.55±7.29	0-20
Beck Depresyon Envanteri (BDE)	18.54±9.97	7-42

WISCI, Walking Index for Spinal Cord Injury.

Çalışmaya alınan hastaların NA'sı NRS ve LANSS ağrı skoru ile değerlendirildi. LANSS ağrı skoru ≥ 12 olan hastalar NA açısından pozitif olarak kabul edildi. Buna göre hastaların % 68.2'sinde NA mevcut iken %31.8'inde NA yoktu. Tablo 10 ve 11'de NA'sı olan ve olmayan hastaların özellikleri ve ağrı skorları sunulmuştur.

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların yaş, yaralanma yaşı, yaralanma süresi ve WISCI skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Nöropatik ağrısı olan hastalarda NA'nın şiddetinin değerlendirildiği NRS ve LANSS ağrı skorları NA'sı olmayan hastalardan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında BDE skoru arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). BDE'ye göre sınıflandırıldığında NA'sı olanlardan 5 hastada (33.3%) depresyon saptanmazken, 8 hastada (42.7%) hafif-orta şiddette depresyon ve 2 hastada (13.3%) şiddetli depresyon bulguları tespit edilmiştir. Nöropatik ağrısı olmayan hastalarda ise 2 hastada (28.6%) depresyon saptanmazken, 4 hastada (57.1%) hafif depresyon ve 1 hastada (14.3%) şiddetli depresyon saptanmıştır. BDE şiddetine göre alt

grup değerlendirmesinde NA'sı olan ve olmayanlar hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 10. Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastaların klinik özellikleri

	NA'sı olan hastalar (LANSS≥12)	NA'sı olmayan hastalar (LANSS<12)	Toplam
n, (%)	15 (68.2)	7 (31.8)	22 (100)
Yaş (yıl)			
Ortalama±SS	41.8±12.76	32.71±12.72	38.91±13.17
Aralık	19-67	18-49	18-67
Yaralanma yaşı (yıl)			
Ortalama±SS	35.03±14.12	29.28±12.77	33.20±13.68
Aralık	16.5-59	14-46	14-59
Yaralanma süresi (yıl)			
Ortalama±SS	6.70±7.61	3.42±3.10	5.65±6.61
Aralık	1-26	1-10	1-26
WISCI			
Ortalama±SS	8.33±7.11	9.00±8.22	8.55±7.29
Aralık	0-20	1-20	0-20

WISCI; Walking Index for Spinal Cord Injury.

Nöropatik ağrısı olan hastaların hepsi ağrı yayılımının baskın olarak lezyon seviyesinin altında olduğunu bildirmiştir. Nöropatik ağrının karakterini yansıtan en belirgin 2 özellik sorulduğunda; 8 hasta yanıcı/keskin olarak tariflerken, 3 hasta (20%) iğnelenme/karınçalanma, 2 hasta (13.3%) batıcı/zonklayıcı ve 2 hasta (13.3%) üşüme/keskin olarak tanımlamıştır.

Hastalar gün içinde NA'nın en şiddetli olduğu zaman dilimi sorgulamasında; 11 hasta (73.3%) sürekli, 2 hasta (13.3%) gece, 1 hasta (6.7%) sabah ve 1 hastada (6.7%) öğleden sonra en şiddetli olduğunu belirtmiştir.

Tablo 11. Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastaların LANSS ve BDE skorları

	NA'sı olan hastalar	NA'sı olmayan hastalar	Toplam
n, (%)	15 (68.2)	7 (31.8)	22 (100)
NRS* (Nöropatik Ağrı)			
Ortalama±SS	6.47±1.12	1.00±1.29	4.73±2.84
Aralık	5-8	0-3	0-8
LANSS ağrı skoru*			
Ortalama±SS	16.71±3.89	2.00±3.21	11.81±6.61
Aralık	12-24	0-8	0-24
Beck Depresyon Envanteri			
Ortalama±SS	19.46±9.97	16.57±3.89	18.54±9.97
Aralık	7-42	8-39	7-42

NRS: Numering rating skala.

*Nöropatik ağrılı ve ağrısız hastalar arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder (p=0.000)

Hasta ve kontrol grubunun rutin biyokimyasal ve serolojik testlerinin düzeyleri Tablo 12'de sunulmuştur. Kreatinin düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun rutin biyokimyasal ve serolojik testlerinin düzeyleri

	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Hemoglobin,	14.7±1.0	14.5±1.4	0.701
Beyaz küre, 10 ³ /µL	6.74±1.4	5.9±1.1	0.151
Sedimentasyon, mm/sa	9.2±7.0	9.4±8.7	0.889
ALT	18.0±8.6	21.1±6.6	0.326
Kreatinin*	0.6±0.1	0.7±0.1	0.004

* Hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder.

Hasta ve kontrol grubunun ACTH, TSH, Prolaktin, kortizol, DHEAS ve serbest T4 içeren bazal hormon düzeyleri Tablo 13'de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubu bazal hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun bazal ACTH, TSH, Prolaktin, kortizol ve sT4 düzeyleri

	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	<i>p</i>
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ACTH, pg/ml	27.18±11.79	22.19±12.51	0.284
Kortizol, µg/dl	13.77±4.32	10.65±3.87	0.060
DHEAS, µg/dl	155.97±78.49	139.69±103.10	0.642
TSH, µU/ml	1.59±0.90	1.47±0.91	0.739
sT4, pg/ml	1.29±0.16	1.37±0.18	0.237
Prolaktin, ng/ml	15.97±7.04	11.91±4.62	0.334

ACTH, Adrenokortikotropik hormon; TSH, Tiroid stimule edici hormon; sT4, serbest T4; DHEAS, Dehidroepiandrosteron sülfat

Hasta ve kontrol grubundaki erkek hastaların gonadal hormon düzeyleri; FSH (sırasıyla 7.34±4.46 ve 6.47±3.12 mIU/ml), LH (sırasıyla 6.30±2.96 ve 6.83±1.73 mIU/ml) ve total testosteron (sırasıyla 522.92±168.28 ve 532.08±118.47 pg/ml) düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

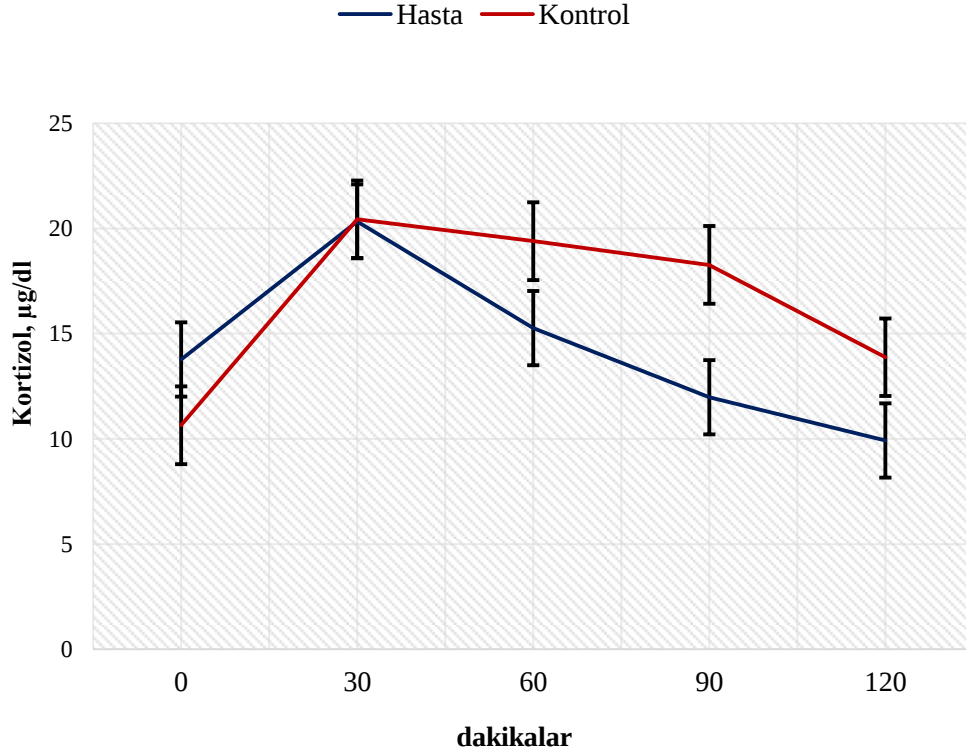
Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları Tablo 14’de sunulmuştur. Kontrol grubu 90. ve 120. dakika kortizol cevapları hasta grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$)

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları

Kortizol (µg/dl)	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	<i>p</i>
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
0. dakika	13.77±4.32	10.65±3.87	0.060
30. dakika	20.34±3.53	20.44±3.95	0.946
60. dakika	15.27±3.18	19.40±5.86	0.059
90. dakika*	11.98±2.80	18.27±6.26	0.012
120. dakika*	9.92±3.15	13.88±4.97	0.010

*Hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder.

1 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol cevaplarına her iki grupta da 30. dakikada ulaşılmıştır. Şekil 3’de hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimulasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği verilmiştir



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimulasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği.

