

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

NÖROPATİK AĞRIDA PULS RF KULLANIMININ TERAPÖTİK
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZGÜR ÖZSOYLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AVNİ BABACAN

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. Ağrının Tanımı	3
II.2. Ağrı Sınıflaması	4
II.2.1. Ağrının süresine göre sınıflama	4
II.2.1.1. Akut Ağrı	4
II.2.1.2. Kronik Ağrı	4
II.2.2. Oluşum mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması	5
II.2.2.1. Nosiseptif ağrı	5
II.2.2.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı)	5
II.2.2.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)	6
II.2.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması	6
II.2.3.1. Somatik Ağrı	6
II.2.3.2. Visseral Ağrı	7
II.2.3.3. Sempatik Ağrı	7
II.3. Ağrı Nöroanatomofizyolojisi	7
II.3.1. Nosiseptörler ve Çevresi	9
II.3.2. Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi	11
II.3.2.1 Projeksiyon Nöronları (santral geçiş hücreleri)	12
II.3.2.2. Lokal Eksitatör Ara Nöronlar	12
II.3.2.3. İnhibitör Ara Nöronlar	12

II.3.3. Nositseptif ıkıcı Sistemler	14
II.3.3.1. Spinotalamik Yol	14
II.3.3.2. Spinoretiküler Yol	14
II.3.3.3. Spinomezensefalik Yol	15
II.3.3.4. Serebral Korteks ve Ağrı	15
II.3.4. Antinositseptif İnici Sistemler	16
II.3.5. Dorsal Boynuzdaki Kontrol Mekanizmaları	18
II.3.5.1. Kapı kontrolü	19
II.3.5.2. Duyarlılık kontrolü	20
II.3.5.3. Bağlantı kontrolü	21
II.4. Nöropatik Ağrı	22
II.4.1. Tanı	24
II.4.2. Patofizyoloji	25
II.4.3. Periferik Nöropatilerde Ağrının Oluşumu	26
II.4.4. Tedavi	27
II.5. Hayvan Araştırmalarında Nöropatik Ağrı Modelleri	29
II.6. Radyofrekans Termokoagulasyon	30
III. GEREÇ ve YÖNTEM	33
III.1. Denekler ve Gruplar	33
III.2. Nöropatik Ağrı Modelinin Oluşturulması (Cerrahi)	35
III.3. Davranışsal Testler	38
III.4. PRF Uygulaması	41
III.5. Ötenazi	43
III.6. İstatistiksel Değerlendirme	43

IV. BULGULAR	44
IV.1. von Frey Filamentleri İle Değerlendirilen Mekanik Allodini	44
IV.2. Dynamic Plantar Aesthesiometer ile Değerlendirilen Mekanik Allodini	46
IV.3. Empedans ve Isı	51
V. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
VI. ÖZET	64
VII. SUMMARY	65
VIII. KAYNAKLAR	66
IX. EK: Etik Kurul Onayı	73

I. GİRİŞ

Nöropatik ağrı sinir sisteminin primer lezyonuna veya disfonksiyonuna bağlı gelişen kompleks bir durumdur. Hastaların ağrıları çalışmayı ve hatta hareketi bile imkansız hale getirebilecek kadar dayanılmaz olabilmektedir. Periferik nöropatik ağrı pozitif (spontan ağrı, parestezi, dizestezi, allodini, noksiyus uyarıya bağlı uzamış ve abartılmış ağrı) ve negatif (his kaybı) semptomları içeren bir ağrı sendromudur. Beyin, spinal kord veya periferik sinir sistemindeki hasarlar (travma, kompresyon, tümöral invazyon, iskemi, inflamasyon, metabolik bozukluklar, nutrisyonel defisit, sitotoksik ajanlar, dejeneratif hastalıklar) nöropatik ağrı sendromuna neden olabilmektedir (58).

Nöropatik ağrıda hayvan modelleri, periferik veya santral sinir sistemi hasarını takiben gelişen nörolojik disfonksiyon mekanizmalarının kavranmasında yardımcı olan modellerdir. Bu modellerden biri olan ve Kim ve Chung (29) tarafından tanımlanan, sıçanlarda L5 ve L6 spinal sinir ligasyonu insan nöropatik ağrısına en yakın model olarak kabul edilmektedir.

Nöropatik ağrı tedavisi, klasik analjeziklerin ve tedavi yöntemlerinin sıklıkla yetersiz kaldığı, interdisipliner yaklaşımın gerektiği, zor bir klinik durumdur. Nöropatik ağrı modellerinin geliştirilmesi ve nöropatik ağrıda meydana gelen hücresel değişimlerin ortaya konması, nöropatik ağrı tedavisinde önemli avantajlar sağlamıştır.

