

nörofelsefe defteri - 4: hayalet ağrılar (phantom pains) - 2 patofizyoloji

İbrahim Halid Aldemir · 12 Ağustos 2026 · 9 dk okuma

bismillâh. elhamdülillâh. vessalâtu vesselâmu alâ rasûlullah (ﷺ).

hayalet ağrı nasıl oluşur? (patofizyoloji)

hayalet ağrının kesin etyolojisi ve altta yatan patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmiyor ve hekimler arasında bu konu tartışılmaya devam ediyor. hayalet ağrı başta periferik sinir hasarından kaynaklanan klasik bir nöropatik ağrı olduğu zannedilmiş; ancak yapılan çalışmalar periferden beyne giden sinirsel iletimin blokajında dahi ağrının devam ettiğini göstermiştir. dolayısıyla patofizyolojinin en azından bir kısmının beyinde gerçekleşen birtakım değişikliklerden kaynaklandığı aşıkardır.

günümüzde, nosiseptif ve nöropatik süreçlerin devrede olduğu genel kabul görmektedir. fakat hiçbir teorelin tek başına hayalet ağrı oluşumunu açıklamakta yeterli olduğu söylenemez. bu sebeple hem periferik hem de merkezi sinir sistemindeki reorganizasyon ve uyum süreçlerinin ağrının oluşum mekanizmasında birlikte rol aldığı söylenebilir. bu noktada arka plandaki mekanizmalar periferik ve merkezi olarak ikiye ayrılabilir. güncel çalışmalar; merkezi ağrı işleme, periferik ağrı oluşumu ve nöroimmünoloji olmak üzere 3 mekanizmaya odaklanmış durumda.

periferik mekanizmalar

ampute uzvu innerve eden periferik sinirler hasar gördüğünde, yaralı aksonlar nöronal tomurcuklanma ve büyüme yoluyla kaybedilmiş uzuv bölgesini innerve etmeye çalışır. ancak uzvun yokluğu ve uygun sinyallerin olmayışı sebebiyle bu büyüme düzensizleşebilir ve kalan aksonlar nöroma adı verilen organize olmamış bir sinir yumağına dönüşme riski barındırır. bunu, kopmuş bir ana elektrik hattını tamir etmeye çalışan ancak uçları bulamayan bir ustanın, açıkta kalan kabloları rastgele birbirine sarması gibi düşünebiliriz. bu düzensiz yığın, bedenin bir çözüm arayışının neticesidir.

bu süreçte nosiseptif c sinir liflerinin aktivitesi artar ve yine bu liflerin sinaptik uçları düzensizleşip genişler. miyelinsiz a liflerininse aktivitesi spontan olarak artış gösterir. nosiseptif liflerde uyarılmayı arttırıp kolaylaştıran yeni kanal ve reseptörler oluşur. nöroma içinde yer alan bu lifler; sodyum kanallarının ekspresyonunu ve up regülasyonunu arttırarak nöromalarda ve buna eşlik eden spinal dorsal kök ganglionlarında ektoptik deşarjlara, sinir liflerinin hipereksitabilitesine ve omurlığe giden nosiseptif iletinin artmasına yol açar.

bulgular, afferent sinir liflerinin (özellikle a) kronik ağrılarının oluşumunda ve sürdürülmesinde kritik bir rolü olduğunu gösteriyor. ayrıca sinir transeksiyonunun ardından dorsal kök gangliyonları; uyarılma eşliğinin düşmesi, aksiyon potansiyellerinin uzaması ve giriş direncinin azalması gibi değişimler geçirir. hatta bir görüşe göre kortikal yeniden organizasyondan çok hayalet ağrı oluşumundan doğrudan bu dorsal kök ganglionu değişiklikleri sorumludur. ayrıca ektoptik deşarjları duygusal strese bağlı olarak kanda artan epinefrin düzeylerinin tetikleyebildiği ileri sürülüyor; sıcaklık, oksijenasyon ve lokal inflamasyonun da bu süreçte rol oynayabileceği belirtiliyor.

sonuçta detaylıca anlatılan periferik sinir iletişimindeki bu değişimler – özellikle nöroma oluşumu – kaybedilen uzvun yerinde ağrı hissedilmesine, hissedilen ağrının kronikleşmesine ve farklı çevresel etkenler neticesinde giderek ağrı şiddetinin artmasına yol açabiliyor gibi görünüyor. fakat direkt olarak bu değişimleri inhibe edecek tedaviler uygulandığı halde hayalet ağrılarının ortadan kaldırılamaması bizi merkezi sinir sistemindeki değişiklikleri de incelemeye itiyor.