1 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol cevaplarına 21 hastada (95%) 30. dakikada ulaşılırken, 1 hastada (4.5%) 60. dakikada ulaşılmıştır. Kontrol grubunda ise 4 kişide (40%) 30. dakikada, 4 kişide (40%) 60. dakikada ve 2 kişide (20%) 90. dakikada ulaşılmıştır ($p<0.05$). Hasta grubunun 1 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol yanıt ortalaması (20.45 ± 3.36 µg/dl) kontrol grubundan (23.83 ± 2.54 µg/dl) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 15).

1 µg ACTH stimulasyon testine dakikalara göre kortizol cevap grafiğinden trapezoid formülüne göre hesaplanan eğri altında kalan alan (AUC) Tablo 15’de sunulmuştur. Hasta grubunda AUC, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Tablo 15. 1 µg ACTH stimulasyon testine hasta ve kontrol grubunun pik kortizol ve AUC değerleri

1 µg ACTH stimulasyon testi	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Pik kortizol (µg/dl)*	20.45±3.36	23.83±2.54	0.008
AUC (kortizol cevabının)*	1783,84±331,56	2111,80±339,36	0.015

*Hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder.

1 µg ACTH stimulasyon testi pik kortizol yanıtta cut off değer 18 µg/dl kabul edilirse; 6 hastada (27.3%) cevap yokken, 16 hastada (72.7%) ve kontrol grubunun tamamında normal yanıt elde edildi. Eğer cut off değer 20 µg/dl kabul edilirse; 10 hastada (45.5%) cevap yokken, 12 hastada (54.5%) ve kontrol grubunun tamamında normal yanıt elde edildi (p=0.013).

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların kontrol grubuna göre 1 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları Tablo 16’da sunulmuştur. Nöropatik ağrısı olan hastaların 0., 30., dakika ortalama kortizol değerleri NA’sı olmayan hastalar ve kontrol grubuna göre göreceli yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). 1 µg ACTH stimulasyon testinde tek anlamlı farklılık; NA’sı olan ve olmayan hastaların 90. dakika ortalama kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı düşüktü (p<0.05).

Her üç grupta 1 µg ACTH stimulasyon testinde pik kortizol cevaplarına 30. dakikada ulaşılmıştır. Nöropatik ağrısı olan, NA’sı olmayan hastaların ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği Şekil 4’de sunulmuştur.

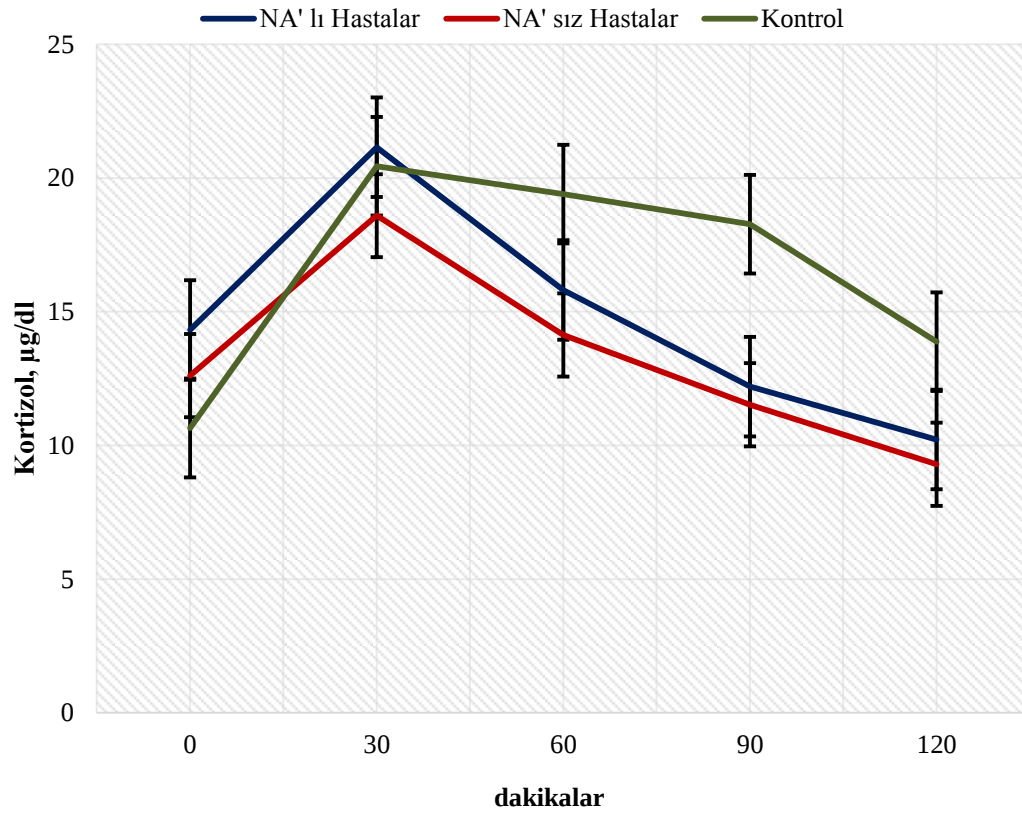
Tablo 16. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları

Kortizol (µg/dl)	NA'sı olan Hastalar (n=15)	NA'sı olmayan Hastalar (n=7)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
0. dakika	14.32±4.89	12.61±2.72	10.65±3.87
30. dakika	21.15±3.61	18.59±2.86	20.44±3.95
60. dakika	15.81±3.51	14.13±2.10	19.40±5.86
90. dakika	12.20±3.22*	11.52±1.67**	18.27±6.26
120. dakika	10.22±3.48	9.29±2.42	13.88±4.97

NA, nöropatik ağrı.

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0.004).

**Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0.009).



Şekil 4. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği.

1 µg ACTH stimülasyon testi pik kortizol yanıtta cut off değeri 18 µg/dl kabul edilirse; NA'sı olan 3 hastada (20.0%) ve NA'sı olmayan 3 hastada (42.9%) yeterli cevap elde

edilemedi. Eğer cut off değeri 20 µg/dl kabul edilirse; NA'sı olan 6 hastada (40.0%) ve NA'sı olmayan 4 hastada (57.1%) pik kortizol değerleri yetersiz olarak tespit edildi.

1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevabı ve kortizol cevap eğrisinin AUC değerleri Tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol 1 µg ACTH stimülasyon testine grubunun pik kortizol ve AUC değerleri

1 µg ACTH stimülasyon testi	NA'sı olan Hastalar (n=15)	NA'sı olmayan Hastalar (n=7)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Pik kortizol	21.15±1.61	18.93±2.31*	23.83±2.54
AUC	1843.38±386,32	1656.27±93.15**	2111,80±339,36

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0.009).

**Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0.006).

Nöropatik ağrısı olmayan hastalarda pik kortizol cevabı ve kortizol cevap eğrisinin AUC değeri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<=0.05).

Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları Tablo 18'de sunulmuştur. Hasta grubunda 0. dakika kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olmasına karşın, 60. dakika ve 90. dakika kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı düşüktü (p<0.05).

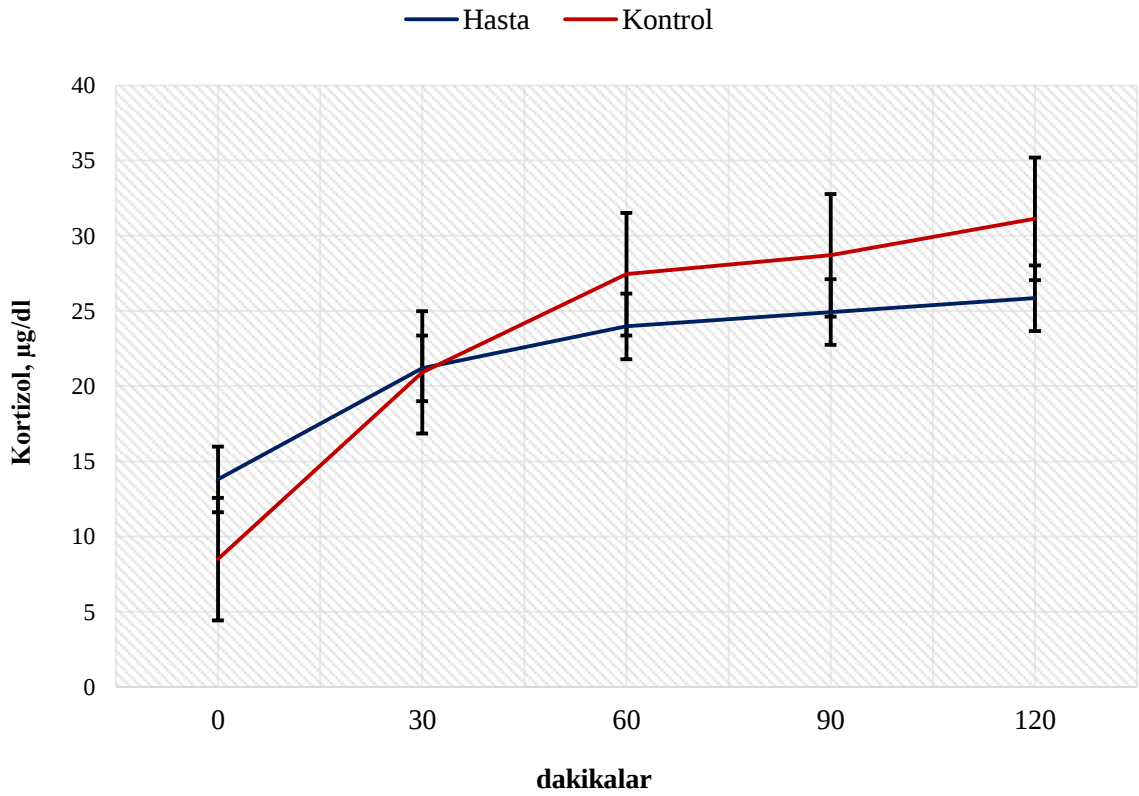
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları

Kortizol (µg/dl)	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
0. Dakika	13.81±4.40*	8.51±2.76	0.002
30. dakika	21.19±4.56	20.92±3.00	0.865
60. dakika*	23.98±4.74	27.45±3.25	0.045
90. dakika*	24.93±4.86	28.70±3.16	0.033
120. dakika	25.85±5.58	30.13±11.15	0.154

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder.

