

# MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİNDE SON GÖRÜŞLER

Saliha Yeter Amasyalı,<sup>1</sup> Demirhan Dıraçoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Aydın

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Bu yazıda miyofasiyal tetik nokta patogenezi, klinik bulguların oluşma mekanizmaları ve tetik noktaların santral sensitizasyonla ilişkili hastalıklarla birlikteliği son zamanlarda yapılan çalışmaların ışığı altında özetlenmiştir. Tetik noktalar santral sensitizasyonu başlatabilmektedir. Tetik noktalar, fibromiyalji ve whiplash sendromu gibi kas iskelet ağrısı ile giden ve yaygın santral sensitizasyonla ilişkili çok sayıda hastalıkta gösterilmiştir. Santral sensitizasyon endometriozis, bel ağrısı, irritabl barsak sendromu, cerrahi sonrası ağrı, whiplash, rotator kaf sı-

kışma sendromu ve fibromiyalji gibi birçok kronik ağrı sendromunda tanımlanmıştır ve aslında tetik noktalara spesifik değildir. Bununla birlikte hemen hemen her ağrı sendromunda (whiplash, gerilim tipi baş ağrısı, kronik primer baş ağrıları, migren, lateral epikondilit, meme kanseri cerrahisi, fibromiyalji, temporomandibuler eklemler disfonksiyon gibi) gösterilen tetik noktalar nedeni ile santral sensitizasyon ve tetik noktaların ilişkili olması olası görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyofasiyal ağrı sendromu, tetik nokta, santral sensitizasyon. *Nobel Med 2014; 10(2): 5-11*

## PATHOPHYSIOLOGY OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROME: THE LATEST OPINIONS

### ABSTRACT

In this article, pathogenesis of myofascial trigger points, mechanisms of clinical signs, and the association of trigger points with the diseases which are related with central sensitization are summarized in the light of latest studies. Trigger points can initiate central sensitization. Trigger points are shown in a large number of painful musculoskeletal diseases associated with widespread central sensitization such as fibromyalgia and whiplash syndrome. Although

central sensitization has been described in many chronic pain syndromes such as endometriosis, low back pain, irritable bowel syndrome, postsurgical pain, whiplash, shoulder impingement syndrome and fibromyalgia, it is not specific to trigger points. However, due to trigger points are shown in almost all pain syndromes (whiplash, tension-type and chronic primary headaches, migraine, lateral epicondylitis, breast cancer surgery, fibromyalgia and temporomandibular dysfunction) it is likely that central sensitization and trigger points are associated with each other.

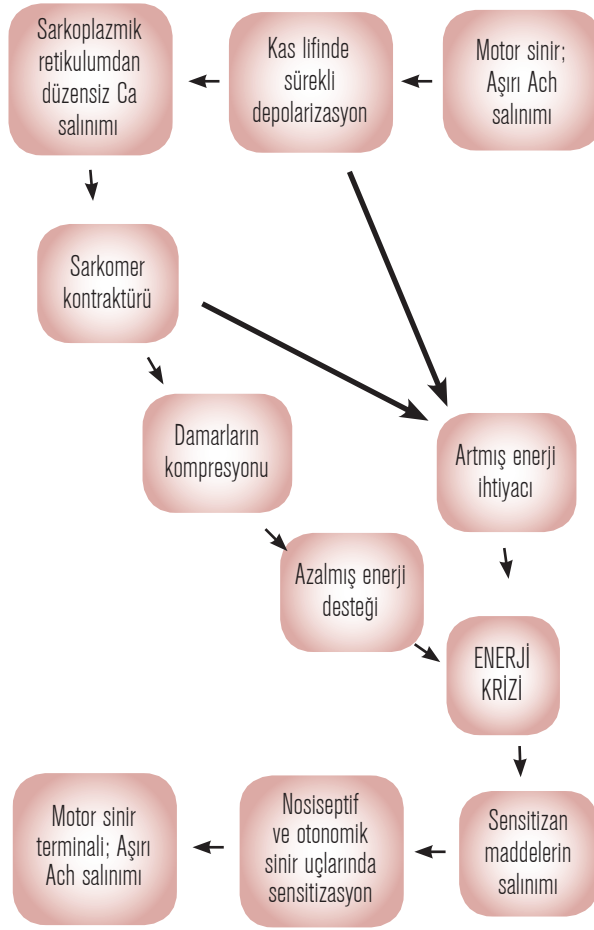
**Key Words:** Myofascial pain syndrome, trigger point, central sensitization. *Nobel Med 2014; 10(2): 5-11*

## GİRİŞ

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) tetik noktaların bulunduğu kas gruplarında gelişen ağrı ile karakterizedir. Tetik noktalar palpasyonla karakteristik yansıyan ağrı paternleri oluşturan gergin kas bantları içindeki küçük sert nodüllerdir. Bu sendromda kadın predominansı mevcut olup, erişkinler etkilenmektedir.<sup>1</sup> Kas-iskelet sistemi sorunlarının giderek artan oranlarda disabiliteye yol açtığı günümüzde, birçok araştırmacı artan bir ilgiyle miyofasiyal tetik noktaların spesifik etiyojisi, patofiziyojisi, histolojisi ve yansıyan ağrı paternleri gibi çeşitli yönlerini araştırmaktadır.<sup>2</sup> Bu ya-

zının amacı miyofasiyal ağrı sendromunun klinik ve etyolojik faktörlerine kısaca değindikten sonra güncel bilimsel veriler ışığında miyofasiyal ağrı sendromunun patogenezi gözden geçirmek ve tetik noktalar ile santral sensitizasyonun ilişkisini incelemektir.

