

## TRİGEMİNAL NEVRALJİDE BAKLOFEN'İN ETKİSİ

Yahya Karaman\*, Ali Soyuer\*, Ali Ö.Ersoy\*, Meral Mirza\*

**Özet:** Kraniofasial nevrалjilerin en sık görülen tipi trigeminal nevrалjidir ve tedavisinde karbamazepin, difenilhidantoin, baklofen gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada trigeminal nevrалjisi bulunan 32 hasta incelemeye alındı, dört ay ile ondört ay arasında değişen sürelerde baklofen tedavisi uygulandı. 30 hastada şikayetlerin geçtiği veya azaldığı gözlemlendi. Bu konudaki literatür gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Trigeminal nevrалji, baklofen

**Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia**

**Summary:** Trigeminal neuralgia is one of the most common type of craniofacial neuralgias and treated by carbamazepine, diphenly hydantoin and baclofen. In this study 32 patients with trigeminal neuralgia were examined. Baclofen was given for four months to one year period. Thirty patients have relieved of the symptom or showed improvement. Related literatures were reviewed.

**Key Words:** Trigeminal neuralgia, baclofen.

Trigeminal nevrалji en sık görülen nevrалji türü olup fasial ağrının spesifik bir tipidir. Trigeminal sinirin maksiller veya mandibuler dallarından biri ya da ikisinin trasesine uyar tarzda, birkaç saniye ile birkaç dakikalık paroksizmal, ani, çok şiddetli, şimşekvâri, keskin, yırtıcı tarzda bir ağrıdır. Ağrı nöbetleri günde birkaç kez olabildiği gibi günlerce ve aylarca remisyonlar gösterebilir. Hastaların çoğu hassas bölgelerden yüz yıkama, yemek yeme, konuşma, traş olma ile ağrının provake olduğunu belirlerler. Kadınlarda sık, yüzün sağ yanında daha fazla olduğu ve 40-70 yaşlarında görüldüğü belirtilmiştir (1,10,11,15,17).

İdiopatik olabildiği gibi, posterior fossa kitleleri, tabes dorsalis, enfeksiöz nevrit, travmalar sonucu da meydana gelebilir. Nedeni kesin bilinmemektedir. Sinirin içindeki intrinsek veya sinire basınç etkisi gibi değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler özellikle gasser ganglionu ve afferent trigeminal köklerdeki geniş çaplı myelinli liflerde segmental demyelinizasyon, aksonların çıplak hale gelmesi, mikronöroma tipinde değişiklikleri kapsar. Bunun sonucu geniş çaplı diğer myelinli lifler ile myelinsiz küçük çaplı C lifleri ve myelinli delta lifleri arasındaki impuls akımı bozulur. Geniş çaplı myelinli liflerin beyin sapı ve bulbustaki kaudal trigeminal çekirdeğe ulaşan ağrısız dokunma duyularına karşı impuls azalır, ağrılı uyarımları taşıyan ince ve myelinsiz liflerden oluşan impulslar artar. Bu da trigeminal ara nöronlarda ağrılı uyarımların artmasına neden olur. Ağrı kontrol mekanizması bozulur, ara nöronlarda eksitabl kaynak oluşur. Spontan ve paroksizmal ağrılar meydana gelir (1-6,10,11,16).

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Trigeminal nevralsi krizleri 4/5 vakada medikal tedavi ile kontrol edilebilir, 1/5 vakada alkol enjeksiyonu ve cerrahi tedavi gerekir (1,10,13,14,18). Tıbbi tedavi karbamazepin, difenilhidantoin ve baklofen gibi ilaçlarla yapılmaktadır (1,6,8,9,12,14,16,18). Spastisiti özc bir ilaç olan baklofen gama amino bütirik asitin bir türevidir. Periferden gelen ince çaplı sinir uçlarından salınan glutamik asit ve P maddesi gibi eksitator nromediatörlerin salınımını engellediği ve sinir uçlarından ağrılı veya ağrısız afferent impulsları azaltmasıyla etkili olmaktadır. Ayrıca karbamazepinin etkisine benzer şekilde sinerjik etkiyle ara nöronların hipereksitabilitesini azaltıp sinir merkezlerinden selektif nörotransmitter aminoasitlerin serbestleşmesini suprese ettiği yani eksitator iletimi antagonize ettiği böylece norepinefrin reuptekini bloke ederek analjezik etkili norepinefrinin etkisini arttırdığı bilinmektedir (2-9, 14,16).