250 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol cevaplarına her iki grupta da 120. dakikada ulaşılmıştır. Şekil 5’de hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği verilmiştir

250 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol cevaplarına 2 hastada (9.1%) 30. dakikada ulaşılrken, 1 hastada (4.5%) 60. dakikada, 3 hastada (13.6%) 90. dakikada ve 16 hastada (72.7%) 120. dakikada ulaşılmıştır



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine dakikalara göre kortizol seyir grafiği.

Kontrol grubunda ise 4 hastada (40%) 60. dakikada, 3 hastada (30%) 90. dakikada ve 3 hastada (30%) 120. dakikada ulaşılmıştır ($p<0.05$). Hasta grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine pik kortizol yanıt ortalaması 26.34 ± 5.06 µg/dl olup kontrol grubundan 32.84 ± 9.47 µg/dl anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 19).

250 µg ACTH stimülasyon testi pik kortizol yanıtta cut-off değeri 20 µg/dl kabul edilirse; 3 hastada (13.6%) cevap yokken, 16 hastada (86.4%) ve kontrol grubunun tamamında normal yanıt elde edildi.

250 µg ACTH stimülasyon testine dakikalara göre kortizol cevap grafiğinden hesaplanan AUC değeri Tablo 19’da sunulmuştur. Hasta grubunda AUC, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol ve AUC değerleri

250 µg ACTH stimülasyon testi	Hasta (n=22)	Kontrol (n=10)	<i>p</i>
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Pik kortizol (µg/dl)*	26.34±5.06	32.84±9.47	0.025
AUC (kortizol cevabının)*	1810.00±329.72	2094.80±365.19	0.037

*Hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı ifade eder.

Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları Tablo 20’de sunulmuştur. 250 µg ACTH stimülasyon testine hasta ve kontrol grubu arasında dakikalara göre DHEAS cevabında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları

DHEAS (µg/dl)	Hasta (n=18)	Kontrol (n=10)	<i>p</i>
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
0. dakika	155.97±78.49	139.69±103.10	0.308
30. dakika	158.49±78.54	144.49±101.91	0.356
60. dakika	163.39±80.22	150.40±107.27	0.308
90. dakika	164.66±76.20	152.82±103.00	0.356
120. dakika	168.07±77.85	157.82±109.95	0.408

DHEAS, Dehidroepiandrosteron sülfat.

Tablo 21’ de hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS değerleri sunulmuştur. 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS değerleri hasta

grubunda 2 hastada (11.1%) 30. dakikada ulaşılırken, 2 hastada (11.1%) 60. dakikada, 2 hastada (11.6%) 90. dakikada ve 16 hastada (66.7%) 120. dakikada ulaşılmıştır

Kontrol grubunda ise 1 hastada (10%) 60. dakikada, 3 hastada (30%) 90. dakikada ve 6 hastada (30%) 120. dakikada ulaşılmıştır ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında pik DHEAS değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine pik DHEAS ve AUC değerleri

250µg ACTH stimulasyon testi	Hasta (n=18)	Kontrol (n=10)	<i>p</i>
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Pik DHEAS (µg/dl)	171.19±80.21	165.51±109.11	0.494
AUC (DHEAS cevabının)	8553.30±3614.42	8254.00±4532.14	0.524

AUC, Eğri altında kalan alan; DHEAS, Dehidroepiandrosteron sülfat.

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların kontrol grubuna göre 250 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları Tablo 22’de sunulmuştur.

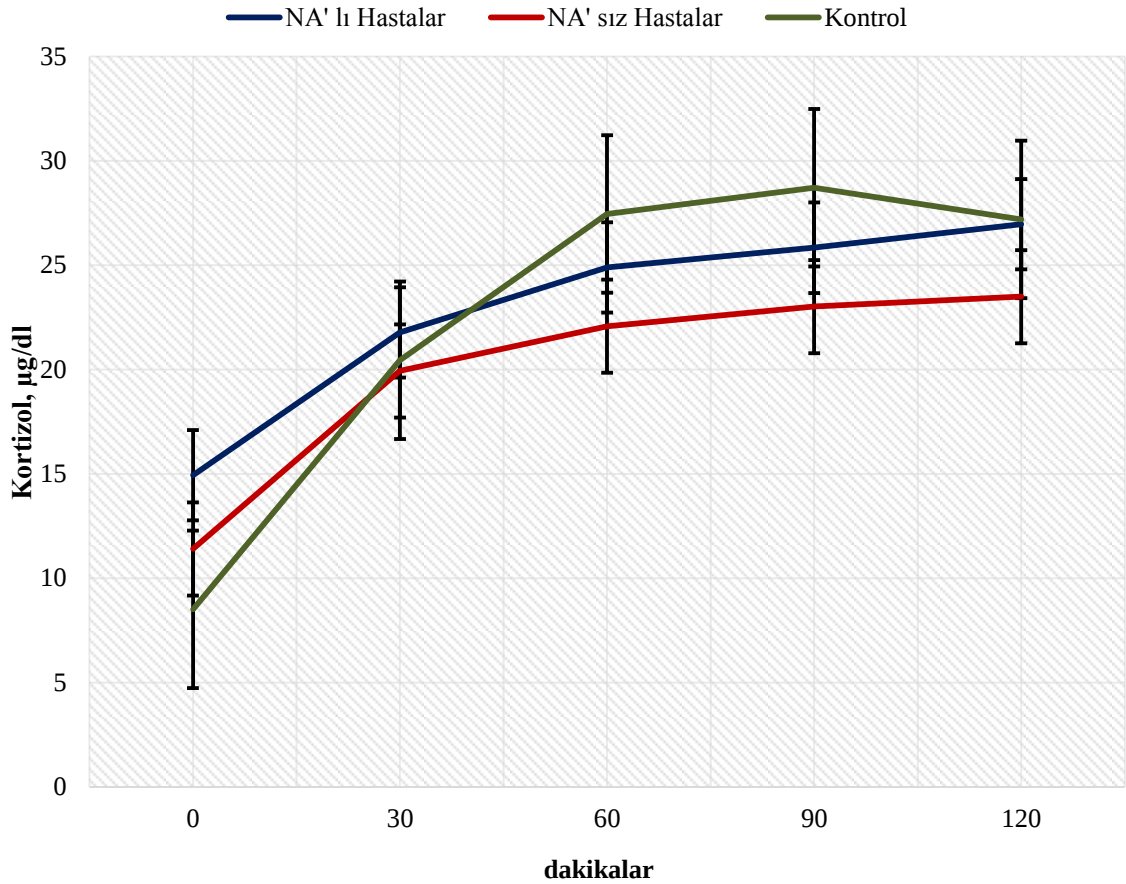
Tablo 22. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimulasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol cevapları

Kortizol (µg/dl)	NA’sı olan Hastalar (n=15)	NA’sı olmayan Hastalar (n=7)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
0. dakika	14.94±4.58*	11.40±2.98	8.51±2.76
30. dakika	21.78±5.18	19.93±2.74	20.44±3.95
60. dakika	24.88±5.07	22.07±3.51*	27.45±3.25
90. dakika	25.83±5.13	23.01±3.88	28.70±3.16
120. dakika	26.95±5.53	23.49±5.28	27.19±7.82

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder ($p=0.039$).

Nöropatik ağrısı olan hastaların 0. dakika ortalama kortizol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$). Nöropatik ağrısı olmayan hastaların 60. dakika ortalama kortizol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$).

Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 μg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği Şekil 6'da sunulmuştur.



Şekil 6. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 μg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika kortizol seyir grafiği.

250 μg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevabı ve kortizol cevap eğrisinin AUC değeri Tablo 23'de sunulmuştur. Nöropatik ağrısı olmayan hastalarda pik kortizol cevabı ve kortizol cevap eğrisinin AUC değeri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p\leq 0.05$).

Tablo 23. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol ve AUC değerleri

250 µg ACTH stimülasyon testi	NA'sı olan Hastalar (n=15)	NA'sı olmayan Hastalar (n=7)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Pik kortizol	27.13±5.48	24.63±3.81*	32.84±9.47
AUC	1871.53±383.21	1678.15±90.07**	2094,25±365.19

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0,049)

** Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder (p=0,005)

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların kontrol grubuna göre 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları Tablo 24'de sunulmuştur. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında 250 µg ACTH stimülasyon testine DHEAS cevapları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 24. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine 0., 30., 60., 90., ve 120. dakika DHEAS cevapları

DHEAS (µg/dl)	NA'sı olan Hastalar (n=13)	NA'sı olmayan Hastalar (n=5)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
0. dakika	151.21±86.51	168.34±58.85	139.69±103.10
30. dakika	150.72±84.09	178.70±65.58	144.49±101.91
60. dakika	155.91±86.14	182.83±66.60	150.40±107.27
90. dakika	158.57±83.17	180.51±59.08	152.82±103.00
120. dakika	161.22±84.53	185.85±61.40	157.82±109.95

DHEAS, Dehidroepiandrosteron sülfat; NA, Nöropatik ağrı.

Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevabı ve DHEAS cevap eğrisinin AUC değeri Tablo

25’de sunulmuştur. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevabı ve DHEAS cevap eğrisinin AUC değeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 25. Nöropatik ağrısı olan, olmayan hastalar ve kontrol grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS ve AUC değerleri

250 µg ACTH stimülasyon testi	NA’sı olan Hastalar (n=13)	NA’sı olmayan Hastalar (n=5)	Kontrol (n=10)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Pik DHEAS	163.88±86.64	190.17±64.79	169.16±89.59
AUC	8280.58±3966.19	9262.38±2731.27	8446.59±3885.04

AUC, Eğri altında kalan alan; DHEAS, Dehidroepiandrosteron sülfat.

Hastaların bazal kortizol düzeyleri ile ASIA, yaralanma seviyesi, WSCI skoru düzeyi ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası elde edilen pik kortizol değerleri ile 250 µg ACTH stimülasyon testi sonrası elde edilen pik kortizol değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, BDE skoru ile orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Nöropatik ağrı şiddeti ile LANSS ağrı skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon, pik kortizol ve kortizol eğrisinden elde edilen AUC değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Son olarak, yaş ile pik DHEAS düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların bazal kortizol, pik kortizol, nöropatik ağrı şiddeti ve yaş ile ilişkili korelasyonlarının değerlendirilmesi.

		r	p
Bazal kortizol	ASIA	-0.439	0.041
Pik kortizol/1µg	Yaralanma seviyesi	-0.518	0.014
ACTH testi	WISCI	-0.575	0.005
	Pik kortizol/1µg ACTH testi	0.538	0.031
	Pik DHEAS/250 µg ACTH testi	0.525	0.037
	Pik kortizol/250 µg ACTH testi-	0.604	0.010
Pik kortizol/250 µg	AUC/250 µg ACTH testi-kortizol	0.763	0.000
ACTH testi	BDE	-0,475	0.006
	Yaralanma süresi	0.488	0.021
NRS (NA)	LANSS ağrı skoru	0.836	0.000
	Pik kortizol/1µg ACTH testi	0.500	0.018
	Pik kortizol/250 µg ACTH testi	0.441	0.040
	AUC/1 µg ACTH testi-kortizol	0.504	0.017
	AUC/250 µg ACTH testi-kortizol	0.506	0.016
Yaş, yıl	Pik DHEAS/250 µg ACTH testi	-0.445	0.018

NRS, numering rating skala; NA, nöropatik ağrı; AUC, eğri altında kalan alan.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma SKY'li hastalarda HPA-aks fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada, SKY'li hastalarda sağlıklı bireylere göre HPA-aks eksenini değerlendiren dinamik uyarılma testlerine serum kortizol yanıtları daha düşük bulundu.

Çalışmamızda bazal ACTH, kortizol ve DHEAS düzeyleri SKY'li hastalarda kontrol grubundan daha yüksek saptanmasına rağmen kontrol grubu ile anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca tüm hastalarda ACTH ve bazal kortizol seviyeleri normal aralıkta saptandı.

Daha önceki yapılan çalışmalarda SKY'li hastalarda bazal ACTH ve kortizol düzeyleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir (90, 91, 117). Campagnolo DI ve ark. kronik SKY'li hastalarda bazal kortizol ve DHEAS düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuştur. Huang ve ark. yaptıkları çalışmada ise SKY'li hastalarda ortalama normal bazal kortizol düzeyleri saptanmasına rağmen kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır (11). Daha önceki yapılan çalışmada da gösterildiği gibi yaralanma seviyesi bazal kortizol düzeyini etkilememesine rağmen komplet veya inkomplet yaralanma bazal kortizol düzeylerini etkiliyor olabilir. Gerçekten de bizim çalışmamızda da komplet yaralanmalı hastalarda bazal kortizol düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksekti (komplet yaralanmalı hastalarda, 14.95 ± 4.25 µg/dl; kontrol grubunda 10.65 ± 3.87 µg/dl). Bu nedenle çalışmalarda saptanan SKY'li hastalardaki bazal ACTH ve kortizol düzeyleri ile ilgili uyumsuzluk, adrenal fonksiyonlar hakkında yorum yaparken karışıklığa yol açabilir.

Adrenal yetmezlikli hastalarda bazal kortizol düzeyleri normal olabilir ancak normal aralığın üzerinde bir bazal kortizol düzeyinin saptanma ihtimali de düşüktür. Bu nedenle HPA-aks fonksiyonlarının normal olup olmadığı araştırılırken veya relatif bir adrenal yetmezlikten şüphelenildiğinde dinamik testlerin yapılması önerilir (118).

Çalışmamızda 1 µg ACTH stimülasyon testine 10 hastada azalmış kortizol yanıtı elde edilmiştir. Başka bir deyişle düşük doz ACTH stimülasyon testinde kortizol cut-off değeri 20 µg/dl kabul edildiğinde; hastaların 45.5%'inde yeterli yanıt elde edilememiştir. Kontrol grubunda ise tüm katılımcılarda yeterli yanıt elde edilmiştir.

Spinal kord yaralanması sonrası nöroendokrin değişiklikler gelişebildiği daha önceki çalışmalarda iyi dökümanite edilmiştir. Kronik SKY'li hastaların büyük bir kısmında LHRH ve TRH stimülasyonuna artmış yanıt saptanması SSS' de dopaminerjik tonusta azalma ile ilişkili olabilir (7). Diğer taraftan hastaların yarısından fazlasında GHRH stimülasyonuna azalmış ve/veya gecikmiş GH cevabı saptanmıştır (8). Tüm bu bulgular kronik SKY'li hastalarda santral nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada elde edilen SKY'li hastalarda 1 µg ACTH stimülasyon testine azalmış kortizol yanıtları daha önce SKY'li hastalarda düşük doz ve standart doz ACTH stimülasyon testinin karşılaştırıldığı Wang Y.H ve ark. yaptığı çalışma ile uyumludur. Bu çalışmada hastaların 47,6%'sında düşük doz ACTH stimülasyon testine 20 µg/dl kortizol cevabı elde edilememiştir (10). Çalışmamız aynı zamanda SKY'li erkeklerin çoğunda adrenal rezervin bozulduğunu gösteren başka bir çalışmanın sonuçlarını doğrulamıştır. Bu çalışmada CRH stimülasyon testinde hastaların yaklaşık yarısında yeterli kortizol cevabı elde edilememiştir (11). Ayrıca yine aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre CRH uyarı testine hastalarda anlamlı düşük kortizol yanıtları elde edilmiştir. Nicholas ve ark. yaptıkları çalışmada ise 14 paraplejik hastada intravenöz ACTH' a normal plazma 17-OH kortikosteroid yanıtı elde edilmiştir (119). Ancak bu çalışmada hastaların hepsinde yaralanma süresi 3 aydan daha kısaydı. CRH ve ACTH stimülasyon testlerinin yapıldığı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da yaralanma süresi bir yıldan uzundu. Muhtemelen SKY ile ilişkili HPA-aks değişikliklerinin gelişmesi için zaman gerekmektedir.

Bizim çalışmamız ve önceki çalışmalardaki ACTH uyarı testlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde kronik dönemde SKY'li hastalarda adrenal rezervin bozulduğuna işaret etmektedir. Ayrıca Kaplan ve ark. 60 paraplejik hastada intramusküler ACTH enjeksiyonu sonrası hastaların yarısından azında idrarda 17-ketosteroid ve 17-OH kortikosteroid atılımında artış olduğunu rapor etmişlerdir (92). Bu nedenle SKY'li hastalarda adrenal rezervin bozukluğunun yanı sıra kortizolün metabolik klirensinde de değişiklik olabilir.

Spinal kord yaralanmasının akut döneminde ACTH' a normal yanıt elde edilmesi HPA aksının akut stres cevabını düşündürmektedir. Kronik dönemde meydana gelen değişiklikler adrenal rezervin azaldığını işaret etmektedir. Aynı zamanda CRH uyarı testine bozulmuş ACTH yanıtı kortikotropik rezervinde bozulduğunu göstermektedir. Huang ve ark. nın yaptığı çalışmada insülin hipoglisemi testine 9 hastada minimal veya hiç ACTH ve kortizol cevabı elde edilememiştir (119). Bu sonuçlar SKY'si olan hastalarda hipotalamus ve/veya ilişkili üst merkezlerin santral defektinin de geliştiğini düşündürmektedir.