Radyofrekans (RF) termokoagulasyon spinal kaynaklı ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan, bir lezyon jeneratöründen çıkan yüksek frekanslı elektrik akımı ile, dokuda oluşturulan ısı kullanılarak geliştirilen bir tekniktir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda bu minimal invazif yöntemin nosiseptif ağrıda önemli derecede ve uzun dönemli bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (26). Konvansiyonel RF' den türetilen, RF sinyallerinin kısa atımlar şeklinde RF lezyon jeneratöründen çıkıp RF elektrotları ile nöral dokuya verildiği puls RF (PRF), daha az destrüktif olmasından dolayı son yıllarda ağrı tedavisinde kullanıma girmiş bir tekniktir.

Bu çalışmada; spinal sinir ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde; tedavide minimal invazif ve zararsız bir yöntem olan PRF' in kullanılmasının, taktil allodini üzerine olan etkileri araştırılıp, nöropatik ağrıda etki/yan etki oranı daha yüksek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı (pain) latince "poena" (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanan, tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre "Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir" (31).

Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bu deneyimi kazanır. Bir çok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan sensoryal bir duyu olarak algılanır; emosyonel komponentler taşır. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmeye olanak yoktur. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekimde bunu ağrı olarak kabul etmelidir (17).

Nosisepsiyon, potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek uyarılar tarafından, özellikle ağrılı uyaranlara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyaranlara karşı, sinir sistemi içinde nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoryal aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (17).

Ağrı olayında değişik mekanizmalar rol alır. Bu mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir (17):

1. Somatik refleksler: Kaçma, kurtulma reaksiyonları gibi.
2. Otonom refleksler: Ağrı sırasında gelişen taşikardi, terleme, piloereksiyon, pupilla çapı değişiklikleri gibi.
3. İstemli hareketler: Ağrı sırasında bağırma, yardım isteme gibi.

II.2. AĞRI SINIFLAMASI

II.2.1. Ağrının süresine göre sınıflama

II.2.1.1. Akut Ağrı: Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki bulunan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur. Ameliyat sonrası ağrı, renal kolik ağrısı, miyokard enfarktüs ağrısı, pankreatit ağrısı gibi tablolar tekrarlayan aralıklar ile intermittan özellik taşımaktadırlar. Bazen bu süre 3-6 ayı aşarak kronik ağrı niteliğini kazanabilir (17).

II.2.1.2. Kronik Ağrı: Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşmesinden 3 veya daha fazla ay süren ağrılı durumlarda kronik ağrıdan bahsedilir (55). Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul

edilmektedir. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan , uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde; gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Somatik yapılarda, iç organlarda, periferik sinir sisteminde uzun süreli fonksiyon bozukluğu, kronik patolojik hasar kronik ağrıya neden olur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel, fiziksel, ekonomik yük getirir (17). Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur.

II.2.2. Oluşum mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

II.2.2.1. Nosiseptif ağrı: Fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan, nosiseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarması ile ortaya çıkar. Somatik veya iç organ doku hasarına bağlıdır. Somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif ağrı sızlama şeklinde, bıçak saplanır gibi, zonklama, basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Nosiseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler (17,22,25).

II.2.2.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı): Periferik sinir travması ya da metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkar. Nöropatik ağrı, farklı bir nörolojik lezyon ile gözüken otonomik disfonksiyon veya motor, sensoryal bölgelerde parestezi, dizestezi

oluştduğunda hemen akla gelmelidir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrıya neden olabilir (allodini). Uyarıya yanıt hem sürekli, hem de amplitüt bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Ağrı duyusu sağlam bölgelere yansıyabilir (17,22,25).

Genel olarak nöropatik ağrılar opioid ilaçlara, nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide her zaman adjuvan analjezik ilaçlar kullanılmalıdır (57). Sinir kompresyonuna veya enflamasyona bağlı mononöropati, şimşek çakar tarzda nevraljiler, diyabetik polinöropatiler, deafferentasyon ağrısı nöropatik ağrı modelleri arasında değerlendirilebilir (25).

II.2.2.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı): Anksiyete ve depresyon gibi psişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriazis bu ağrı tipine örnek oluştururlar. Ağrılı bir durum mevcut olabilirse de asıl sorun psikolojik olup, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorununun aşırı şekilde hissedilmesidir (17).

II.2.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması

II.2.3.1. Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir. Tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde batma, sızlama, zonklama tarzındadır.

II.2.3.2. Visseral Ağrı: Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır. Lokalizasyonu güçtür. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir.

II.2.3.3. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya; damar kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Distrofik değişiklikler vardır (17,59).