Karbamazepin trigeminal nevralsilerde ilk tercih edilen ilaç olmuş, yan etkilerinin çok olması difenilhidantoin ve baklofen kullanılmasının daha iyi olacağı fikrini doğurmuştur. Özellikle baklofenin yan etkilerinin azlığı, paroksizmal deşarjları daha kısa sürede baskıladığı gözönünde bulundurulursa daha emin kullanılma alanı bulunmaktadır (4-9).

### **Materyal ve Metod**

Mayıs 1984-Eylül 1990 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği ve Sosyal Sigortalar Kurumu Kayseri Hastanesi Nöroloji kliniğine müracaat eden 32 trigeminal nevralsili hastada çalışma yapılmıştır. Hastaların 19'u (%59.3) erkek, 13' (%40.7) kadın olup 31 ve 74 yaş grubunda (ortalama 52) bulunmaktadır. Hastalar belirli aralıklarla kontrollere çağrıldı. Trigeminal nevralsi ayırıcı tanısı için bilgisayarlı beyin tomografisi ve elektroensefalografi tetkikleri yapıldı, tedavi bitiminde tekrar elildi. BBT ve EEG'lerde bozukluk gösterenler ile trigeminal nevralsinin sekonder olduğu başka beyin patolojileri bulunan hastalar araştırma kapsamına alınmadı. Bütün hastaların BBT ve EEG'leri normal olarak değerlendirildi, hepsi de değişik tetkiklerle normal değerlendirildi, trigeminal nevralsinin dışında herhangi bir patolojik bulgu tesbit edilemedi. Hastalara 4 ay ile ondört ay arasında değişen sürelerle 20-40 mg/günde baklofen dozları uygulandı.

### **Bulgular**

Hastaların çoğunluğunu erkek hastalar teşkil etmekteydi (Tablo 1). 10 hasta daha önceden trigeminal nevralsi tanısı almış ve başka tür ilaçlar almaktaydı (karmazepin, difenilhidantoin, B vitamini gibi). Bu hastalar üç aydan beş yıla kadar değişen sürelerde çoğunluğu tek ilaç olarak karbamazepin kullanmış, bir kısmı da kombine olarak iki ilacı birlikte (karmamazepin ve difenilhidantoin) kullanmışlardı. Bu hastaların kullandığı ilaçlar kesildi. Hastaların birisi hariç diğerlerinde nevralsi şikayetleri devam ediyordu. Diğer 22 hasta daha önce trigeminal nevralsi tedavisi almamışlardı.

Tablo I. 32 Hastanın Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş Grupları	Erkek	Kadın	Toplam	Yüzde (%)
30-40	1	-	1	3.12
41-50	4	4	8	25.0
51-60	8	3	11	34.37
61.70	5	5	10	31.25
71-80	1	1	2	6.25
TOPLAM	19	13	32	100.0

Hastalardan 8'ine 4 ay, 5'ine 6 ay, 7'sine 7 ay, 4'üne 8 ay, 4'üne 9 ay, 3'üne 11 ay, birine 14 ay boyunca baklofen verildi. İki hasta hariç diğerlerinde baklofen etkisiyle 25'inde tamamen iyileşme, 3 hastada şikayetlerde belirgin azalma gözlemlendi. İki hastada şikayetler aynen devam etti. Bunların da birisine sağ temporalden trigeminal sinir alkol enjeksiyonu yapıldı.

20 hastada sağda (%62.7), 12'sinde solda (%37.5) trigeminal nevralsi bulguları mevcuttu. Bütün hastalara baklofen günde 20 mg. dozla tedaviye başlandı. 6 hastada doz sabit tutuldu, 19 hastada 30 mg/gün, 6 hastada 40 mg/gün dozlarına çıkıldı. İki hastada ilaca bağlı uyku hali, baş dönmesi, bulantı, kusma olduğu için artırılan doz başlangıçtaki 20 mg/gün dozuna düşüldü, hastanın ilaca bağlı şikayetleri geçti ve tedaviye devam edildi. Takip edildikleri süre içerisinde bir hasta baklofen 30 mg/günde almakta iken bir ay boyunca sistemik bir başka hastalıktan dolayı 40 mg/günde kortikosteroid (hidrokortizon) tedavisi gördü. Bir hastaya baklofen tedavisinin sekizinci ayında karbamazepin 3x200 mg/gün tedavisi uygulandı. Şikayetleri yine devam etti.