Adrenal bez spinal kordun torakolomber segmentinden köken alan pregangliyonik sempatik nöronlardan innervasyon alır. Sempatik innervasyonun postgangliyonik dallarının büyük bir kısmı adrenal medullada sonlansa da, adrenal korteksin medulla ile birlikte hem sempatik hem de duysal (afferent) sinir sonlanmalarını paylaştığı gösterilmiştir (120, 121). Splanknik sinirlerin kesilmesi sonrası stres ve stressiz koşullarda kortikosteroid sekresyonunda değişiklikler meydana gelmiştir. Ancak çalışmalar sinirsel innervasyonun in vivo steroidogenezis üzerine çok güçlü bir etkisinin olmadığını göstermiştir (122). Bunu gösteren çalışmalardan birinde üst düzey SKY olan hastalarda, plazma kortizol ve epinefrin düzeyleri (egzersiz öncesi, esnasında ve sonrasında) bilinçli olarak ortaya çıkarılan otonomik disrefleksi koşullarında anlamlı bir artış göstermemiştir (123). Bu nedenle adrenal korteksi innerve eden afferent ve efferent sinir yollarının ACTH aracılı kortizol sekresyonunun feedback kontrolünde düzenleyici rolü olabilir. Bu bulgular kronik SKY'li hastalarda bozulmuş sinirsel innervasyon ve ACTH salınımının birlikte adrenokortikal rezervin azalmasına ve böylece kortizol cevabının bozulmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda 1 µg ACTH stimülasyon testine hastaların %45.5'inde yetersiz kortizol yanıtı elde edilmiştir (<20 µg/dl). Ancak çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde adrenal yetmezlik bulguları yoktu. Yapılan çalışmalar SKY'li hastalarda fizyolojik stress altında yapılmış ve bizim çalışmamızda da teyit edildiği gibi yeterli bazal kortizol düzeyleri elde edilmiştir. Literatürde tetraplejik bir hastada yaralanmadan yıllar sonra bir cerrahi işlem sonrası adrenal yetmezlik bulguları gelişmiş ve bu durum yazarlar tarafından kronik adrenal yetmezliğin akut alevlenmesi olarak rapor edilmiştir (93). Claus-Walker ve ark. yaptıkları çalışmada kronik SKY'li hastada lezyon seviyesinin altındaki çeşitli sebeplere bağlı uygulanan cerrahi sonrası idrarda 17-OH kortikosteroid düzeyinde artış olmadığını, buna karşın 3 tetraplejik hastada kronik enfeksiyonun şiddetlenmesi sırasında idrar 17-OH kortikosteroid düzeyinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (124). Belki de bizim çalışmamızda da teyit edildiği gibi 1 µg ACTH stimülasyon testine yetersiz kortizol yanıtı olan hastalarda suprafizyolojik stres durumunda adrenal yetmezlik bulguları gelişiyor olabilir. Ancak adrenal yetmezlik belirtileri ve bulguları zayıf gelişen veya SKY'li hastalarda kronik dönemde sık görülen çeşitli hastalıklarla karışabildiği için ayırıcı tanıda atlanıyor olabilir. Gerçekten de SKY'li bazı hastalarda görülen depresyon veya enfeksiyon gibi hastalıklar, hipotansiyon, halsizlik gibi bulgular belkide adrenal yetmezlik belirtilerinin bir komponenti olabilir.

Çalışmamızın ikinci basamağında elde edilen kayda değer diğer bir sonuç 250 µg ACTH stimülasyon testine kortizol cevapları hasta grubunda 0. dakika kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek olmasına karşın, 60. dakika ve 90. dakika kortizol değerleri kontrol grubundan anlamlı düşüktü. 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevaplarına her iki grupta da 120. dakikada ulaşılmıştır. Hasta grubunun 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıt ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanmıştır. 1 µg ACTH stimülasyon testinde pik kortizol cevabı hastaların %45.5'inde baskılanmış iken 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevabı sadece hastaların %13.6'sında baskılanmış olarak saptandı. Wang Y.H ve ark. yaptığı çalışmada ise hastaların %23.8'inde 20 µg/dl'nin altında cevap elde edilmiştir (10). Ancak bu çalışmada standart yüksek doz ACTH testinde ACTH dozu 200 µg olarak uygulanmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hastalarda daha yüksek bir oranda 20 µg/dl altında cevap elde edilmiş olabilir. Bu çalışmadaki ikinci önemli farklılık 200 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevapları 30. ve 60. dakikada

değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 250 µg ACTH stimulasyon testinde pik kortizol yanıtlarına, 120 dakika sonra ulaşılmıştır. Eğer çalışmamızda 250 µg ACTH stimulasyon yapılırken 30. veya 60. dakikada testin kesilmesi durumunda kortizol cut-off yanıtları 20 µg/dl kabul edildiğinde; sırasıyla %36.4 ve %27.3'üne yanlış pozitif değer elde edilmiş olacaktı. Bu nedenle önceki çalışmalar ile belirtildiği gibi hasta adrenal yetmezliğin klinik özelliklerini göstermediği sürece, standart doz ACTH stimulasyon testi, 20 µg/dl'lik yeterli bir kortizol yanıtının 90 dakika içinde sağlanamaması durumunda 120 dakika kadar uzatılması önerilmektedir (106).

Sonuç olarak çalışmamız SKY'li hastalarda hafif derecede adrenal yetmezliğin tespit edilmesinde 1 µg ACTH stimulasyon testinin 250 µg ACTH stimulasyon testinden daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, hafif dereceli adrenal yetmezliği saptamada standart yüksek doz ACTH testine kıyasla düşük doz ACTH testinin daha yüksek hassasiyetini ortaya çıkaran daha önceki çalışmalarla uyumludur (125).

Çalışmamızda SKY'li hastalarda uygulanan ACTH dozuna bağlı olarak artan kortizol yanıtları elde edilmiştir. ACTH dozu ne kadar yüksekse, pik kortizol o kadar yüksek ve kortizol pikinin görünümü daha geç ortaya çıkmaktadır. Fizyolojik dozlarda ACTH enjeksiyonundan sonra daha küçük pik kortizol yanıtlarının 30. dakika elde edilmesi, adrenal bezin hızlı kortizol havuzundan serbestleştirildiğini ve adrenal bezin kütlesi ile doğru orantılı olduğunu düşündürmektedir. Suprafizyolojik dozlarda ACTH verilmesinden sonra daha büyük kortizol yanıtlarının 120 dakikada elde edilmesi, adrenal bezin hızlı kortizol havuzu ve deposunun yanısıra yeni sentezlenen kortizolünde rol oynadığı söylenebilir. Sağlıklı kişilerde ise intravenöz ACTH stimulasyonuna yanıtlar hızlı kortizol havuzundan elde edilmekte ve bu nedenle 1 ve 250 µg ACTH stimulasyon testinin 30. dakikalarında benzer yanıtlar elde edilmektedir (106). Sonuç olarak adrenal atrofi durumunda yüksek doz ACTH uyarısına düşük doz ACTH uyarısından daha yüksek kortizol yanıtları elde edilmektedir.

Çalışmamızda da 1 µg ACTH stimulasyon testinde bazal kortizol düzeyleri ile pik kortizol yanıtları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmasna rağmen 250 µg ACTH stimulasyon testinde yoktu. Daha önceki çalışmalarda teyit edildiği gibi ACTH stimulasyonuna karşı serum kortizol cevabı, bazal kortizol seviyesi ile orantılıdır (106). Ancak test sırasında kortizol artışı bazal serum kortizol düzeyleri ile ters korelasyon

gösterdiği için, adrenal yeterliliğin tahmininde kortizol artışının kullanılmasının uygun olmadığı kabul edilmektedir.

Bu çalışma NA'sı olan SKY'li hastalarda 1 µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtlarının NA'sı olmayan hastalar ve kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Ancak NA'sı olmayan hastalarda ise pik kortizol yanıtları kontrol grubundan anlamlı düşüktü. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla SKY'li hastalarda nöropatik ağrı ile HPA-aks fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmadır.

Kronik ağrı kronik stresin bir biçimi olarak kabul edilebilir ve fibromyalji (126), kronik pelvik ağrı (96), başarısız bel cerrahisi (127) ve kronik bel ağrısı (95) gibi kronik ağrı bozukluklarında HPA-aks aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur. Kronik ağrı bulunan hastalarda ağrılı uyarılara ve ardışık strese kronik maruziyet, ilk önce aşırı glukokortikoid salınımına ve daha sonra HPA-aksının disfonksiyonuna yol açarak genel olarak düşük kortizol düzeylerine yol açabilir. Ayrıca, kronik ağrısı olan hastalarda hipokortizolizmin ağrı algılamasını değiştirebileceği ve dolayısıyla ağrının kronikleşmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (95).

Spinal kord yaralanmasına bağlı gelişen NA'da kronik strese neden olan bir kronik ağrı olarak düşünülebilir. Ancak SKY'de NA oluşumundaki mekanizmalar kronik ağrı bozukluklarından farklıdır. SKY'de direk olarak spinal kord hasarı meydana gelir ve periferden ağrı iletimini üst merkezlere taşıyan sinirlerde hasar meydana gelir. Sinir hasarı sonucu oluşan inflamasyon, doku hasarının önemli bir bileşenidir ve NA'nın başlamasında ve devamında katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. İnflamasyona cevap olarak, HPA-aksının aktivasyonunu da içeren karmaşık nöroendokrin yollar aktive olur. HPA-aks aktivasyonu sonucu salgılanan glukokortikoidler potent steroidlerdir ve vücutta anti-inflamatuvar fonksiyonları iyi bilinmektedir (128). Nöropatik ağrısı olan KBAS'lı hastalarda yapılan bir çalışmada spontan ağrı ataklarının sıklığı; azalmış sabah kortizolu ve baskılanmış diurnal kortizol ritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Ancak KBAS tedavisinde kullanılan sentetik GK'lerin etkileri ağrı üzerine dolaylı (ödem vb) ve geçicidir. Aksine çalışmamızda NA'lı hastalarda pik kortizol değerleri kontrol grubundan düşük olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık yoktu. NA'sız hastalarda ise daha düşük pik kortizol değerleri saptandı. Bu nedenle KBAS'lı

hastaların aksine NA'sı olan SKY'li hastalarda yüksek pik kortizol değerleri iki farklı şekilde açıklanabilir.

