



Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury: Mechanism, Assessment and Treatment

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Nöropatik Ağrı: Mekanizma, Değerlendirme ve Tedavisi

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Nöropatik Ağrı / Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury

Gül Mete Civelek¹, Sevgi İkbali Afsar²

¹Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Çocuk Hastanesi,

²Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Departmanı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Özet

Medulla spinalis yaralanması (MSY); fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon bozukluklarına neden olabilen yıkıcı bir hastalıktır. MSY sonrası nöropatik ağrı (NPA) sıktır, değişik derecelerde görülebilir ve MSY sonrası oluşan tedavisi en zor problemlerden biridir. MSY sonrası fonksiyon kayıplarına NPA'nın da eklenmesiyle hastaların uyku düzenleri, duygudurumları ve günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenir. Ağrıyı etkili bir şekilde tedavi edebilmek için MSY sonrası görülen ağrının sınıflandırılması dikkatli ve doğru yapılmalıdır. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu'nun oluşturduğu sınıflamaya göre MSY sonrası görülen ağrı nosiseptif ve NPA olarak iki ana gruba ayrılır MSY sonrası görülen nosiseptif ağrı, muskuloskeletal ya da visseral kaynaklı olabilir. NPA "somatosensoriel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmaktadır. MSY sonrası görülen NPA görüldüğü anatomik bölgeye göre sınıflandırılır (lezyon seviyesinin üstünde, lezyon seviyesinde, lezyon seviyesinin altında). MSY sonrası görülen NPA tedavisi çoğu zaman zordur ve tedaviye yanıt almak da uzun zaman alabilir. Bu nedenle MSY sonrası NPA'nın tedavisi multidisipliner olmalıdır. Tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviyi, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu uygulamasını, psikiyatrik tedavi yaklaşımlarını ve seçili olgularda cerrahi yaklaşımları içerir. Farmakolojik tedavide ilk sırada yer alan ajanlar trisiklik antidepressanlar, pregabalin ve gabapentin yer alır. Bu derlemede MSY sonrası görülen NPA'nın mekanizmaları, değerlendirilmesi ve tedavisi güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler

Medulla Spinalis Yaralanması; Nöropatik Ağrı; Mekanizma; Değerlendirme; Tedavi

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is a devastating disease which may cause physical, psychological and social dysfunction. Neuropathic pain (NP) after SCI is common, can be seen in varying degrees and is one of the most difficultly treated problems developing after SCI. With the addition of the NP to loss of function after SCI, sleep patterns, moods and daily activities of patients are adversely affected. In order to treat pain effectively, classification of pain after SCI must be done carefully and correctly. According to classification of International Pain Study Group, pain after SCI is divided into two main groups as nociceptive and neuropathic pain. Neuropathic pain is defined as "pain occurring as a direct result of a disease or lesion directly affecting somato-sensorial system". NP after SCI can be classified according to anatomical region (above the level of lesion, at the level of lesion, below the level of lesion). Treatment of NP after SCI is often challenging and receiving response to treatment may take long time. Therefore, treatment of NP after SCI should be multifactorial. Treatment options include pharmacologic treatment, application of transcutaneous electrical nerve stimulation, psychiatric treatment approaches, and surgical approaches in selected cases. In pharmacologic treatment, first line agents are tricyclic antidepressants, pregabalin and gabapentin. In this review, mechanisms and assessment and treatment of NP after SCI is discussed with the guide of current literature.

Keywords

Spinal Cord Injury; Neuropathic Pain; Mechanism; Assessment; Treatment

DOI: 10.4328/JCAM.3860

Received: 01.09.2015 Accepted: 15.09.2015 Printed: 01.12.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 6): 909-12

Corresponding Author: Gül Mete Civelek, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Çocuk Hastanesi, Dışkapı, Altındağ, Ankara, 06110, Türkiye. T.: +90 3125969600 F.: +90 3123472330 E-Mail: drgulmete@gmail.com

Giriş

Medulla spinalis yaralanması (MSY) sonrası görülen ağrı sıklıkla ve hastaların uyku düzenini, yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerinin olumsuz etkilemektedir [1]. MSY sonrası kronik ağrı prevalansı %11 ile %94 arasında değişmektedir. MSY sonrası nöropatik ağrı (NPA) sıklığı ise %18.3 ile %53 arasında değişmektedir [2-4]. Ülkemizde ise MSY sonrası ağrı sıklığı %61, NPA sıklığı ise %53 olarak bildirilmiştir [4,5]. Yine Türkiye'den bildirilmiş bir çalışmada MSY sonrası kronik ağrısı olan hastaların %88.6'sında NPA saptanmıştır [6].