Kas ve ligaman dokularına hipertonic salin enjeksiyonu ile bu alanlardan yansıyan ağrı paternlerinin Kellgren tarafından yapılan tanımlamaları sonrasında miyofasiyal ağrı konusunun önemli isimlerinden Travell 1952'de 32 kasın detaylı yansıyan ağrı paternlerini ve ağrının miyofasiyal kaynağını tanımladı. Simons ve Travell yansıyan ağrı paternlerini ve tetik noktaların →



**Şekil 1:** Entegre tetik nokta hipotezi. \*Ach: Asetilkolin, Ca: Kalsiyum

bilimsel temellerini ortaya koymak amacıyla uzun süre birlikte çalıştılar.<sup>2</sup>

### Klinik Özellikler ve Etiyolojik Faktörler

Miyofasiyal ağrı sendromu miyofasiyal tetik noktalar nedeni ile oluşan duysal, motor ve otonomik semptomlar olarak tanımlanır. Duysal bozukluklar dizestezi, hiperaljezi ve yansıyan ağrıdır. Nezle, lakrimasyon, salivasyon, deri ısısında değişiklikler, terleme, piloereksiyon, proprioseptif bozukluklar ve altta yatan deride eritem miyofasiyal ağrının otonomik belirtileridir. Travell ve Simons'a göre miyofasiyal tetik nokta iskelet kasındaki gergin band içinde veya kas fasyası içindeki kompresyonla ağrılı olan ve karakteristik yansıyan ağrı, motor disfonksiyon ve otonomik fenomene yol açabilen hiperirritabl odaktır.<sup>3</sup> Motor disfonksiyon eklem hareketinin azalması, güçsüzlük, koordinasyonda azalma, diğer kaslarda spazmı içerir.<sup>4</sup> Miyofasiyal tetik noktalar aktif veya latent olarak iki grupta incelenebilir. Aktif formunda ağrı sürekli ve kas elastikiyetinde azalma, gücünde azalma ve direk basınca cevap olarak yansıyan ağrı oluşması ile karakterizedir. Spontan olarak ağrıya neden olan aktif tetik nokta gergin band içindeki hassasiyetle ilişkilidir ve manuel yol ile ya da iğne ile uyarıldığında hastalar tarafından tanıdık ağrı olarak ifade edilen bir ağrı ve lokal seyirme cevabı oluşturur, lokal veya yansıyan

ağrıya sebep olur.<sup>5-8</sup> Latent tetik noktalar spontan olarak ağrıya neden olmazlar, fakat manuel yol veya iğne ile uyarıldığında ağrı oluştururlar. Aktif tetik noktalar miyofasiyal ağrı sendromlu kişilerde bulunurken latent noktalar aynı zamanda sağlıklı kişilerde bulunabilir. İkisi arasındaki en büyük fark aktif noktanın manuel yol ile ya da iğne ile uyarılması sonucu hastalar tarafından tanıdık ağrı olarak ifade edilen ağrının latent tetik noktada oluşmamasıdır.<sup>7,9</sup>

Tetik noktalar en sık 31-50 yaş arası hastalarda bulunur.<sup>10</sup> Azalmış eklem hareket açıklığına, katılık hissine neden olan latent tetik noktalar ise çoğu yaşlı kişide bulunur. Kadınlarda miyofasiyal ağrıya erkeklere göre daha sık görülür. Fenotipik farklılıkların biyomekanik yüklenmeyi etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Fakat miyofasiyal ağrının kadınlarda daha yaygın olup olmadığı ve kadınların bu tip ağrıyı göstermesinin daha olası olup olmadığı kesin olarak kanıtlanmamıştır. İş çevresi açısından sosyoekonomik farklılıklar bir diğer faktördür. Klinik kas ağrısı olmayan erişkinlerde bile latent tetik nokta prevalansı yaklaşık %50'dir.<sup>4,11</sup> Çeşitli çalışmalarda bel ağrısının %85'inin, baş boyun ağrılarının %54,6'sının miyofasiyal ağrı nedeni ile olduğu belirtilmiştir.<sup>10</sup>

Birçok faktör miyofasiyal ağrıya katkı sağlar (Tablo 1). Kasa gelen travma ya da ani veya tekrarlayan aşırı yüklenme beraberinde nosiseptif duysal afferent aktiviteyi getirerek tetik nokta oluşumunu başlatabilir. Kısalmış kaslar üzerine ani stres, bacak boyu farklılıkları, iskelet asimetrisi yaygın nedenlerdir. Kötü postür, uzun süre boyunca statik bir pozisyonda kalma bu duruma yol açmaktadır. En çok etkilenen kaslar arasında kuadratus lumborum gelmektedir. Örneğin bacak bacak üstüne atarak oturma hemipelviste 12. kostaya doğru iliak krestin yaklaşması ile sonuçlanan yükselişe neden olur. Bu da kuadratus lumborumda kılma ile sonuçlanır. Üstteki bacağın adduksiyonu ile bir tarafa yan yatma alışkanlığı sonucu da yine bu kasta kılma oluşur. Bacak boyu eşitsizliği lomber lordozda artışa ve kuadratus lumborumda aşırı strese yol açacaktır. Bu kas tarafından oluşturulan fonksiyonel skolyoz dengeyi sürdürmekte ihtiyaç duyulan lomber kurvatur için gereklidir, fakat kasta aşırı yüklenmeye neden olur. Anemi, kalsiyum (Ca), potasyum (K) ve vitamin C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> eksiklikleri miyofasiyal ağrıya rol oynayabilir.<sup>4,12-14</sup> Demir sitokrom oksidaz sistemi yoluyla enerji üretimi için gereklidir ve kasta ulaşılabilir demir yetersizliği enerji krizi ile sonuçlanacaktır. Bu nedenle demir eksikliğinin miyofasiyal ağrıya katkı sağladığı düşünülmektedir. Kronik kas iskelet ağrısı olan kişilerin %89'unda vitamin D seviyesinde düşüklük saptanmıştır. Bu eksiklik kas iskelet ağrısı, tip II lif kaybı ve proksimal kas atrofisi ile ilişkilidir.<sup>15,16</sup> Enfeksiyonlar (kronik Lyme hastalığı, mikoplazma enfeksiyonları, →