İlk olası mekanizma SKY'li hastalarda GK'ler NA'nın süresini ve şiddetini artırıyor olabilir. Gerçekten de son çalışmalarda hem endojen kortizol/kortikosteron hemde sentetik GK'lerin NA'nın ciddiyetini veya süresini arttırabileceği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Periferik sinir hasarı oluşturulan deney hayvanlarına bir GK reseptör antogonisti olan RU486 uygulandığında NA'nın inhibe olduğu gözlemlenmiştir (129). Diğer bir deneysel çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturularak mekanik allodinia ve hiperaleji gelişen ratlarda nosiseptif stres sonrası plazma ACTH ve kortikosteron düzeyleri başlangıca göre anlamlı artarken, bu artış kontrol grubu ratlardan farklı değildi (14). Aynı çalışmada stres uygulanması sonrası siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlar ve kontrol grubu arasında parvoselüler PVN içindeki CRF ve AVP mRNA ekspresyonu açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak NA oluşturulan ratlarda bazal HPA-aks fonksiyonları ve stress sonrası HPA-aks cevapları değişmemiştir. Kronik SKY'li hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise, stimülasyon testlerinde bozulmuş adrenal rezerv saptanmasına rağmen kontrol grubuna göre adrenal bez hacminin hastalarda anlamlı artmış olduğu tespit edilmiştir (12). Yazarlar bu durumun zona glomerulosa hiperplazine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak bu çalışmada hastalar NA açısından değerlendirilmemiştir. NA'sı olan SKY'li hastalarda adrenal bez hacimini araştıran ileri çalışmalar HPA-aks fonksiyonları açısından daha ileri bilgiler sağlayabilir.

Glukokortikoidler reseptörleri aracılığıyla doğrudan ve dolaylı olarak NA ile ilişkili bir çok genin; brain derived neurotrophic factor (BDNF), NMDA reseptörleri, kalsitonin geni ile ilişkili polipeptid alfa (CGRP), interlekin-6 (IL- 6), protein kinaz C-gamma (PKC- γ), N-tipi kalsiyum kanalları, spinal glutamat taşıyıcı EAAC1, kalirin ve kanabinoid-1 ekspresyonunu düzenler. Bu proteinlerin veya reseptörlerin çoğu NA gelişiminde ve devam etmesinde rol oynar (128). Deneysel olarak periferik sinir hasarı ile NA davranışları (termal hiperaleji ve mekanik allodynia) oluşturulan ratlarda, NA davranışlarının gelişmesine paralel bir zaman sürecinde primer olarak ipsilateral spinal kord arka boynuz içinde olmak üzere bölgeye-spesifik nöronal GK reseptörlerinin ekspresyonunun başladığı gösterilmiştir. Nöronal GK reseptör artışına spinal IL-6 ve protein kinaz C artışı eşlik etmiştir. Adrenelektomi uygulanan aynı ratlarda ise NA

davranışlarının gelişimi önlenmiştir (130). Bu nedenle travmatik SKY'li hastalarda akut dönemde tedavide sıklıkla kullanılan sentetik GK'ler, ters etkiyle SSS içinde GK reseptör aktivasyonuna yol açarak NA gelişimini ve şiddetini artırıyor olabilir.

Nöropatik ağrılı SKY'li hastalarda sağlıklı gönüllüler ile benzer pik kortizol değerleri elde edilmesinde olası ikinci mekanizma SKY sonrası oluşan NA; kişi özelliklerine bağlı olarak HPA-aksını uyarıyor olabilir. Burada üzerinde en çok üzerinde durulan durum eşlik eden stres ilişkili bozukluklardır. İlginç olarak ağrısı olmayan depresyonlu hastalarda sıklıkla artmış kortizol seviyeleri saptanmıştır (131). Ancak kronik ağrılı duruma eşlik eden depresyon veya anksiyete bozukluğu olan hastalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Generaal ve ark. yaptığı bir çalışmada depresyon veya anksiyete bozukluğunun eşlik etmediği kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda azalmış hipokortizolizm ile karakterize HPA-aks fonksiyonları saptanırken, depresyon veya anksiyete bozukluğu olan hastalarda ise kortizol değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır (132). Diğer bir çalışmada ise kronik pelvik ağrılı ve düşük depresyonlu kadınlarda, kronik pelvik ağrılı ve yüksek depresyonlu kadınlara kıyasla, psikososyal strese karşı ACTH yanıtları artarken kortizol yanıtlarında bir farklılık yoktu. Aynı çalışmada ACTH stimülasyon testinde, yüksek depresyonu olan kronik pelvik ağrılı hastalarda kortizol yanıtlarının arttığı gösterilmiştir (133).

Bu çalışmada BDE ile pik kortizol değerleri arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Buna karşın BDE skorları NA'lı hastalar ile NA'sız hastalar arasında benzerdi. Kronik NA'nın limbik sistem içinde kronik stres ve depresyon gibi stres-ilişkili bozukluklardakine benzer değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda santral amigdalada CRH mRNA ekspresyonu artarken, GK reseptör mRNA ekspresyonu medial ve santral amigdalada artmıştır. Aynı çalışmada bu ratların bazal veya stres-ilişkili HPA-aks fonksiyonu değişmemiştir (99). Sonuç olarak SKY'li hastalarda stres ilişkili bozukluklar NA olsun veya olmasın HPA-aksını negatif yönde etkiliyor olabilir.

Bu çalışma SKY'li hastalarda 250 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS değerlerinin kontrol grubundan göreceli yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir. Ayrıca NA'sı olan hastalarda da pik DHEAS değerleri kontrol grubundan farklı değildi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız SKY'li hastalarda

ACTH stimulasyon testi ile DHEAS cevaplarını inceleyen ilk çalışmadır. Campagnolo DI ve ark. kronik teraplejik hastalarda bazal DHEAS düzeylerini paraplejik hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada paraplejik hastalarda bazal DHEAS düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi (90). Bizim çalışmamızda katılımcıların büyük bir kısmının paraplejik olması nedeniyle bazal DHEAS düzeyleri açısından kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamış olabilir. Ancak SKY'li hastalarda DHEAS düzeyleri ile ilişkili literatürde çok az sayıda çalışma nedeniyle kesin değerlendirme yapmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

DHEA ve onun sülfatlanmış türevi DHEA-S, insanlardaki en bol steroidlerdir. Kortizolle birlikte ACTH'a yanıt olarak adrenal kortekste DHEA üretilir ve sayısız fizyolojik antiglukokortikoid özellikler gösterir. Dolaşımdaki DHEA-S, kortizolün yaklaşık 10 katı kadardır ve klirensi yavaştır. Kandaki DHEA konsantrasyonları, ACTH uyarımı ve akut stres koşulları altında kortizol ile paralel olarak salınır. Ancak kortizol konsantrasyonlarında değişiklik olmaksızın veya yükselme ile azalmış DHEA konsantrasyonlarından kaynaklanan, kortizol-DHEA oranındaki artma kronik hastalıklar ve stress-ilişkili bozukluklarda gösterilmiştir (134). Yüksek kortizol-DHEA oranı, adrenokortikal steroid sekresyonundaki değişimi gösterir ve fonksiyonel hiperkortizolizm ortamı oluşarak vücudtaki immunolojik ve metabolik aktivitelerde kortizolün göreceli baskın etkisi görülür.