Ağrı tedavisini etkin bir şekilde gerçekleştirebilmek için MSY sonrası görülen ağrının sınıflandırmasının dikkatli ve doğru yapılması şarttır. MSY'na bağlı kronik ağrı sınıflamasında en çok kabul gören Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu'nun oluşturduğu sınıflamaya göre MSY sonrası görülen ağrı nosiseptif ve NPA olarak iki ana gruba ayrılır [7]. Nosiseptif ağrı serbest sinir uçlarındaki ağrı reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkar. MSY sonrası görülen nosiseptif ağrı, muskuloskeletal (kemik/eklem/kas dokularında travma ya da enflamasyon, kas spazmı, aşırı kullanım, mekanik instabilite) ya da visseral (böbrek/bağırsak/sfinkter disfonksiyonu, disrefleksif başağrısı) kaynaklı olabilir [8].

NPA ise "somatosensoriel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmaktadır [9]. MSY sonrası görülen NPA görüldüğü anatomik bölgeye göre sınıflandırılır (lezyon seviyesinin üstünde, lezyon seviyesinde, lezyon seviyesinin altında). Lezyon seviyesinin üstündeki NPA kompresif mononöropatileri, kompleks bölgesel ağrı sendromunu, lezyon seviyesindeki NPA sinir kökü kompresyonlarını, post travmatik siringomyeliyi, spinal kord travma/iskemisini, lezyon seviyesinin altındaki NPA spinal kord travma/iskemisini içerir [8]. NPA'sı olan MSY'li hastalar sıklıkla allodini ve hiper-aljezi gibi duyuusal bozukluklardan şikayet ederler [10].

MSY sonrası görülen NPA genelde şiddetli ve uzun sürelidir [11]. Bu nedenle de hem emosyonel hem fiziksel açıdan MSY'li hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bulunmuştur [12]. Finnerup ve arkadaşları da MSY sonrası NPA'sı olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında hastaların %90'ında NPA'nın günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilediğini bulmuşlardır [13]. Bu derlemede MSY sonrası görülen NPA'nın mekanizmaları, değerlendirilmesi ve tedavisi tartışılacaktır.

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Nöropatik Ağrının Mekanizmaları

MSY sonrasında spinal kordda, beyinde ve periferik dokularda bir takım patolojik değişiklikler meydana gelir. NPA'nın da bu değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir [14,15].

Spinal Kord

Akut iskemik ya da travmatik hasar sonucunda spinal korda bir dizi anatomik, nörokimyasal, eksitotoksik ve enflamatuvar patolojik olay meydana gelir. Bu olaylar spinal nöron fonksiyonunda değişime ve ağrıya yol açar [14]. Cinsiyet, ırk ve hormonal faktörler de kaskadın işleyişine etki ederler [16]. Enflamatuvar (sitokinler, prostoglandinler, reaktif oksijen radikalleri) ve nöromodülatör (glutamat, GABA, opioidler, serotonin, noradrenalin) ajanlar spinal kordda nöronal fonksiyonda üç ana etkiyle değişime yol açarlar [17]:

1. İstirahat halindeki astrositleri ve mikroglial hücreleri aktive ederler [18].
2. Nöronal ateşleme yaparak stimülasyon sonrası artmış nöronal rekrütmana, artmış düzensiz arka plan aktivitesine, sodyum kanal akımlarında değişkenliğe yol açarlar [19,20].

3. Modifiye sinaptik bağlantıların kurulması, protein sentezinde değişiklikler meydana gelmesi, apoptozun indüklenmesi, modifiye gen transkripsiyonu/translasyonunun indüklenmesi ile uzun süreli sinaptik plastisite sağlarlar [21,22].

Beyin

MSY sadece spinal kordda değil primer motor ve duyuusal kortekste de atrofiye yol açar [23]. Kortekste vücut temsil alanlarında değişiklikler meydana gelir [24]. Dahası MSY sonrası özellikle talamusta nöronal ateşlemede değişiklikler olduğu bulunmuştur [25]. MSY sonrası beyinde fonksiyonel reorganizasyon iki aşamada meydana gelir. İlk olarak hızlı bir mekanizma ile inaktif durumdaki sinapslar aktifleşirler, ikinci daha yavaş ama etki süresi daha uzun olan mekanizma ile de deafferente korteks bölümlerinde kalınlaşma meydana gelir [11].