hepatit C ve enterovirüsler), uyku problemi, radikülopati, visceral hastalıklar ve anksiyete-depresyon miyofasiyal ağrıya neden olabilen hastalıklar içinde belirtilmiştir. Örneğin, anksiyeteli tabiatı olan bir insanın persistan olarak bir grup kasını kontrakte durumda tutması tetik nokta oluşumuna yol açabilmektedir. Yine son zamanlarda ülkemizde yapılmış bir çalışmada belirtildiği gibi servikal kök bozuklukları aktif tetik noktaları başlatıcı veya devam etmesine sebep olan bir faktör olarak düşünülebilir. Hipotiroidizm, hiperürisemi ve hipoglisemi miyofasiyal ağrıya yol açabilen diğer nedenlerdir. Düşük seviyeli tiroid hormonları kas kontraksiyonu için yetersiz enerjiye neden olarak hücrel metabolizmayı etkileyecektir. Sarkoplazmik retikulum tarafından Ca geri alınmasında yetersizliğe sekonder, aktif kas kasılmasındaki aynı prensip Mc Ardle hastalığında görülür. Bu genetik myofosforilaz eksikliği glikolitik metabolizmayı etkilemekte ve kalsiyum geri alımında eksikliğe yol açmaktadır. Yine spesifik bir neden olmadığı durumlar söz konusudur. Tetik noktaların buldukları kaslar nem, cereyan, aşırı soğuk ya da aşırı sıcak gibi çevresel durumlara maruz kaldığında tetik noktalar aktifleşme eğiliminde olurlar.<sup>4,12,13,17</sup>

## PATOFİZYOLOJİ

Miyofasiyal tetik noktalar ile ilişkili anahtar patofizyolojik anormalliklerin başlıca kasın merkezindeki motor son plakta lokalize olduğu görünmektedir. Bu bölge motor sinirin kasa girdiği ve birçok dala ayrıldığı yerdir. Bu dalların her biri kas lifi yüzeyine gömülen bir terminal motor son plağa sahiptir. Her bir tetik nokta bir nörovasküler demet içerir. Başlıca içeriği ise motor son plaklar ve grup III ve IV nosiseptif duysal afferent uçlardır.<sup>4</sup> Tetik noktalardan çıkan ağrı ince miyelinli A-delta ve miyelinli C lifleri ile iletilir. Mekanik stimulus veya kimyasal medyatörler gibi çeşitli zararlı ve zararsız uyaranlar A-delta ve C liflerini uyarabilir, sensitize edebilir ve böylece tetik noktaların gelişiminde rol oynayabilir. Son çalışmalar tetik noktaların hasarlanmış veya aşırı yüklenmiş kas liflerinin sonucu olabileceğini varsaymaktadır.<sup>18</sup> Günümüzde en çok kabul edilen teori Simons tarafından tanımlanmış olan entegre tetik nokta hipotezidir. Simons'un entegre tetik nokta hipotezi sürekli sarkomer kontraktürüne neden olan ve kas liflerindeki enerji krizini içeren olaylar dizisini içerir.<sup>13</sup> Buna göre motor son plakların anormal depolarizasyonu ve sürekli kas kontraksiyonu duysal ve otonomik refleks ark ile ilişkili olan ve santral sensitizasyonla devam ettirilen lokalize ATP enerji krizini artırır.<sup>18</sup> Tetik nokta gelişimindeki olaylar dizisi şöyle sıralanabilir (Şekil 1):

Aktif tetik noktalarda gözlenen enerji tüketimindeki artış istirahat durumunda motor son plaktan asetilkolin (Ach) salınımı ve üretilmesinde anormal artış nedeniyledir. Motor son plak aktivitesinde bu artış kas

Mekanik	Metabolik Hormonal	Nutrisyonel	Enfeksiyonlar	Diğer
Kasa gelen travma öyküsü	Hipotiroidi	Vitamin D eksikliği	Kronik Lyme Hastalığı	Uyku problemi
Bacak boyu farklılıkları	Büyüme hormonu eksikliği	B <sub>12</sub> eksikliği	Kronik mikoplazma enfeksiyonları	Radikülopati
İskelet asimetrisi	Genetik metabolik hastalıklar	Demir eksikliği	Hepatit C	Viseral hastalıklar
Kötü postür	Hipoglisemi	C, B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> vitamin eksiklikleri	Enterovirüsler	Anksiyete-Depresyon

Fibromiyalji Sendromu	Migren	Gerilim Tip Başağrısı
Temporomandibuler Eklem Disfonksiyonu	Endometriozis	Whiplash Sendromu
Huzursuz Bacak Sendromu	İrritabl Barsak Sendromu	Dismenore
Kronik Yorgunluk Sendromu	Miyofasiyal Ağrı Sendromu	Posttravmatik Stres Bozukluğu

liflerinde sürekli depolarizasyon yapar. Sarkoplazmik retikulumdan Ca iyonları salınımı ve geri alımında düzensizleşmeye neden olur. Serbest Ca iyonlarındaki bu artış enerji ihtiyacını artıran sürekli kas kontraksiyonuna neden olur. Yakındaki kan damarlarının kompresyonu ile O<sub>2</sub> ve besin desteği bozulur. Enerji krizi serbest Ca'nın sarkomere geri dönmesinden sorumlu Ca pompasını bozar, algojenik maddelerin salınımını başlatır. Algojenik maddelerin salınımı otonomik ve duysal liflerde sensitizasyona neden olur. Nöroaktif maddelerin serbestleşmesi Ach üretimindeki artışı daha da artırır ve olaylar fasit bir daireye girer. Sürekli Ach salınımı ile üretilen kas kontraksiyonu ve algojenik maddelerin üretilmesi ile lokal nosiseptörlerin sensitizasyonu palpabl nodüller ve tetik noktalardan çıkan ağrı gibi klinik bulguları açıklar.<sup>5,6</sup>