Çalışmamızda SKY'li hastalarda 250 µg ACTH stimulasyon testinde pik kortizol/DHEAS oranı kontrol grubundan göreceli düşük saptanmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık yoktu. İlginç olarak SKY'li hastalarda pik kortizol/DHEAS oranı ile LANSS ağrı skoru arasında orta derece pozitif korelasyon saptanmıştır. Kronik fibromiyaljisi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada DHEA-S düzeylerinin, ağrı eşiği ve toleransı ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (135). Diğer bir çalışmada DHEAS düzeylerinin kronik kas-iskelet ağrısı olan hastalarda ağrı yoğunluğu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (136). Kronik DHEA tedavisi, deneysel olarak siyatik sinir hasarı oluşturulan NA'lı ve kontrol grubu hayvanlarda bazal nosiseptif eşikleri arttırmıştır (137). Daha önceki sonuçlar ve bizim sonuçlarımız birlikte ele alındığında DHEA'nın kronik ağrılı hastalarda ağrı algısı ile ilişkili olduğunu ve SKY'li hastalarda normal veya yüksek DHEA düzeylerinin artmış NA şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada bazal ACTH, kortizol ve DHEAS düzeyleri SKY'li hastalarda kontrol grubundan daha yüksek saptanmasına rağmen kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. HPA-aks eksenini değerlendiren dinamik uyarılma testlerine, pik kortizol yanıtları sağlıklı bireylerden anlamlı düşük saptanmıştır. 1 µg ACTH stimülasyon testinde hastaların %45.5'inde yeterli pik kortizol yanıt elde edilememiş iken 250 µg ACTH stimülasyon testinde hastaların %13.6'sında yeterli kortizol yanıtları elde edilememiştir. Bu sonuçlar SKY'li hastalarda azalmış adrenal rezerv ile birlikte HPA aks fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu göstermiştir. Ayrıca SKY'li hastalarda hafif derecede adrenal yetmezliğin tespit edilmesinde 1 µg ACTH stimülasyon testinin 250 µg ACTH stimülasyon testinden daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada NA'sı olan SKY'li hastalarda 1 µg ve 250 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları kontrol grubundan düşük olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca NA'sı olmayan hastalarda ise pik kortizol yanıtları kontrol grubundan anlamlı düşüktü. Çalışmamız literatürü taradığımızda SKY'li hastalarda NA ile HPA-aks fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırma olduğunu gördük. Nöropatik ağrıda HPA-aks fonksiyonlarını değerlendiren insan ve deneysel çalışmaların farklı sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde NA'sı olan SKY'li hastalarda bazal HPA-aks fonksiyonları ve ACTH stimülasyon testlerine kortizol yanıtları değişmemiştir. Bu nedenle SKY'li hastalarda glukokortikoidler NA'nın süresini ve şiddetini pozitif yönde etkiliyor olabilir.

Bu alışma SKY’li hastalarda 250 µg ACTH stimulasyon testine pik DHEAS değerlerinin kontrol grubundan göreceli yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir. Ayrıca NA’sı olan hastalarda da pik DHEAS değerleri kontrol grubundan farklı değildi. İlginç olarak SKY’ li hastalarda pik kortizol / DHEAS oranı ile LANSS ağrı skoru arasında orta derece pozitif korelasyon vardı. Literatürü incelediğimizde çalışmamız SKY’li hastalarda ACTH stimulasyon testi ile DHEAS cevaplarını inceleyen ilk çalışma olduğunu gördük. Daha nceki sonuçlar ve bizim sonuçlarımız birlikte ele alındığında DHEAS’ın kronik ağrılı hastalarda ağrı algısı ile ilişkili olduğunu ve SKY’li hastalarda normal veya yüksek DHEAS düzeylerinin artmış NA şiddeti ile ilişkili olabiliceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Bickenbach J FB-S, Knott J, Shakespeare T, Stuck G, Tharion G, Wee J. Understanding spinal cord injury. Chan M, editor. Malta: World Health Organization; 2013. 250 p.
2. Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury. *Pain*. 2013;154:S71-S6.
3. Cardenas DD, Turner JA, Warms CA, Marshall HM. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Reh*. 2002;83(12):1708-14.
4. Saulino M, Averna JF. Evaluation and Management of SCI-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(9):53.
5. Siddall PJ, Middleton JW. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. *Pain Manag*. 2015;5(6):493-507.
6. Kramer JL, Minhas NK, Jutzeler CR, Erskine EL, Liu LJ, Ramer MS. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res*. 2016 Sep 12.
7. Huang TS, Wang YH, Chiang HS, Lien YN. Pituitary-testicular and pituitary-thyroid axes in spinal cord-injured males. *Metabolism*. 1993;42(4):516-21.
8. Huang TS, Wang YH, Lien IN. Suppression of the hypothalamus-pituitary somatotrope axis in men with spinal cord injuries. *Metabolism*. 1995;44(9):1116-20.
9. Claus-Walker JL, Carter RE, Lipscomb HS, Vallbona C. Analysis of daily rhythms of adrenal function in men with quadriplegia due to spinal cord section. *Paraplegia*. 1969;6(4):195-207.
10. Wang YH, Huang TS. Impaired adrenal reserve in men with spinal cord injury: results of low- and high-dose adrenocorticotropin stimulation tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(8):863-6.
11. Huang TS, Wang YH, Lee SH, Lai JS. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Reh*. 1998;77(2):108-12.
12. Lee WJ, Wang YH, Su CT, Chen SJ, Li YW, Huang TS. Adrenal gland volume after spinal cord injury. *Am J Phys Med Reh*. 2002;81(7):483-8.

13. Park JY, Ahn RS. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1557-68.
14. Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Normal hypothalamo–pituitary–adrenal axis function in a rat model of peripheral neuropathic pain. *Brain Res*. 2005;1044(2):216-26.
15. Kirshblum S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2004;27(4):342-50.
16. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet* (London, England). 2002;359(9304):417-25.
17. Harkey HL 3rd, White EA 4th, Tibbs RE Jr, Haines DE. A clinician's view of spinal cord injury. *Anat Rec B New Anat*. 2003;271(1):41-8.
18. Bütün B. Spinal Kord Yaralanmasının Tarihçesi, Temel Esasları ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics* 2011;4(2):1-6.
19. Spinal cord injury facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*. 2013;36(1):1-2.
20. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord*. 2012;50(5):365-72.
21. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, et al. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord*. 2000;38(11):697-701.
22. Karamahmetoglu SS, Nas K, Karacan I, et al. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: an epidemiological study. *Spinal Cord*. 1997;35(8):531-3.
23. Van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):184-92; discussion 92.
24. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(5):254-64.
25. Erçalık C, Karaman NS. Spinal Kord Yaralanmasında Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics*. 2011;4(2):7-10.
26. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1027-39.

27. Silva NA, Sousa N, Reis RL, Salgado AJ. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Prog Neurobiol*. 2014;114:25-57.
28. Lee J, Thumbikat P. Pathophysiology, presentation and management of spinal cord injury. *Surgery (Oxford)*. 2015;33(6):238-47.
29. Diaz E, Morales H, editors. Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. *Semin Ultrasound, CT and MRI*; 2016: Oct;37(5):360-71.
30. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med*. 2011;34(6):535-46.
31. Kirshblum S, Waring W 3rd. Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(3):505-17, vii.
32. Erhan B. Updates in ASIA Examination: Definitions. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61(1).
33. Yılmaz F. İnkompakt Spinal Kord Yaralanmaları ve Fonksiyonel Değerlendirmede Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics*. 2011;4(2):28-33.
34. Foo D, Rossier AB. Anterior spinal artery syndrome and its natural history. *Spinal cord*. 1983;21(1):1-10.
35. Tattersall R, Turner B. Brown-Séquard and his syndrome. *The Lancet*. 2000;356(9223):61-3.
36. Bell SE, Beauchamp KM. Conus Medullaris Syndrome. *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*: Springer; 2012. p. 606-11.
37. Spector LR, Madigan L, Rhyne A, Bruce Darden I, Kim D. Cauda equina syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(8):471-9.
38. Gündüz B, Erhan B. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Revised 2011: Turkish Translation of Worksheet. *Turk J Phys Med Rehab*. 2012;58(1).
39. Yalcinkaya EY. Updates in ASIA Examination: Sensory Examination. *Turk J Phys Med Rehab*. 2015;61:S6-S9.

40. Erhan B, Gündüz B. Updates in ASIA Examination: Upper Extremity Motor Examination. *Turk J Phys Med Rehab*. 2015;61(1).
41. Gündüz B, Erhan B. Updates in ASIA Evaluation: Lower Extremity Motor Evaluation. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61 (Supp. 1):S19-S24.
42. Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L, McDonald JW. Spinal cord injury. *Disabil Rehabil*. 2002;24(13):680-7.
43. Theodore N, Hadley MN, Aarabi B, et al. Prehospital cervical spinal immobilization after trauma. *Neurosurgery*. 2013;72:22-34.
44. Witiw CD, Fehlings MG. Acute spinal cord injury. *J Spinal disord Tech*. 2015;28(6):202-10.
45. Gardner B, Watt J, Krishnan K. The artificial ventilation of acute spinal cord damaged patients: a retrospective study of forty-four patients. *Spinal Cord*. 1986;24(4):208-20.
46. Ropper AE, Neal MT, Theodore N. Acute management of traumatic cervical spinal cord injury. *Pract Neurol*. 2015;15(4):266-72.
47. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000;55(4):490-4.
48. Yılmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthop*. 2015;6(1):42-55.
49. Hadley M, Walters B, Grabb P, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Clin Neurosurgery*. 2001;49:407-98.
50. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury: results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Eng J Med*. 1990; 322 (20):1405-11.
51. Jülide Ö. Spinal Kord Yaralanmasına Akut Dönem Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics*. 2011;4(2):34-40.
52. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004;42(7):383-95.
53. Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries. *World J Orthop*. 2015;6(1):17-23.