Perifer

Literatürde MSY sonrası yüzeyel dokulardaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır [26,27]. MSY'lı hastalarda rezidüel spinotalamik yolların stimülasyonu ile periferik ağrı jeneratörleri aktive olabilir, bu da MSY sonrası NPA'nın eksaserebasyonunda rol oynayabilir [28]. Daha önce hayvan çalışmalarında MSY sonrası görülen lezyon seviyesi üzerindeki NPA'da hasar görmemiş primer afferent liflerde artmış duyarlılık olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar da MSY sonrası periferik sinir liflerinde artmış sensitizasyon olması ile tarif edilen "periferik sensitizasyon" teorisini desteklemektedir [15,29]. İnsanlarda da MSY sonrası mekanik ve termal uyarılara karşı uyarılma eşiğinin düşmesi de insanlarda da bu teorisinin varlığının göstergesi olarak kabul edilmektedir [30].

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi

Uluslararası NPA tedavi kılavuzlarında NPA'nın değerlendirilmesine yönelik yaklaşımlar da yer almaktadır [31,32]. MSY sonrası görülen NPA değerlendirmesinde de aynı yolun izlenmesi önerilmiştir [33].

MSY sonrası NPA değerlendirilmesinde ilk basamak NPA tanımını doğru yaparak diğer ağrı sebeplerini dikkatli bir şekilde dışlamaktır. NPA hastalar tarafından yanma, zonklama, uyuşma, karıncalanma, hissizlik, iğnelenme ya da künt bir ağrı diye tarif edilebilir [34]. NPA'ya dizestezi, allodini (ağrı oluşturmayaacak bir uyarıya ağrı duyulması) ya da hiper-aljezi (ağrılı bir uyarı için ağrı eşiğinin azalması) gibi duyu bozuklukları eşlik etmektedir [35]. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu NPA terimleri Tablo 1'de verilmiştir. Türkiye'den bildirilmiş bir çalışmada da MSY sonrası NPA karakterini hastaların % 39.1'i yanıcı, %37.7'si acıma, %5.8'i kesici, %4.3'ü iğneleyici ve %4.3'ü ise kramp olarak tariflemişlerdir [36].

MSY olan her hastada olduğu gibi NPA'sı olan hastalar da en son 2011 yılında American Spinal Injury Association (ASIA) tarafından revize edilen ve International Spinal Cord Society (ISCoS) tarafından da kabul edilmiş olan omurilik yaralanması nörolojik sınıflaması için uluslararası standartlara göre muayene edilmeli ve sınıflandırılmalıdır [37]. Sonrasında da refleks muayenesi, duyuusal bozuklukların muayenesi, kas spazmı, spastisite ve klonus değerlendirmesi yapılmalıdır. Hem aktif hem pasif eklem hareket açıklıkları ölçülmelidir. Ağrı bölgesi inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın ambulasyon durumuna göre tekerlekli sandalye kullanımı, postür ve yürüyüş paterni açısından da gözlem yapılmalıdır [38].

Ayrıca MSY sonrası görülen NPA'nın ayırıcı tanısında Leeds nö-

Tablo 1. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu Nöropatik Ağrı Terimleri

Ağrı terimi	Tanım
Allodini	Ağrılı olmayan bir stimulusun neden olduğu ağrı
Hiperalezi	Ağrılı stimulusa artmış cevap
Hiperpati	Uyarıya anormal ağrılı cevap ile karakterize ağrılı sendrom
Parestezi	Spontan veya uyarılma ile oluşan, rahatsız edici olmayan anormal duyu
Dizestezi	Spontan veya uyarılma ile oluşan hoş olmayan, rahatsız edici anormal duyu
Anestezi	Ağrılı stimulus ile ağrının yokluğu
Hiperestezi	Stimulusa artmış duyarlılık
Hipoalezi	Ağrılı stimulusa azalmış cevap
Hipoestezi	Stimulusa azalmış duyarlılık

ropatik semptom ve bulgu değerlendirme testi ya da NPA DN-4 Anketi kullanılabilir [39]. Her iki testin de Türkçe dilinde geçerlilik çalışması da yapılmıştır [40,41]. NPA DN-4 Anketi klinikte kolayca uygulanabilecek pratik bir değerlendirme yöntemidir. Toplam 10 maddeden oluşur, 7 madde hastaya sorulan sorulardan 3 madde ise fizik muayene bulgularından oluşur (Tablo 2). 10 maddeden en az dördünün pozitif olması NPA varlığını gösterir [41].