Lokal çevreyi düzenleyen nosiseptörlerin sensitizasyonundaki biyokimyasal değişiklikler araştırılmaktadır. Buna göre gergin bandların devamlı kontraktürü sonunda oluşan tetik nokta merkezindeki lokal iskelem ve hipoksi pH'yı önemli ölçüde azaltır. Düşük pH mekanik hiperaljezi ve santral sensitizasyonda payı bulunan ASIC (acid sensing ion channels) ve TRPV (transient receptor potential vanilloid) reseptörlerini aktive eder. Asetilkolinesterazı baskılayan düşük pH, CGRP (calcitonin gene-related peptide), ATP, BK (bradikinin), 5-HT (serotonin), potasyumun, protonların ve prostoglandinlerin salınımını tetikler. ATP önemli bir kas nosiseptör aktive edici maddedir. Aynı zamanda bu maddeler arasında birçok etkileşim söz konusudur. Örneğin ATP ve asid kombinasyonu ASIC3 reseptörlerinin pH sensitivitesini artırır. →

BK ve 5-HT kombinasyonları her kimyasalın tek başına oluşturduğu hiperaljeziden daha fazlasını oluşturur. Sensitize olmuş kas nosiseptörünün stimülasyon eşiği azalmıştır ve hafif dokunma (alodini) ve kas hareketi (mekanik hiperaljezi) gibi zararsız stimülasyona cevap vermeye başlayacaktır.<sup>19</sup>

Aşırı asetilkolin salınımı (botulinum toksinin tetik nokta tedavisinde etkili olabilmesinin nedeni olarak gösterilir) ve küçük son plak potansiyellerindeki artışa sekonder sarkomerde kısalma olduğu da öne sürülmüştür.<sup>13</sup> Anormal depolarizasyona yol açan aşırı Ach serbestleşmesi mekanizması yanında diğer mekanizmalar hem L-tipi ve N-tipi voltaj aracılı Ca kanallarının genetik veya kazanılmış defektleri hem de nikotinik asetilkolin reseptör aktivitesindeki upregulasyondur.<sup>13,20</sup> Bildirilmiş 695 adet L-tipi Ca kanal mutasyonu ve 57 adet N-tipi kanal mutasyonu olması nedeni ile aşırı Ach salınımında genetik sebebin yaygın olabileceği düşünülmektedir.<sup>20</sup> Aynı zamanda disfonksiyonel Ryanidine kalsiyum kanalı yoluyla sarkoplazmik retikulumdan aşırı kalsiyum salınımı sürekli kas kasılmasına neden olabilir.<sup>13</sup>

Kas ağrısı olan bireylerde yansıyan ağrı, hiperaljezi ve motor cevaplar araştırılan konulardır.<sup>11</sup> Aktif ve latent tetik noktaların her ikisi de basınç uygulamasını takiben tetik nokta alanında alodiniye ve tetik nokta alanından uzakta ise hiperaljeziye neden olmaktadır. Yansıyan ağrı, tetik nokta nosiseptörlerinden çıkan afferent liflerin normalde sadece uzak vücut alanlarından bilgi alan dorsal kök nöronları ile yeni bağlantılar oluşturması anlamına gelen yeni efektif santral sinir sistemi bağlantıları oluşumu ile açıklanmaktadır. Periferik ve santral sensitizasyona ek olarak uzun süreli nosiseptif input yolu ile indüklenen inen inhibisyonunda azalma da yansıyan ağrıya neden olabilir. Bir rat modelinde gastrokinemius kasına tekrarlayan asidik enjeksiyonlar ile oluşturulan persistan mekanik hiperaljezinin kas dokusu hasarı ile ilişkili olmadığı ve hasarlı kas dokusu alanından çıkan nosiseptif input ile sürdürülmediği bulunmuş ve bu örnek ile sekonder mekanik hiperaljezinin santral sinir sisteminde (spinal dorsal ve talamik nöronlar) nöroplastik değişikliklerle sürdürülebileceği belirtilmiştir.<sup>18,19,21,22</sup> Tam dinlenmekte olan kas herhangi bir EMG aktivitesinin olmaması ile karakterize edilir. Tetik noktada 1-2 mm'lik bir odak içinde spontan iğne EMG aktivitesi tespit edilmiştir. Aktif tetik nokta çevresinde diken dalgalar ve sürekli düşük amplitüdü aksiyon potansiyelleri kaydediliyorken, latent tetik noktada ise sadece sürekli düşük amplitüdü aksiyon potansiyelleri kaydedilebilmiştir. Elektriksel aktivitenin olası orjininin, Hubbard ve Berkoff kas içciklerindeki intrafuzal lifler olduğunu, Hong ve Simons ise disfonksiyonel motor son plaklar olduğunu ileri sürmüştür.<sup>4</sup> Son çalışma-

lara göre miyofasiyal tetik noktadaki spontan elektriksel aktivite ektrafuzal motor son plaklardan orjin almaktadır. Spontan elektriksel aktivite tetik noktanın sensitivitesine bağlı olarak fokal kas lifi kontraksiyonu ve/veya kas kramp potansiyelini göstermektedir.<sup>8</sup> Latent tetik noktası olan kişilerde tek başına psikolojik stres sonucunda spontan aktivite amplitüplerinde dramatik artış gösterilmiştir. Chen ve ark. çalışmalarında tavşan biceps femorisinde tetik noktaya eşdeğer olarak düşünülen noktada terapötik amaçlı kuru iğneleme ile spontan elektriksel aktivitede azalma göstermiştir.<sup>4,23</sup> Partanen ve arkadaşlarına göre gergin bantlar belirli kas içcikleri ile sürdürülen refleks aktivite nedeni ile olan lokal iskeletofusimotor birimlerin kontraktürü olabilir, bu EMG'de kompleks repetitif deşarjlar olarak görülebilir ve tetik noktalardaki kas ağrısı gergin bantlar içindeki ağrılı kas içcikleri ile ilişkilidir.<sup>24</sup>

Patogenezle ilişkili deneysel araştırmalar ise şöyle özetlenebilir.