merkezi mekanizmalar

bildiğiniz üzere merkezi sinir sistemi omurilik (medulla spinalis) ve beyin olmak üzere 2 temel yapıdan meydana geliyor. hayalet ağrının oluşumunda ise her iki yapıdaki değişimlerin etkili olabileceği düşünülüyor.

omurilikteki değişimler

nöromalar ve ganglionlardaki aktivite değişimleri omuriliğin dorsal boynuzundaki merkezi nöronlarda uzun süreli adaptasyonlara yol açıyor. bu adaptasyonlar spontan nöral aktiviteye, rna transkripsiyonunda birtakım değişimlere, omurilikte artmış metabolik aktiviteye ve reseptif alanların genişlemesine sebep olarak merkezi (spinal) duyarlılaşmaya yol açar.

omurilik düzeyinde; nosiseptif nöronların artmış spontan ateşleme hızı, sinapsların yapısal değişimleri, lamina 1'deki çeşitli inhibitör internöron popülasyonlarının azalmış aktivitesine bağlı merkezi hipereksitabilite ve opioid reseptörlerinin azalması gözlemleniyor.

lamina 11'deki afferent c liflerinin dejenerasyona uğramasıyla sinaps sayısı azalabiliyor, bu azalma da normalde daha derin tabakalarda bulunan a2 mekanosensitif afferentlerin açıkta kalan nosiseptif ikinci

derece nöronlarla bağlantı kurabilmesine olanak tanıyor. bu bağlantı da a lif uçlarının normalde temsil edilmediği alanlara tomurcuklanmasına neden olarak allodini için anatomik bir zemin oluşturuyor.

beyindeki değişimler

supraspinal değişiklikler daha çok; ağrının nöromatriksinin tüm ara istasyonlarında saptanıyor: beyin sapı, talamus, korteksin primer ve sekonder somatosensöriyel alanları, anterior singulat ve insula gibi.

fonksiyonel mri (fmrı) çalışmaları, sensorimotor alanların yanında ön medial frontal korteks, talamus ve mezensefalon bölgelerinin de ağrı işlemine katıldığını ortaya koymuştur. bu sayede ağrı algısını primer düzeyde işleyen beyin alanlarıyla ağrıya verilen bilişsel tepkileri ve duyuları yöneten merkezler ayrılabilir. böylece öznel ve nesnel ağrı deneyimlerinin beyin düzeyinde ayırt edilebilmesine ortam sağlanıyor.

hayalet ağrı, maladaptif merkezi sinir sistemi plastisitesiyle de ilişkilendiriliyor. bu plastisite çeşidinde intrakortikal inhibitör mekanizmaların bozulması, inhibitör (gaba) ve eksitatör (glutamat) aminoasitler arasındaki dengesizlik ve kortikospinal nöronların uyarılabilirliğinin artması gibi etyolojik faktörler etkili görünüyor.

merkezi mekanizmalar arasında ayrıca motor niyet ile duyuşal geri bildirim arasındaki olası uyumsuzluk da sayılıyor. ağrısız amputelerin spinal anestezi sırasında geçici hayalet ağrı yaşaması, hayalet ağrısı olan bazı hastaların ise fokal serebral enfarktüs veya omurilik lezyonu sonrasında ağrısız hale gelmesi omurilik ile üst merkezler arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koyuyor.

her bireyin bedenine ilişkin proprioseptif, taktıl ve görsel bir imge (fenomen) geliştirdiği kabul edilmekte olup uzun süre bu imgelerin kortikal temsiline ampütasyon sonrası değişmediği düşünülmüştür. ancak günümüzde, yetişkin insan beyninde köklü nöroplastik değişikliklerin gerçekleştiğine dair kanıtlar ortada. bu bağlamda günümüzde en yaygın kabul gören teori, kortikal yeniden haritalama teorisi'dir. bu teoriye göre ampute uzvun deafferentasyonu, uzva karşılık gelen somatosensöriyel ve primer motor kortikal alanların yakın komşu nöronlar tarafından işgal edilmesine neden oluyor. kalabalık bir ofiste işten ayrılan bir çalışanın masasının yan masadaki meslektaşları tarafından sahiplenilmesi gibi; ağız ve yüz bölgesi de artık sinyal göndermeyen elin 'masasını' işgal etmeye başlar. somatosensöriyel korteksin bu uygunsuz aşırı aktivasyonu hayalet ağrı duyumuyla sonuçlanıyor; kortikal alan bu yeni innervasyonlardan kaynaklanan uyarılara da yanıt vermeye başlıyor.