54. Nas K, Yazmalar L, Şah V, Aydın A, Öneş K. Rehabilitation of spinal cord injuries. *World J Orthop.* 2015;6(1):8.
55. Ahuja CS, Martin AR, Fehlings M. Recent advances in managing a spinal cord injury secondary to trauma. *F1000Research.* 2016; May 25;5. eCollection.
56. Chiodo AE, Scelza WM, Kirshblum SC, Wuermsler L-A, Ho CH, Priebe MM. Spinal cord injury medicine. 5. Long-term medical issues and health maintenance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(3):S76-S83.
57. Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World J Orthop.* 2015;6(1):24-33.
58. Myers J, Lee M, Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(2):142-52.
59. Lynch A, Antony A, Dobbs B, Frizelle F. Bowel dysfunction following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2001;39(4):193-203.
60. Laffont I, Bensmail D, Rech C, Prigent G, Loubert G, Dizien O. Late superior mesenteric artery syndrome in paraplegia: case report and review. *Spinal Cord.* 2002;40(2):88-91.
61. Bryce T, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, et al. International spinal cord injury pain classification: Part I. Background and description. *Spinal Cord.* 2012;50(6):413-7.
62. van Gorp S, Kessels AG, Joosten EA, van Kleef M, Patijn J. Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. *Eur J Pain (London, England).* 2015;19(1):5-14.
63. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain.* 2003;103(3):249-57.
64. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008;137(3):473-7.
65. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-5.

66. Burke D, Fullen B, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2016;21(1):29-44.
67. Yang Q, Wu Z, Hadden JK, et al. Persistent pain after spinal cord injury is maintained by primary afferent activity. *J Neurosci*. 2014;34(32):10765-9.
68. Park J, Zheng L, Acosta G, et al. Acrolein contributes to TRPA1 up-regulation in peripheral and central sensory hypersensitivity following spinal cord injury. *J Neurochem*. 2015;135(5):987-97.
69. Finnerup NB, Johannesen I, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain*. 2003;126(1):57-70.
70. Knerlich-Lukoschus F, Noack M, von der Ropp-Brenner B, Lucius R, Mehdorn HM, Held-Feindt J. Spinal cord injuries induce changes in CB1 cannabinoid receptor and CC chemokine expression in brain areas underlying circuitry of chronic pain conditions. *J Neurotrauma*. 2011;28(4):619-34.
71. Lee-Kubli CA, Ingves M, Henry KW, et al. Analysis of the behavioral, cellular and molecular characteristics of pain in severe rodent spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2016;278:91-104.
72. Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):202-13.
73. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1.
74. Treede R-D, Jensen TS, Campbell J, et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
75. Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: can they be of use in individuals with spinal cord injury? *Pain*. 2011;152(4):772-9.
76. Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2006;44(2):67-77.

77. Hsieh JT, Wolfe DL, Townson AF, et al. Spasticity following spinal cord injury. Spinal cord injury rehabilitation evidence, Version. 2012;4.
78. Finnerup NB, Faaborg P, Krogh K, Jensen TS. Abdominal pain in long-term spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46(3):198-203.
79. Saulino M. Spinal cord injury pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):397-410.
80. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *The Cochrane database of Sys Rev*. 2014(11):Cd009177.
81. Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, et al. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):816-31.
82. Robert R, Perrouin-Verbe B, Albert T, Bussel B, Hamel O. Chronic neuropathic pain in spinal cord injured patients: what is the effectiveness of surgical treatments excluding central neurostimulations? *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):194-202.
83. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1273-98.
84. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):397-409.
85. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318(1):71-80.
86. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865-71.
87. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55-89.
88. Keller-Wood M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis—Feedback Control. *Compr Physiol*. 2015.

89. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244-52.
90. Campagnolo DI, Bartlett JA, Chatterton R, Jr., Keller SE. Adrenal and pituitary hormone patterns after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999;78(4):361-6.
91. Wang YH, Huang TS, Lien IN. Hormone changes in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71(6):328-32.
92. Kaplan LI. Comprehensive follow-up study of spinal cord dysfunction and its resultant disabilities: *Ins Rehabil Med*, New York University Medical Center; 1966.
93. Lee LW, Glenn MB. Adrenal insufficiency masquerading as sepsis in a patient with tetraparesis: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(6):830-3.
94. Calis M, Gokce C, Ates F, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):42-6.
95. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1374-81.
96. Heim C, Ehler U, Hanker JP, Hellhammer DH. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med*. 1998;60(3):309-18.
97. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007; 133(1):25-45.
98. Avishai-Eliner S, Gilles E, Eghbal-Ahmadi M, Bar-El Y, Baram T. Altered Regulation of Gene and Protein Expression of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Components in an Immature Rat Model of Chronic Stress. *J Neuroendocrinol*. 2001; 13(9):799-807.
99. Ulrich-Lai YM, Xie W, Meij JT, Dolgas CM, Yu L, Herman JP. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain. *Physiol Behav*. 2006;88(1):67-76.

100. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Ed: Bolu ŞE. 2016. turkendokrin.org
101. Wallace I, Cunningham S, Lindsay J. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 5):351-67.
102. Beishuizen A, van Lijf JH, Lekkerkerker JF, Vermes I. The low dose (1 microg) ACTH stimulation test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neth J Med.* 2000;56(3):91-9.
103. Thaler LM, Blevins LS, Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2726-9.
104. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):427-34.
105. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
106. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary.* 2011;14(2):134-40.
107. Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 2004;341(1-2):1-15.
108. Salek FS, Bigos KL, Kroboth PD. The influence of hormones and pharmaceutical agents on DHEA and DHEA-S concentrations: a review of clinical studies. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(3):247-66.
109. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F, Itabashi A, Katayama S, Ishii J. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):448-51.
110. Baulieu EE. Neuroactive neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulphate. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(433):78-80.

111. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206-7.
112. Ditunno P, Dittuno J. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord.* 2001;39(12):654-6.
113. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67(3):588-97.
114. Hisli N. A Study On The Validity Of Beck Depression Inventory-In Turkish. *Turk J Psychol .* 1988;6:118-26.
115. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57.
116. Yucel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain.* 2004;5(8):427-32.
117. Culpepper-Morgan JA, Twist DJ, Petrillo CR, Soda KM, Kreek MJ. beta-Endorphin and cortisol abnormalities in spinal cord-injured individuals. *Metabolism.* 1992;41(6):578-81.
118. Nieman L, Lacroix A, Martin K. Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency. *UpToDate;* 2006.
119. Nicholas JJ, Streeten DH, Jivoff L. A study of pituitary and adrenal function in patients with traumatic injuries of the spinal cord. *J Chronic Dis.* 1969;22(6-7):463-71.
120. Kesse W, Parker T, Coupland R. The innervation of the adrenal gland. I. The source of pre-and postganglionic nerve fibres to the rat adrenal gland. *J Anat.* 1988;157:33.
121. Charlton BG. Adrenal cortical innervation and glucocorticoid secretion. *J Endocrinol.* 1990;126(1):5-8.
122. Engeland WC. Functional innervation of the adrenal cortex by the splanchnic nerve. *Horm Metab Res.* 1998;30(6-7):311-4.

123. Wheeler G, Cumming D, Burnham R, et al. Testosterone, cortisol and catecholamine responses to exercise stress and autonomic dysreflexia in elite quadriplegic athletes. *Spinal Cord*. 1994;32(5):292-9.
124. Claus-Walker J, Vallbona C, Carter RE, Lipscomb H. Resting and stimulated endocrine function in human subjects with cervical spinal cord transection. *J Chronic Dis*. 1971;24(2-3):193-207.
125. Dickstein G, Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(3):244-9.
126. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol*. 2001;55(4):455-9.
127. Geiss A, Rohleder N, Kirschbaum C, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain*. 2005;114(1-2):104-17.
128. Lerch JK, Puga DA, Bloom O, Popovich PG. Glucocorticoids and macrophage migration inhibitory factor (MIF) are neuroendocrine modulators of inflammation and neuropathic pain after spinal cord injury. *Semin Immunol*. 2014;26(5):409-14.
129. Takasaki I, Kurihara T, Saegusa H, Zong S, Tanabe T. Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2005;524(1-3):80-3.
130. Wang S, Lim G, Zeng Q, et al. Expression of central glucocorticoid receptors after peripheral nerve injury contributes to neuropathic pain behaviors in rats. *J Neurosci*. 2004;24(39):8595-605.
131. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(1):234-8.

132. Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, et al. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15:227.
133. Wingenfeld K, Hellhammer DH, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Heim C. HPA axis reactivity in chronic pelvic pain: association with depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009;30(4):282-6.
134. Jo KB, Lee YJ, Lee IG, Lee SC, Park JY, Ahn RS. Association of pain intensity, pain-related disability, and depression with hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in female patients with chronic temporomandibular disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;69:106-15.
135. Freitas RP, Lemos TM, Spyrides MH, Sousa MB. Influence of cortisol and DHEA-S on pain and other symptoms in post menopausal women with fibromyalgia. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2012;25(4):245-52.
136. Schell E, Theorell T, Hasson D, Arnetz B, Saraste H. Stress biomarkers' associations to pain in the neck, shoulder and back in healthy media workers: 12-month prospective follow-up. *Eur Spine J.* 2008;17(3):393-405.
137. Kibaly C, Meyer L, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. Biochemical and functional evidence for the control of pain mechanisms by dehydroepiandrosterone endogenously synthesized in the spinal cord. *FASEB J.* 2008;22(1):93-104.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emine CÜCE'ye ait **“Spinal Kord Yaralanmalı ve Nöropatik Ağrılı Hastalarda HPA Aksın Değerlendirilmesi”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27.02.2017

Başkan :

Prof. Dr. Hüseyin Demir



Üye :

Prof. Dr. Mustafa Çelebi



Üye :

Hüseyin Taşkın Çelebi