### Biyopsi Çalışmaları

Motor son plak bölgesindeki en çok kontrakte olmuş sarkomerler Simons tarafından kontraksiyon düğümleri olarak adlandırılmıştır. Bu fenomenin histolojik desteği köpek modellerdeki tetik noktalarda ortaya konuldu. Köpek tetik noktalarının longitudinal kesitleri kısalan sarkomerleri göstermiştir. İnsan ve köpek tetik nokta enine kesitleri de bu bulguları güçlü bir şekilde desteklemiştir. Enine kesitlerde bazı koyu boyanan geniş, yuvarlak kas lifleri görüldü. Eşdeğer longitudinal kesitlerde bazı kas liflerinin içinde merkezi şişlikler (central bulges) gösterildi. Bu şiş alanların her iki tarafında, kas lifi daralmış ve kontrakte sarkomerlerin santral düğümü kompensasyon için uzamış görünmekte idi. Son zamanlarda bu histolojik bulgular elektron mikroskopu ile daha ayrıntılı incelenmiş ve doğrulanmıştır.<sup>4,20,25</sup> Tetik noktalarda spontan elektriksel aktivite gösterilmesinden itibaren Simons bu aktivite kaynağının kontraksiyon düğümü olabileceğini ileri sürmüştür. 'Miyofasiyal tetik nokta biyopsilerinde gözlenen kontraksiyon düğümleri motor son plakta oluşur' görüşünü desteklemek için Simons, köpek grasilis kasındaki kontraksiyon düğümlerinin mikroskopik görünümüne ve memeli iskelet kası deneysel araştırmalarına dikkat çekmiştir.<sup>4,26</sup> De Stefano ve arkadaşları 9 FMS (Fibromyalji Sendromu), 9 MAS ve 9 sağlıklı kişide trapez üst liflerinin biyopsisinde substans P'ye immünoaktif (SP-ir) sinir liflerini saptamak için immunohistokimyasal teknik kullandıkları çalışmalarında gruplar arasında SP-ir lif sayısında farklılık saptamamış fakat sinir liflerindeki substans P'nin kantitesi bakımından önemli farklılıklar saptamışlardır. SP'nin periferik sensitizasyonun belirteci olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>27</sup> →



Shah ve arkadaşları tarafından geliştirilen mikroanalitik yöntemde kas dokusundaki ağrı ve inflamasyonla ilişkili biyokimyasal maddeleri örneklemek için subnanogram düzeyinde küçük hacimleri in vivo toplama yeteneğindeki minimal invaziv iğneler kullanılır. Bu şekilde kas liflerinin istemsiz spinal refleksi olan lokal seyirme cevabı sırasındaki kastan yapılan örnekleme ile biyokimyasal temel araştırılmıştır.<sup>28</sup> Shah ve arkadaşları trapez üst liflerinde aktif ve latent tetik noktalarındaki biyokimyasal madde düzeylerini ölçerek bunları gastrokinemius kasında tutulmamış alanlar ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, trapez kasında aktif tetik nokta etrafında proton, SP, CGRP, BK, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, 5-HT ve norepinefrini içeren ağrı ve inflamasyonla ilişkili biyokimyasal maddeler için eşsiz bir ortam olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada bulunan trapez üst liflerindeki madde konsantrasyonları kantitatif olarak medial gastrokinemius kasındaki alanlardan farklı idi. Latent tetik noktası olan ve normal olan gruplar ile karşılaştırıldığında trapez kas liflerinde tetik nokta bulunan kişilerin gastrokinemius kasında inflamatuvar maddeler, nöropeptidler, katekolaminler ve sitokin düzeyleri yüksekti. Bu ağrı ve inflamasyonla ilişkili biyokimyasal madde düzeylerindeki yüksekliklerin tetik noktalarındaki alanlara sınırlı olmadığını desteklemektedir. Ve aktif tetik noktalı kişilerde tetik noktanın lokal çevresinde daha fazla düzeylerde inflamatuvar medyatörler, nöropeptidler, katekoaminler ve sitokinler saptanmıştır. Araştırmacılar normal ve latent tetik nokta içeren kas ile karşılaştırıldığında aktif tetik noktalarındaki yüksek sensitize edici maddelerin ve proton (düşük pH) yoğunluğunun rölatif lokal hipoksi ve iskemi alanını yani Simon'un Entegre tetik nokta hipotezini desteklediğini bildirmişlerdir.<sup>21</sup> Bu kimyasal maddeler sadece kas nosiseptörlerini değil aynı zamanda glial hücreleri de aktifleyebilir.<sup>19</sup>

Mikrodializ metodolojisi kullanmayan diğer bazı çalışmalarda myaljide glutamat düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ve büyük ihtimalle glutamat ile tetik noktalar arasında bir ilişki söz konusudur. Glutamat NMDA ve AMPA reseptörlerini aktive edebilir. Normal şartlarda sadece AMPA reseptörü aktiftir, fakat bu reseptör kısa şiddetli uyarıya cevap vermemektedir. Uzamış yoğun nosiseptif input ile aynı zamanda SP salınır ve NMDA reseptörleri glutamata cevap verebilme niteliği kazanır. Sonuç olarak Ca<sup>2+</sup> iyonları girişi, inefektif durumdaki sinapslarda yeni AMPA reseptör sentezi ile sonuçlanan kaskadı başlatır. Yeni AMPA reseptörleri kısa şiddetli stimulusa cevap verir niteliktedir. Dorsal boynuzda SP'nin salınması klinik olarak yansıyan ağrı olarak bilinen zararlı uyarının spinal korda multisegmental yayılımını sağlayan sinaptik bağlantıların etkinliğini artırabilir.<sup>19</sup>