deafferentasyon sonrası somatosensöriyel ve motor kortekste komşu alanların kayması noninvaziv görüntülemelerle saptanırken, bu reorganizasyon ağrısız amputelerde veya konjenital ekstremité kaybı olanlarda gözlemlenmemektedir. bunun sadece ağrıyla ilgili beyin alanlarının gözlemlenmesinden kaynaklanıyor olabileceği pekâlâ söylenebilir. insanlarda özellikle üst ekstremité ampütasyonlarından sonra uygulanan fmrı ve meg (manyetoensefalografi) çalışmaları, ağız ve dudak bölgesinin

somatosensöriyel ve primer motor temsiline, amputasyondan önce el ve kolu temsil eden alana doğru ortalama 1,5 cm medial kayma gösterdiğini ortaya konmuştur.

bulgulara göre bu kortikal yeniden haritalama/kayma derecesi, hayalet ağrının şiddeti ve görülme sıklığıyla güçlü düzeyde pozitif/doğrusal bir ilişki içindedir. hayalet ağrısı çeken hastalarda hem motor hem de somatosensöriyel sistemlerde plastisite artışına işaret edilmekte olup kontrollü uyaranlara karşı korteksin geniş alanlarında genel bir uyarılabilirlik artışı olduğu tespit edilmiştir.

tms (transkraniyal manyetik stimülasyon) çalışmaları bu kortikal reorganizasyonun temel nörofizyolojik boyutlarını ortaya koymuş. üst ekstremité amputelerinde, amputasyonun karşı tarafındaki hemisferde ağırlık merkezinin belirgin laterale kaydığı, uyarılabilir alanın genişlediği gösterilmiştir. aynı hemisferde kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun azaldığı; eksitator nörotransmisyonu yansıtan intrakortikal kolaylaşmanın ise arttığı gözlemlenmiştir. ancak bu kortikal değişiklikler ile hayalet ağrı şiddeti arasında anlamlı korelasyon saptanamamış, uyarılabilirlik değişiklikleri ile hayalet ağrının bağımsız süreçler olduğu ileri sürülmüş. ayrıca tms ile amputelerde kontrollü nöral uyarılar yapılarak sistematik hayalet hareket duyumu oluşturulabiliyor. enteresandır ki hiç oluşmamış uzuvların bile sensöriyel ve motor korteks alanlarında temsil edilebildiği gösterilmiştir ancak bu bireylerde hayalet duyum büyük ölçüde görsel geri bildirime dayanıyor ve motor kortekste doğrudan uzuv temsili bulunuyor olabilir.

merkezi sinir sistemi değişikliklerine işaret eden teorilerden biri de nöromatriks teorisi'dir. bu teoriye göre ağrı, periferik girdilerle tetiklenebilen ancak bunlardan bağımsız olarak içsel olarak da üretilebilen merkezi bir sinirsel uyarı örüntüsüdür. bu durum, yıllarca aynı senfoniyi çalmış ustalık seviyesindeki bir orkestraya benzer. önlerindeki nota kâğıtlarını (periferik girdileri) alsanız bile, beyin ezberlediği ve mimarisine işlediği ağrı senfonisini kendi kendine çalmaya devam eder. amputasyon kortikal alan girdilerini kestiğinden nöromatrikste köklü bir değişime yol açar; bu değişim genetik olarak belirlenmiş nörosignatürün (sinirsel imzanın) uyum kapasitesini aşarsa ampute uzva atfedilen ağrı örüntüleri üreten maladaptif değişiklikler ortaya çıkar. bir uzuvdan gelen tüm periferik ağrı girdisinin kesilmesiyle hayalet ağrının tedavi edilemiyor olması bu teoriyi destekler görünüyor.

kortikal haritalamaya benzer şekilde talamik devrelerin de amputasyon sonrasında reorganize (talamik reorganizasyon) olabileceği öne sürülmüş. deafferente uzvun talamik temsili genişliyor ve talamusun uyarılması hayalet ağrı duyumlarına yol açabiliyor. bu teoriye göre talamustaki alanların baskın primer ve sessiz sekonder reseptif alanı vardır; primer girdi azaldığında/ortadan kalktığında sekonder alan güçlenerek baskın sinyale dönüşür ve hastanın eski somatotopik haritasıyla uyumsuzlaştığında ağrı/duyumlar oluşur.