## Tartışma

Trigeminal nevralsi tedavisinde eskidenberi kullanılan ve ilk tercih edilen karbamazepin sonra da difenilhidantoin olmuştur (4,7,10,12,16). Son ön yıl içinde trigeminal nevralsilerde karbamazepin, difenilhidantoin ve baklofenin kullanılabileceği tavsiye edilmiştir (4-10,13,15,18).

Experimental çalışmalarda baklofenin karbamazepine benzer etkilerle spinal trigeminal nukleuslardaki mekanoreseptör nöronlarla segmental inervasyonu engellediği veya azalttığı belirtilmiştir (5,6,8). Ayrıca baklofen trigeminal nukleus segmental inhibisyonu etkisi ile inter nöronların aktive edici etkisini azaltması nedeni ile paroksizmal deşarjlara etkisinin diğerlerine nazaran daha kısa olduğu belirtilmiş aminoasit salınımına olan etkisinin diğerlerinde bulunmadığı görülmüştür (4,5,9,14).

Karbamazepinin daha ciddi yan tesirler gösterdiği gözlenmiştir. Taylor (17) uzun süre karbamazepin tedavisinde %16 vakada ilaca intolerans ile %79 vakada tama yakın iyileşme gözlemiştir. Ortalama 600-800 mg günde karbamazepini iki yıl kullananlarda aplastik anemi,

karaciğer fonksiyon bozuklukları, cilt bozuklukları ve mental bozukluklar gözlenmiş; Mental ve fizik gerileme gibi yan tesirlerin yaşlı hastalarda daha kolay ve düşük dozlarda bile olabileceğini belirtmiş, daha uzun süre (iki yıl ve üstü) kullanıldığında vazopressin salınımı yetmezliği ile demans tabloları olabileceğini belirtmiştir. Difenilhidantoinin karbamazepinden daha az yan tesirler gösterdiği ancak daha az etkili olduğu belirtilmiştir (15,17). Taylor (17) difenil hidantoin verdiği trigeminal nevrallili hastaların % 13'ünde yan tesirler gözlerken, % 64 vakada iyileşme tesbit etmiştir. Fromn (4,7) karbamazepinin yan tesirini bir yıl ilaç kullananlarda 800 mg/gün üstündeki dozlarda ciltte döküntüler, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kan tablosu değişiklikleri (özellikle nötropeni) gibi yan etkilerin % 14 oranında olduğunu belirtirken bunların bir kısmının irreversibl olabileceğini belirtmiştir. Baklofenin % 10 hastada bulantı, kusma, baş dönmesi, uyku hali, unutkanlık, dalgınlık gibi şikâyetler yaptığı buna rağmen herhangi bir organ toksisitesine neden olmadığını belirtmiştir. Çalışmasında kilograma 20 mg karbamazepin dozunun 2 mg/kg baklofeni dozu ile aynı etkilere sahip olduğunu belirtmiş, 5 mg/kg karbamazepin ile 0.5 mg/kg baklofeni dozlarının tedavide en az dozlar olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda Fromn'un belirttiği dozlara uygun dozda baklofen kullanılmış ancak süre daha kısa tutulmasına rağmen % 93 iyileşme, % 6.25 yan etki gözlenmiştir (2 hasta) . Yan etkiler ilaç dozu kesilmeden yarı yarıya azaltılarak geçmiş olup tedavilerine devam etme imkanı olmuştur. Aynı hastalarda daha sonra yan tesir gözlenmedi etkili dozlarıyla tedaviye devam edildi.