Lokal ağrı paterninin jeneralize hale gelmesinde aktif miyofasiyal tetik noktalar, santral sensitizasyonun artması, inen inhibisyonun azalması ve disfonksiyonel motor kontrol stratejileri yolları ile önemli rol oynayabilir.<sup>8</sup> Tetik noktaların santral sensitizasyondaki önemi gerilim tipi başağrısı ağrı (GBA) modelinde iyi bir şekilde örneklendirilmiştir.<sup>29</sup> Santral sensitizasyon nörofizyolojisi ve GBA'da yansıyan kas ağrısı mekanizmaları ile tetik noktaların santral sensitizasyon ile ilişkisi vurgulanmıştır. Buna göre GBA'da santral sensitizasyon algojenik maddelerin salınımı yolu ile periferik kas nosiseptörlerinin sensitizasyonu ve sonrasında ikinci sıra nöronların sensitizasyonu (dorsal boynuz ve GBA'da Nuc. trigeminalis) ile gerçekleşmektedir. Kas ağrısı başlıca serotonin, bradikinin, histamin veya prostoglandinler (PG) gibi endojen algojenik maddelerin sentezi ve serbestleştirilmesine yol açan zararlı uyarı yolu ile olur. Böyle bir uyarın C liflerinin sinir uçlarından çıkan nöropeptidlerin (CGRP, substans P veya nörokinin A gibi nöropeptidleri içeren) antidromik olarak serbestleşmesine yol açabilir. Algojenik maddelerin salınımı doku pH'sını azaltır, sonra da birçok doymamış yağ ürünlerini üreten araziyonik asit kaskadını aktifler. Nosiseptörlerin sensitizasyonu spontan nöronal deşarj, normalde ağrı oluşturan stimülusa karşı eşğin azalmasına ve normalde ağrı olarak algılanmayan stimülusa karşı ateşlenmede artışa neden olur. Aynı zamanda sessiz periferik nosiseptörlerin aktivasyonu kalitatif olarak değişmiş bir uyarın cevap fonksiyonu ile sonuçlanabilir. Bu ise kronik miyofasiyal ağrılı hastalarda görülen anormal uyarın cevap fonksiyonunu açıklar.<sup>18</sup> Santral sensitizasyon periferden çıkan uzamış nosiseptif input aracılığı ile oluşturulabilir. Nosiseptörlerin endojen substanslarla (bradikinin, serotonin, proton, prostoglandinler, vb.) sürekli aktivasyonu dorsal boynuz nöronlarında santral sensitizasyona neden olmaktadır.<sup>30</sup> Bu mekanizma dorsal boynuz nöronlarında değişiklikleri indüklemeye kas nosiseptörlerinden çıkan inputların kutanöz nosiseptörlerden çıkan inputlardan daha etkili olması dolayısı ile kronik miyofasiyal ağrılı hastalarda özellikle önemlidir. Dorsal boynuz nöronlarının artmış eksitabilitesi ağrı algısını önemli ölçüde değiştirebilir. Bu sensitize alanda daha önceden dorsal boynuz nöronları için inefektif olan düşük eşikli A-beta lif inputları etkili olmaya başlayabilir. Bu yoldan düşük eşikli A-beta lifleri ile ağrı oluşturulabilir. Bu klinikte allodini olarak görülecektir. Kronik ağrıda artmış ağrı duyarlılığının asıl nedeni olarak düşük eşikli A-beta lifleri inputlarına karşı oluşan anormal cevap olduğu ileri sürülmektedir. Ek olarak yüksek eşikli afferentlerin aktivasyonuna abartılı bir cevap olur ve bu da klinik olarak kendini hiperaljezi şeklinde gösterir (GBA ve diğer whiplash gibi kas iskelet hastalığı durumun →

da sefalik ve ekstrasefalik alanlarda azalmış basınç ağrı eşiği yani lokal hiperaljezi bulunur). Üstelik sensitize alanda dorsal boynuzda presinaptik mekanizmalar ile normalde A-delta ve C liflerini inhibe eden A-beta lifleri nosiseptif ikinci sıra nöronları stimüle eder. Böylece A-delta ve C liflerinin stimülasyonunun nosiseptif dorsal boynuz hücrelerine olan etkisi desteklenecek ve dorsal boynuz nöronlarının reseptif alanları genişleyecek, supraspinal yapılara nosiseptif input önemli ölçüde artacaktır. Daha fazla uzaysal input olması supraspinal nöronlarda artmış eksitabilite, spinal dorsal boynuzda nosiseptif geçişin artmış fasilitasyonu veya azalmış inhibisyonu ile sonuçlanabilir. Bu klinik olarak jeneralize ağrı hipersensitivitesi olarak manifeeste olur. Jeneralize ağrı hipersensitivitesi kronik GBA'lı hastalarda ve osteoartrit, fibromiyalji gibi kronik kas iskelet ağrısı durumlarında gösterilmiştir. Sonuç olarak periferik kas sensitizasyonundan çıkan yoğun afferent nosiseptif input düşük eşikli afferentler ve yüksek eşikli afferentler arasında yeni sinaptik bağlantılar oluşturmak için önceki inefektif sinapsları aktive ederek veya açığa çıkararak dorsal boynuz devresini değiştirebilir. Bu nedenle bu hastalarda tetik noktalardan çıkan uzamış nosiseptif input spinal dorsal/trigeminal nükleus seviyesindeki ikinci sıra nosiseptif nöronların sensitizasyonuna yol açabilir. Ulaşılan bu bilgilere dayanılarak iki önerme yapılabilir: Birincisi baş, boyun ve omuz kaslarındaki aktif tetik noktalardan yansıyan ağrı GBA'lı hastalarda ağrıya katkıda bulunabilir. İkincisi aktif tetik noktalar tarafından açığa çıkarılan algojenik maddeler yolu ile oluşan periferik sensitizasyon spinal dorsal seviyedeki ve trigeminal nükleustaki ikinci sıra nöronların nosiseptif sensitizasyonuna yol açabilir.<sup>18</sup>