Tablo 2. Nöropatik Ağrı DN4 Anketi

Hasta ile görüşme		
Soru 1: Ağrı aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?		
1. Yanma	Evet	Hayır
2. Ağrılı soğuk hissi	Evet	Hayır
3. Elektrik çarpması	Evet	Hayır
Soru 2: Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlasıyla ilişkili mi?		
4. Karıncalanma	Evet	Hayır
5. İğnelenme	Evet	Hayır
6. Hissizlik	Evet	Hayır
7. Kaşınma	Evet	Hayır
Hastanın Muayenesi		
Soru 3: Ağrı fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?		
8. Dokunma hipoestezisi	Evet	Hayır
9. İğne hipoestezisi	Evet	Hayır
Soru 4: Ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor ya da ağrıyı artırabiliyor mu?		
10. Fırçalama	Evet	Hayır

İkinci basamakta VAS (Vizuel ağrı skalası) ya da NAS (Nümerik ağrı skalası) kullanılarak ağrının şiddeti ölçülmelidir. Bu skalalar ile ağrının şiddeti hastalar tarafından subjektif olarak değerlendiriliyor olsa da NPA'nın şiddetinin zaman içerisindeki değişimini izlemek ve tedaviye cevabı değerlendirmek açısından önemlidir [11]. NPA'nın klinik değerlendirmesi uyku düzeni, duygudurum ve yaşam kalitesi değerlendirmelerini de içermelidir [42]. Üçüncü basamakta laboratuvar testler yapılabilir ancak bu testlerin kullanımı sınırlıdır. Elektronöromiyografi periferik sinir hasarını göstermek için kullanılabilir [43]. Magnetik rezonans görüntüleme ile spinal kord hasarının düzeyi ve buna bağlı gelişen patolojik durumlar (post-travmatik siringomiyeli gibi) değerlendirilebilir [44].

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Nöropatik Ağrının Tedavisi

MSY sonrası görülen NPA tedavisi çoğu zaman zordur ve teda-

viye yanıt almak da uzun sürebilir. MSY sonrası NPA'nın tedavisi multidisipliner olmalıdır. Tedavi planı; farmakolojik tedaviyi, fizik tedavi modalitelerinden transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) tedavisini ve psikiyatrik tedavi seçeneklerini içerir, dirençli olgularda cerrahi tedaviler de gündeme gelebilir [45]. MSY sonrası görülen NPA'nın tedavisinde antidepresanlar, antikonvülanlar, baklofen, non-opioid ve opioid analjezikler, alfa adrenerejik agonistler ve ketamin gibi çok sayıda ilaç araştırılmıştır. Ancak bazı ilaçların tedavide etkinlikleri düşük kaldığından bazılarının ise şiddetli yan etkileri olduğundan kullanımları sınırlı kalmıştır [46].

MSY sonrası görülen NPA'nın tedavisinde ilk sırada trisiklik anti-depresanlar, pregabalin ve gabapentin yer almaktadır. Bir trisiklik anti-depresan olan amitriptilinin 50-150 mg arasında, pregabalinin 150-600 mg arasında, gabapentinin 900-3600 mg arasında kullanılması önerilmektedir. İkinci sırada tramadol, opioidler ve lamotrijin yer almaktadır [32]. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun 2010'da en son kılavuzunda yayınlanan MSY sonrası NPA'daki ilaç tedavisi için kanıtların ilaç önerileriyle birlikte sınıflaması tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun MSY Sonrası Görülen Santral Nöropatik Ağrı İlaç Tedavisi İçin Kanıtların, İlk ve İkinci, Üçüncü Sıra İlaç Önerileriyle Birlikte Sınıflaması

A düzeyi değer	B düzeyi değer	C düzeyi değer veya A/B düzeyi kanıtlarla zayıf/tarsız sonuçlar	İlk sıra için öneriler/ ilaç dozları	İkinci/üçüncü sıra için öneriler/ ilaç dozları
Pregabalin	Trisiklik anti-depresanlar	Gabapentin	Amitriptilin/ (50-150 mg)	Tramadol/ (100-400 mg)
	Tramadol	Lamotrijin	Pregabalin/ (150-600 mg)	Opioidler - oksikodon/ (10-80 mg)
	Opioidler	Karbamezapin	Gabapentin/ (900-3600 mg)	Lamotrijin/ (200-400 mg)
		Levotirasetam	Valproat	
			Meksiletin	
			S-Ketamin	
			iontoforazi	