travmatik olayla bağlantılı kalıcı ağrı temsili ve "ağrı belleği" (proprioseptif bellek) kavramları da patogeneizde büyük önem taşır. hayalet ağrı hissi yaşayan çok sayıda hasta uzvuyla el sallamak/sıkışmak gibi istemli hareketleri algıladığını belirtirken diğerleri uzuvlarını hareket edemeyip ampute uzvun

son konumuna ilişkin anısıyla örtüşen pozisyonda "sabitlenmiş" (donmuş) hissettiğini bildirir. eski televizyonlarda aynı kanalda uzun süre kaldıktan sonra kanalı değişince bir önceki logonun camda hayalet bir iz bıraktığını görürdük. tıpkı bunun gibi uzvun şalteri kapanmış olsa bile, bilincin ekranında o son acının izi kalmıştır. amputasyon sürecinde özgün ve kalıcı proprioseptif ağrı bellekleri oluşur ve hastanın bu belleklerle ilişkili postürleri gerçekleştirmesi hayalet ağrı atağını tetikleyebilir. görsel geri bildirim yoksunluğu -yani hareketin yapılmadığının görülememesi- da atakların sürmesine neden olur. kronikleşme sürecinde oluşan bu bellek, beyindeki ağrı kodlayan alanların genişlemesine yol açar. amputasyonla birlikte "ampute alan" baskılayıcı potansiyelini yitirdiği ve komşu girdiler ağrı kodlayan alanları uyurabildiği için reorganizasyon meydana gelir. bu reorganizasyon da ağrı hissini ortaya çıkarır.

brakiyal pleksus bölgesel anestezisi kullanılarak stumptan gelen duyuşal girdinin kesildiği bir çalışmada; hastaların %50'sinde anestezi hem kortikal reorganizasyonun gerilemesine hem de ağrının ortadan kalkmasına yol açmış, kalan %50'de ise değişim olmamıştır. bu durum bir grup hastada ağrı ve reorganizasyonun periferik faktörlerle sürdürüldüğünü, diğer grupta ise ağrının ve kortikal reorganizasyonun merkezi düzeyde bağımsızlaştığını ve geri döndürülemeyen nöroplastik değişikliklerin tedavi direncine neden olduğunu gösteriyor.

nöroimmünoloji

nöroimmünoloji ve sinir-bağıışıklık etkileşiminin yol açtığı hücre ve proteinler düzeyindeki bağlantıların ağrı oluşumunda etkili olup olmadığı tartışılıyor. sinir hasarı sonrası tnfr-~~α~~ reseptörünün ağrı oluşumu ve hiperaleizde belirleyici olduğu gösterilmiş; bu başlangıç inflamatuvar yanıtının hayalet ağrı patogeneğinde önemli olduğu ve interlekin-1 ve interlekin-6 gibi sitokinlerce sürdürüldüğü düşünülüyor.

kaynakça

- canavero, s. (1994). *dynamic reverberation: a unified mechanism for central and phantom pain. medical hypotheses*, 42, 203–207.
- culp, c. j., & abdi, s. (2022). *current understanding of phantom pain and its treatment. pain physician*, 25(7), e941–e957.
- dwornik, g., weiß, t., hofmann, g. o., & brückner, l. (2015). *stumpf- und phantomschmerzen: ursachen und therapieansätze. der orthopäde*, 44(6), 435–444. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3122-z>
- finger, s., & hustwit, m. p. (2003). *five early accounts of phantom limb in context: paré, descartes, lemos, bell, and mitchell. neurosurgery*, 52(3), 675–686. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000048478.42020.97>

- huse, e., larbig, w., birbaumer, n., & flor, h. (2001). kortikale reorganisation und schmerz: empirische befunde und therapeutische implikationen am beispiel des phantomschmerzes. *der schmerz*, 15(2), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s004820100008>
- johnson, m. i., mulvey, m. r., & bagnall, a.-m. (2015). transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *cochrane database of systematic reviews*, 8, cd007264. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007264.pub3>
- kern, u., busch, v., rockland, m., kohl, m., & birklein, f. (2009). prävalenz und risikofaktoren von phantomschmerzen und phantomwahrnehmungen in deutschland. eine bundesweite befragung [prevalence and risk factors of phantom limb pain and phantom limb sensations in germany. a nationwide field survey]. *schmerz (berlin, germany)*, 23(5), 479–488. <https://doi.org/10.1007/s00482-009-0786-5>
- nardone, r., versace, v., sebastianelli, l., brigo, f., christova, m., scarano, g. i., saltuari, l., trinka, e., hauer, l., & sellner, j. (2019). transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and nonpainful phantom sensations: a systematic review. *brain research bulletin*, 148, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.001>
- stremmel, c., sittl, r., & eder, s. (2002). phantomschmerzen nach major-amputationen: pathogenese, therapie und ausblick. *deutsches medizinisches wochenschrift*, 127(39), 2015–2020. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34016>
- wolff, a., vanduynhoven, e., van kleef, m., huygen, f., pope, j. e., & mekhail, n. (2011). phantom pain. *pain practice*, 11(4), 403–413. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00454.x>