Niddam ve arkadaşları MAS'li hastalarda hipersensitif tetik noktanın stimüle edilmesi ile anormal beyin cevabı oluşup oluşmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmalarında eşdeğer bölge uyarılması sonucu MAS'li hastalardaki fMRI aktivasyon paternlerini sağlıklı kontrollerde elde edilen aktivasyon paternleri ile karşılaştırmışlardır (uyarı, stimulus şiddetinin eşleştirilmesi ve subjektif ağrının eşleştirilmesi yoluyla verilmiştir). Eşit uyarıyla MAS'li hastalarda hissedilen ağrı yoğunluğunun daha fazla olduğu saptandı (hiperaljezi). fMRI ile değerlendirmede hastalar kontroller ile kıyaslandığında somatosensoryal (S1, S2, inferior parietal ve midinsula) aktivitede artış, limbik aktivitede (anterior insula) artış ve sağ dorsal hipokampal aktivitede azalma saptandı. Eşit ağrı yoğunluğu verildiğinde ise aynı somatosensoryel alanlarda aktivite artışı saptanırken limbik alanlarda saptanmadı. Bu sonuçlara göre MAS'li hastalarda gözlenen hiperaljezik durumun, stimulus şiddetini ve negatif etkiyi işleyen alanlardaki anormal aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. MAS'li hastalarda gözlenen hipokampal hipoaktivite bulgusu,

bu hastalarda stres sistemi üzerindeki geribildirimini değiştirmiş olabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra bu çalışmadaki sonuçlar Yoshihara ve arkadaşlarının "MAS'li hastalar hipotalamo-hipofizer-adrenokortikal sistemde egzajere stres cevabı gösterir" bulgusu ile uygun bulunmuştur.<sup>31,32</sup>

Yaygın santral sensitizasyonun başlatılması ve/veya devamında tetik noktaların rolünü değerlendiren bir çalışmada Xu ve arkadaşları, tetik noktaların önemli bir periferik ağrı oluşturucu ve santral sensitizasyonu başlatıcı alan olduğunu göstermiş ve tetik noktaların motor ünit uyarılabilirliğini ve sensitivitesini azaltan terapötik modalitelerin kas kramplarının gelişimini önleyeceğini ve böylece lokal ve yansıyan ağrıyı azaltacağını vurgulamışlardır.<sup>29</sup>

Ge ve arkadaşları FMS'li kişilerde üst trapez kas grubundaki aktif tetik noktalar yoluyla ortaya çıkarılan lokal ve yansıyan ağrıların boyun ve omuz ağrısına katkı sağladığını bulmuşlardır. Yine Ge ve arkadaşları tarafından yapılmış fibromiyalji sendromundaki hassas noktaların çoğunun tetik noktalar olduğunu belirten bir başka çalışmada fibromiyalji tedavisinde alternatif tedavi olarak var olan aktif tetik noktaların inaktive edilmeye çalışılması önerilmektedir. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada ise FMS'li hastalarda yaygın aktif tetik noktalardan kaynaklanan lokal ve yansıyan ağrının yaygın spontan klinik ağrı alanlarının tamamını oluşturduğu ve yaygın mekanik hipersensitivitenin daha fazla sayıdaki aktif tetik nokta ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yine FMS'li hastalarda aktif tetik noktalardan çıkan nosiseptif inputların santral sensitizasyona katkı sağlayacağı belirtilmiştir. Bu çalışmayı destekler nitelikteki Ge ve arkadaşları tarafından yapılmış bir başka çalışmada FMS'deki yaygın spontan ağrı paterninin farklı kas gruplarındaki aktif tetik noktaların mekanik stimülasyonu ile oluşturulabileceği belirtilmiştir. Bu ise fibromiyalji ağrısının büyük oranda kas ağrı ve spazmından kaynaklanan ağrı nedeni ile oluştuğunu gösterir. FMS'de ağrı kontrolünde aktif tetik noktaların ve bunları devam ettirici faktörlerin tedavisinin önemli bir strateji olduğu vurgulanmıştır. FMS'de lidokainle epidural blokajın spontan ağrıyı, hassas noktaları ve/veya tetik noktaları ortadan kaldırdığı bulgusu FMS'de periferik nosiseptif inputun önemini desteklemiştir. Benzer şekilde FMS ve whiplash sendromlu hastalarda multipl tetik nokta anestezi enjeksiyonunun mekanik hiperaljeziyi ve yaygın ağrı yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>33-36</sup>

## SONUÇ

Farklı çalışmalarda kronik gerilim tip baş ağrısı, mekanik boyun ağrısı, lateral epikondil ağrısı ve migren gibi farklı ağrı sendromlarında aktif tetik noktaların →

klirik semptomları oluşturduğu gösterilmiştir. Santral sensitizasyonun gösterilmiş olduğu ve miyofasiyal ağrı sendromu ile ilişkili olabilecek gerilim tip baş ağrısı, fibromiyalji ve whiplash sendromu gibi hastalıkların tedavisinde injeksiyon, elektrostimulasyon ve ultrason tedavileri ile tetik noktalar inaktive edilebilmektedir. Bu etkinin segmental ve/veya jeneralize desensitizasyona bağlı olduğu öne sürülmekte ve bu hastalıklardaki santral sensitizasyonun kısmen de olsa

tetik noktalarla sürdüğü düşünülmektedir. Santral sensitizasyonla ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar Tablo 2’de özetlenmiştir. Miyofasiyal ağrı ile santral sensitizasyonun ilişkisinin ortaya konulmuş olması nedeni ile biz, tedavilere bu bakış açısı ile yaklaşan yeni çalışmalar gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

\* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



<b>İ</b>	<b>İLETİŐİM İÇİN:</b> Saliha Yeter Amasyalı Atatürk Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, 09100 Aydın <a href="mailto:sydrum61@gmail.com">sydrum61@gmail.com</a>
<b>✓</b>	<b>GöNDERDİğİ TARİH:</b> 03 / 10 / 2013 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 19 / 03 / 2014

#### KAYNAKLAR

1. Gazi MC, Issy AM, Avila IP, Sakata RK. Comparison of Acupuncture to Injection for Myofascial Trigger Point Pain. *Pain Pract* 2011; 11: 132-138.
2. Dommerholt J, Bron C, Franssen J. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Review. *J Man Manip Ther* 2006; 14: 203-221.
3. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial Trigger Points. *Med Clin N Am* 2007; 91: 229-239.
4. Cummings M, Baldry P. Regional myofascial pain: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 367-387.
5. Delgado EV, Romero JC, Escoda CG. Myofascial pain syndrome associated with trigger points: A literature review. (I): Epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 494-498.
6. Simons DG, Travell JG, Simons LS. General Overview, Johnson EP.(eds.) Travell & Simons’ Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, Upper Half of Body. Williams &Wilkins. Baltimore, 1999: 11-94.
7. Zhang Y, Ge HY, Yue SW, et al. Attenuated Skin Blood Flow Response to Nociceptive Stimulation of Latent Myofascial Trigger Points. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 325-332.
8. Ge HY, Fernandez-de-Las-Peñas C, Yue SW. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin Med* 2011; 25: 6-13.
9. Li LT, Ge HY, Yue SW, Arendt-Nielsen L. Nociceptive and Non-nociceptive Hypersensitivity at Latent Myofascial Trigger Points. *Clin J Pain* 2009; 25: 132-137.
10. Hubbard JE. Myofascial Trigger Points. What Physicians Should Know about these Neurological Imitator. *Minn Med* 2010; 93: 42-45.
11. Robinson JP, Arendt-Nielsen L. Muscle Pain Syndromes, Braddom RL. (eds.) Physical Medicine and Rehabilitation. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 989-1020.
12. Finley CE. Physical Medicine and Rehabilitation for Myofascial Pain. *Medscape* 2013. Apr 12 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/313007-overview>.
13. Malanga GA, Cruz Colon EJ. Myofascial Low Back Pain: A Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21: 711-724.
14. Edwards J. The importance of postural habits in perpetuating myofascial trigger point pain. *Acupunct Med* 2005; 23: 77-82.
15. Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia factors that promote their persistence. *Acupunct Med* 2005; 23: 121-134.
16. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-1470.
17. Sari H, Akanrmak U, Uludag M. Active myofascial trigger points might be more frequent in patients with cervical radiculopathy. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 237-244.
18. Fernandez-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 383-393.
19. Dommerholt J. Dry needling - peripheral and central considerations. *J Man Manip Ther* 2011; 19: 223-227.
20. McPartland JM. Travell Trigger Points; Molecular and Osteopathic Perspectives. *J Am Osteopath Assoc* 2004; 104: 244-249.
21. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals Associated With Pain and Inflammation are Elevated in Sites Near to and Remote From Active Myofascial Trigger Points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 16-23.
22. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve* 2001; 24: 37-46.
23. Chen JT, Chung KC, Hou CR, et al. Inhibitory effect of dry needling on the spontaneous electrical activity recorded from myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscle. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 729-735.
24. Partanen JV, Ojala TA, Arokoski JP. Myofascial syndrome and pain: a neurophysiological approach. *Pathophysiology* 2010; 17: 19-28.
25. Borg-Stein J. Treatment of Fibromyalgia, Myofascial Pain, and Related Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17: 491-510.
26. Simons DG. Diagnostic criteria of myofascial pain caused by trigger points. *J Musculoskelet Pain* 1999; 7: 111-120.
27. De Stefano R, Selvi E, Villanova M, et al. Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 2906-2910.
28. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther* 2008; 12: 371-384.
29. Xu YM, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Sustained Nociceptive Mechanical Stimulation of Latent Myofascial Trigger Point Induces Central Sensitization in Healthy Subjects. *J Pain* 2010; 11: 1348-1355.
30. Mense S. The pathogenesis of muscle pain. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 419-425.
31. Niddam DM, Chan RC, Lee SH, Yeh TC, Hsieh JC. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *Neuroimage* 2008; 39: 1299-1306.
32. Yoshihara T, Shigeta K, Hasegawa H, Ishitani N, Masumoto Y, Yamasaki YJ. Neuroendocrine responses to psychological stress in patients with myofascial pain. *J Orofac Pain* 2005; 19: 202-208.
33. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, et al. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain* 2010; 11: 644-651.
34. Ge HY, Nie H, Madeleine P, et al. Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome. *Pain* 2009; 147: 233-240.
35. Alonso-Blanco C, Fernandez-de-las-Peñas C, Morales-Cabezas M, et al. Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity. *Clin J Pain* 2011; 27: 405-413.
36. Ge HY, Wang Y, Fernandez-de-las-Peñas C, et al. Reproduction of overall spontaneous pain pattern by manual stimulation of active myofascial trigger points in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 48.