MSY sonrası cerrahi tedaviler yapısal problemlerin giderilmesine yönelik olarak yapılır. Travma sonrası spinal stabilizasyon cerrahisi yapılmasıyla sinir dekompresyonu sağlanabilir. Diğer cerrahi yöntemler genelde farmakolojik tedavi yetersiz kaldığında uygulanır. Bunlardan DREZ (Dorsal Root Entry Zone) operasyonu ile dorsal boynuzdaki hasar seviyesine yakın hiperaktif sinir hücrelerini tahrip edilerek ağrının tedavisi hedeflenir. Ancak DREZ için etkinlik sonuçları farklı bildirilmiştir [8]. Ciddi spastisite varlığında intratekal baklofenden faydalanılabilir. Kordotomi, kordomiyelotomi spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, motor korteks stimülasyonu diğer daha az kullanılan cerrahi tedavilerdir [8,47].

Son yıllarda transkranial doğru akım uyarımı (TDAU) da MSY sonrası NPA tedavisinde en çok araştırılan tedavi seçeneklerinden birisi olmuştur. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analizde TDAU'nun MSY sonrası NPA tedavisinde ortalama bir etkisi olduğu ancak zamanla bu etkinin azaldığı bildirilmiştir [48]. Bu konuyla ilgili yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. MSY sonrası NPA'da fizik tedavi modalitelerinden TENS etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [49]. TENS uygulaması kapı kontrol mekanizması ile ağrıyı azaltmaktadır. TENS kalp pili varlığında, gebeliğin ilk üç ayında, hasta koopere olamadığında, kardiyak sorunu olan hastalarda göğüs ön duvarı üzerine, epilepsi, geçici iskemik atak ve serebrovasküler olay geçiren hastaların baş ve boyun bölgelerine, gözler üzerine, karotis si-

nüs üzerine ve mukozalar üzerine uygulanmamalıdır [50]. TENS tedavisi, etkinliği gösterildiğinden ve uygulaması kolay olduğundan kontraendikasyonları da göz önünde bulundurularak MSY sonrası NPA tedavisinde seçenekler arasında yer almalıdır.

Sonuç

MSY sonrası NPA sıkıtır ve hastaların yaşam ve uyku kalitelerini olumsuz etkilemekte, depresyona yol açmaktadır. Fizik muayene, ağrının karakterinin ve şiddetinin belirlenmesi ve gerekli durumlarda elektronöromiyografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle MSY sonrası NPA değerlendirilmesi yapılır. MSY sonrası NPA tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Tedavi seçenekleri farmakolojik tedaviyi, TENS uygulamasını, psikiyatrik tedavi yaklaşımlarını ve seçili olgularda cerrahi tedaviyi içerir. Farmakolojik tedavide ilk sırada trisiklik antidepresanlar, pregabalin ve gabapentin yer alır. MSY sonrası NPA'nın patogenezi ve tedavisi ile ilgili büyük hasta gruplarında yapılacak uzun takipli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. *Pain* 2001;89(2-3):253-63.
- Vall J, Costa CM, Santos Tde J, Costa SB. Neuropathic pain characteristics in patients from Curitiba (Brazil) with spinal cord injury. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(1):64-8.
- Werhagen L, Būdh CN, Hultling C, Molander C. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury-relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 2004;42(12):665-73.
- Afsar SI, Cosar SNS, Yemisci OU, Cetin N. Neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Int J Phys Med Rehabil* 2014;2(228):2-5.
- Ataoglu E, Tiftik T, Kara M, Tuñç H, Ersöz M, Akkuş S. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013;51(1):23-6.
- Avluk, ÖÇ, Gürçay E, Karaahmet, ÖZ, Gürçay AG, Gürçan O, Çakıcı A. travmatik spinal kord yaralanması hastalarda kronik ağrının değerlendirilmesi. *Turk J Phys Med Rehab* 2014;60:188-93.
- Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39(2):63-73.
- Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord* 2009;47(5):352-9.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5.
- Finnerup NB, Johannsen IL, Fuğlsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain* 2003;126(1):57-70.
- D'Angelo R, Morreale A, Donadio V, Boriani S, Maraldi N, Plazzi G et al. Neuropathic pain following spinal cord injury: what we know about mechanisms, assessment and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(23):3257-61.
- Celik EC, Erhan B, Lakse E. The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2012;50(8):585-9.
- Finnerup NB, Johannsen IL, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: a postal survey. *Spinal Cord* 2001;39(5):256-62.
- Yeziński RP. Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(1):95-107.
- Carlton SM, Du J, Tan HY, Nesic O, Hargett GL, Bopp AC et al. Peripheral and central sensitization in remote spinal cord regions contribute to central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain* 2009;147(1-3):265-76.
- Gorman AL, Yu CG, Ruenes GR, Daniels L, Yeziński RP. Conditions affecting the onset, severity and progression of a spontaneous pain-like behavior after excitotoxic spinal cord injury. *J Pain* 2001;2(4):229-40.
- Yu CG, Fairbanks CA, Wilcox GL, Yeziński RP. Effects of agmatine, interleukin-10, and cyclosporine on spontaneous pain behavior after excitotoxic spinal cord injury in rats. *J Pain* 2003;4(3):129-40.
- Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 2006;26(16):4308-17.
- Hains BC, Everhart AW, Fullwood SD, Hulsebosch CE. Changes in serotonin, serotonin transporter expression and serotonin denervation supersensitivity: Involvement in chronic central pain after spinal hemisection in the rat. *Exp Neurol*