Difenilhidantoini iki ay ile on yıl arasında kullananlarda % 64 oranda, karbamazepini iki yıl boyunca kullananlarda % 79 oranında iyileşme görüldüğü, difenilhidantoinine bağlı % 13, karbamazepine bağlı % 18 oranlarında yan etkiler çıkabileceği belirtilmiştir (5,6,8,9,12,16,17). Bizim çalışmamızda iyileşme oranı % 93 olarak bulundu ve bu sonuç da Fromn'un elde ettiği iyileşme oranlarından daha iyidir. Bu diğer ilaçlarla elde edilen iyileşme oranlarından da iyidir. Baklofenin hastalarımızda gösterdiği % 6.25 orandaki yan etkisi literatürde belirtilen % 10 yan etkiden daha az, diğer ilaçlardan oluşan yan etkilerden çok daha az oranları göstermektedir.

Taylor (17) ve Fromn (6) karbamazepinin iki ile dört ay, difenilhidantoinin dört ay sürede etkili olabileceğini belirtmişler Sweet (15) bu süreyi ikisinde de iki aya yakın olarak belirtmiştir. Araştırmacılar baklofen için tedavi süresini ve ilâcın ne zaman etkili olmaya başladığını belirtmemişler ancak diğerlerinden daha kısa bir sürede etkili olmaya başladığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda iyileşme süresini dört ay ile ondört ay arasında tesbit ettik. Baklofenin trigeminal nevralli tedavisinde ne kadar bir sürede etkili olmaya başladığını tesbit edemedik.

Yan etkilerinin azlığı, etkili dozunun düşük oluşu, daha kısa sürede etkisinin görülmesinden dolayı baklofenin trigeminal nevralli tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olduğu kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Adams RD, Victor M: Headache and other craniofacial pains. In Adams RD (es): *Principles of Neurology*. Von Hoffman Press. New York 1989, pp 150, 1077-1080.
2. Dalessio J, Donald M: Mechanism of headache. *J Med Clin Nort Am* 32:3 429-439, 1979.

3. Davidoff RA: antispasticity drugs. Mechanism of action. *J Ann Neurol* 17:107-116, 1985.
4. Fromn GH: Baclofen in the treatment of neuralgia. *J Ann Int Med* 100:905-906, 1985.
5. Fromn GH, Chatta AS, Terrence CF, Glass JD: Role of inhibitory mechanism in trigeminal neuralgia. *J Neurol* 31:683-687, 1981.
6. Fromn GH, Chatta AS, Terrence CF, Glass JD: Baclofen in the treatment of refractory trigeminal neuralgia. *J Neurol* 29:551, 1982.
7. Fromn GH, Terrence CF, Clatta AS: Another drug for trigeminal neuralgia *J Ann Int Med* 6:181, 1984.
8. Fromn GH, Terrence CF, Clatta AS, Glass JD: Baclofen in trigeminal neuralgia, effect on the spinal trigeminal nucleus. a pilot study. *J Arch Neurol* 37:768-781, 1980.
9. Fromn GH, Terrence CF, Glass JD: Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia. Double-Blind study and long term follow-up. *J Ann Neurol* 15:240-244, 1984.
10. Gilbert S, John K, Chipman M: The neuralgias. In Baker AB (ed) *Clinical Neurology*. Vol. 4, Chapter 4. Revised Edition, Harper Row, Publishers Philadelphia 1987, pp 1-8.
11. Headache Classification Comitte of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalgia* 8:7, 67-68, 1988.
12. Killiam JaM, Fromn GH: Carbamazepine and diphenylhydantoin in the treatment of neuralgia. *J Arch Neurol* 19:129-136, 1986.
13. Linda A, Hershey MD: Baclofen in the treatment of neuraigia. *J Ann Int Med* 100:6, 905-906, 1984.
14. Potashner SJ: Baclofen effect on aminoacid release and metabolism in slices of guinea pig cerebral cortex. *J Neurochem* 32:103-109, 1979.
15. Steardo L, Marano E: Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. *J Neurol* 2315-55, 1984.
16. Sweat WH: The treatment of trigeminal neuralgia. *J New Eng Med* 315:174, 1986.
17. Taylor JC, Brauer S, Espir ML: Long term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *J Postgrad Med* 57:16-18, 1981.
18. Terrence CF, Potter MD, Fromn GH: Is baclofen an analgesic. *J Clin Neuropharmacol* 6:241-245, 1983.