- 2002;175(2):347-62.
- Lampert A, Hains BC, Waxman SG. Upregulation of persistent and ramp sodium current in dorsal horn neurons after spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2006;174:660-6.
- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: Implication for the initiations and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001;8(1):1-10.
- Hayashi M, Ueyama T, Nemoto K, Tamaki T, Senba E. Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines and neurotrophins in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000;17(3):203-18.
- Freund P, Weiskopf N, Ward NS, Hutton C, Gall A, Ciccarelli O et al. Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury. *Brain* 2011;134(6):1610-22.
- Henderson LA, Gustin SM, Macey PM, Wrigley PJ, Siddall PJ. Functional reorganization of the brain in humans following spinal cord injury: evidence for underlying changes in cortical anatomy. *J Neurosci* 2011;31(7):2630-7.
- Hains BC, Saab CY, Waxman SG. Changes in electrophysiological properties and sodium channel na(v) 1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury. *Brain* 2005;128(10):2359-71.
- Márquez J, Pérez-Pérez M, Naves FJ, Vega JA. Effect of spinal cord and peripheral nerve injury on human cutaneous sensory corpuscles. An immunohistochemical study. *J Peripher Nerv Syst* 1997;2(1):49-59.
- López SM, Pérez-Pérez M, Márquez JM, Naves FJ, Represa J, Vega JA. p75 and TrkA neurotrophin receptors in human skin after spinal cord and peripheral nerve injury, with special reference to sensory corpuscles. *Anat Rec* 1998;251(3):371-85.
- Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain* 2008;131(9):2387-400.
- Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanism of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res Rev* 2009;60(1):202-13.
- Kumru H, Soler D, Vidal J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2012;123(3):598-604.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152(1):14-27.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNs guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-88.
- Widerström-Noga E, Biering-Sørensen F, Bryce T, Cardenas DD, Finnerup NB, Jensen MP et al. The international spinal cord injury pain basic data set. *Spinal Cord* 2008;46(12):818-23.
- Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146(1-2):34-40.
- Civelek GM, Kuşkonmaz ŞM. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *J Clin Anal Med* 2015; DOI: 10.4328/JCAM.3591.
- Nakipoglu-Yuzer GF, Atçı N, Özgirgin N. Neuropathic pain in spinal cord injury. *Pain Physician*. 2013;16(3):259-64.
- Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med* 2011;34(6):535-46.
- Saulino M. Spinal cord injury pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014 May;25(2):397-410.
- Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: can they be used in individuals with spinal cord injury? *Pain* 2011;152(4):772-9.
- Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, 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.
- Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010;11(11):1129-35.
- Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trial: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;106(3):337-45.
- Riley DA, Burns AS, Carrion-Jones M, Dillingham TR. Electrophysiological dysfunction in the peripheral nervous system following spinal cord injury. *PMR* 2011;3(5):419-25.
- Özer AF, Öktenoğlu T, Sasani M, Aydın S, Bozkuş H, Sarıoğlu AÇ. Travmatik Siringomyeli. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52(Özel Ek B):B4-B7.
- Baastrop C, Finnerup NB. Pharmacological Management of Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. *CNS Drugs* 2008;22(6):455-75.
- Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(9):851-8.
- Cruccu G, Aziz TZ, García-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP et al. EFSN guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14(9):952-70.
- Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord* 2015; DOI: 10.1038/sc.2015.118.
- Norrbrink C. Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(1):85-93.