II.3 AĞRI NÖROANATOMOFİZYOLOJİSİ

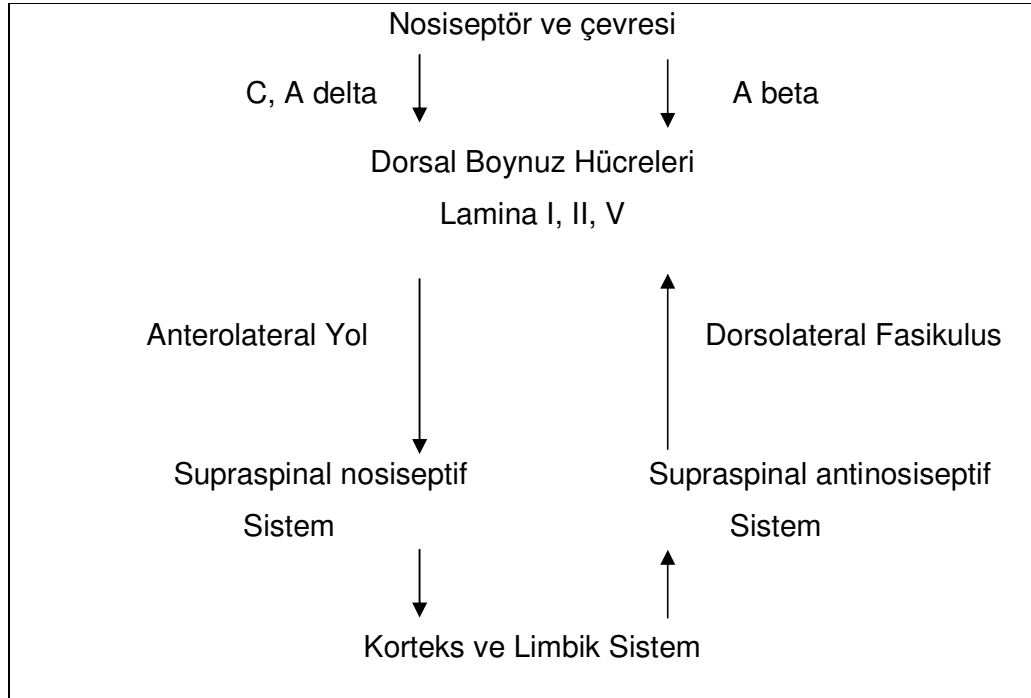
Ağrı kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmesine karşın, nörofizyolojide ağrı terimi çoğunlukla "nositsepsiyon" ile birlikte kullanılır. Yakın anlamlara sahip olmalarına karşın ağrı; bedenin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, hoş olmayan ve kişiyi kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanabilirken, nitisepsiyon bedenin bir bölgesinden kaynaklanan, nitiseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge ve nöral yapıda entegre edilerek zararlı tehdit durumunun (noksiyus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, biyosimik, psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nitisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (7).

Fizyolojik koşullarda ağrı ve nitisepsiyon hoş olmayan bir algılama biçimi olarak görünse de, amacı organizmayı zararlı etkenlerden korumak için ilgili savunma mekanizmasını (noksiyus yanıt) harekete geçirmektir. Fakat nörolojik kaynaklı olan

ve olmayan bir çok durumda ağrı, fizyolojik bir savunma mekanizması olmaktan çıkmakta, kişinin tek yakınma nedeni haline gelmekte, nosisepsiyon ise kimi durumlarda organizmanın aleyhine çalışmaktadır. Bu durum patolojik ağrı olarak adlandırılır (3,7).

Ağrının anatomofizyolojisini anlatım kolaylığı sağlaması açısından, ileti olayına katılan bölgeleri ve sistemleri 4 başlık altında inceleyebiliriz (Şekil 1).

1. Nosiseptörler ve çevresi
2. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi
3. Afferent sistemler
4. Antinosiseptif sistemler



Şekil 1: Ağrı ve nosisepsiyon diyagramı (7)

II.3.1. Nositseptörler ve çevresi

Nositseptörler, tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır.

A-delta liflerinin uçları çoğunlukla uyarının tipine göre termal ya da mekanik noisepstörler adını alırlar. Bu noisepstörlerden kalkan afferent uyarılar A-delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürölür. Sonuç olarak bu noisepstörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici, ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan noisepstörler ise polimodal noisepstörler adını alırlar. Bu noisepstörler şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar ve impulsları 0.5-2 m/sn hızla, yavaş olarak iletirler (9,59).

Nositseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları noisepstörlerin mikro çevresini oluşturur. Nositseptörler mekanik tipte uyarımlar ile uyarılabildikleri gibi (derinin ani mekanik distorsiyonu), endojen aljezik maddeler denen biyokimyasal maddeler (serotonin, bradikinin histamin prostaglandinler, substans-p gibi) ile de uyarılabilirler; ya da bu maddeler ile duyarlılıkları artabilir (3,7).

Deriye uygulanan zararlı uyarıyı izleyen periferik noisepsisyon olayı şu şekilde kısaca özetlenebilir (7):

a. Mekanik uyarın fiziksel olarak direkt bir şekilde nosiseptörü uyarır. Bu uyarı hızlı bir şekilde A-delta lifleri ile taşınıp, ani ve erken ağrı algılanmasını sağlar.

b. Zararlı mekanik uyarın, o bölgedeki dokuların hücre zarı geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozar; lokal hücre yıkımı sonucu hücre dışına bradikinin öncü maddeleri çıkar. Bu maddelerin hızlı ve zincirleme biyokimik reaksiyonları sonucu bradikinin oluşur. Bradikinin, nosiseptörü direkt olarak aktive eder ve çevre damarlarda vazodilatasyon yaratır. Bradikinin ayrıca hücre zarları üzerine etki ederek prostaglandinlerin oluşmasına katkıda bulunur.

c. Trombositlerden serbestleşen serotonin direkt olarak nosiseptörü aktive ettiği gibi çevre hücre zarları üzerine etki ederek prostaglandinlerin salgılanmasına da yardımcı olur.

d. Hücre yıkımı ile intraselüler potasyum iyonlarının dışarı çıkması nosiseptörleri aktive eder.

e. Gerek direkt doku travması sonucu, gerekse serotonin ve bradikininin hücre membranlarındaki fosfolipidler üzerine etki yapması sonucu prostaglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir. Öncü madde arakidonik asittir. Arakidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile siklik peroksitler ve prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler hem nosiseptör duyarlılığını artırırlar, hem de lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırarak daha fazla aljezik madde birikmesine yol açarlar. Bir akson refleksi mekanizması ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından nöropeptidler çevre dokuya

salgılanır. Özellikle P-maddesi (Substance-P), nörokinin ve CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) gibi taşıkininler bölgede ödem ve yanma olayını başlatırlar. P-maddesi mast hücrelerinden histamin serbestleşmesine yol açar. Taşıkininler potent vazodilatatördürler. Böylece hem nosiseptör aktivasyonu artar, hem de o bölgede ödem ve yanma artar (3,7).

Nosiseptörlerin ağrı oluşmasında önemli yerleri olmasına karşın bazı nörolojik kökenli ağrıların oluşmasında gerekli olmayabilir. Deafferentasyon ağrısı, fantom ağrısı gibi olaylarda ağrı kaynağı omurilik dorsal boynuz hücrelerinin hiperaktivitesi ile ilgili olabilir. Kozalji, refleks sempatik distrofi ya da kimi nevraljilerde periferik nosiseptörler birinci derecede önem taşımazlar. Özellikle parsiyel sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kozaljide yanıcı ağrıların yanı sıra periferik sempatik hiperaktivite de görülür. Burada önemli mekanizmalardan bir tanesi afferent nosiseptif sinir lifi ile efferent sempatik sinir lifi arasında yapay periferik bir sinaps meydana getirmiş olmasıdır. Buna "*Ephaptic Geçiş*" veya "*Cross Talk*" adı verilir. Böylece efferent sempatik C lifinden gelen impulslar sinir gövdesi üzerinden zedelenmiş duysal nörona, örneğin nosiseptör A-delta veya C-lifine kısa devre yapıp atlayarak, periferik ağrılı afferent impuls bombardımanını arttırırlar. Bazı nevraljilerin gelişmesinde "*ephaptic geçiş*" sorumlu tutulmaktadır (7).

II.3.2. Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi

A-delta ve C-lifleri omuriliğe girişte ikiye ayrılırlar ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyrederek lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Nosiseptif sinir

uçlarının bu santral terminalleri, dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina I) ile Substantia Gelatinosa (lamina II ve III) da yer alan nöronlar ile sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları ise daha derinde lamina V hücrelerine ulaşırlar (7). Dorsal boynuzda üç tip nöron bulunmaktadır:

II.3.2.1 Projeksiyon Nöronları (santral geçiş hücreleri): Bu hücreler eksite oldukları zaman meydana gelen sinyal ve impulslar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezlerce algılanır. Bu nöronların aktivitesi bazı daha küçük ara nöronlar ile kontrol edilir.

II.3.2.2. Lokal Eksitatör Ara Nöronlar: Bunlar gelen duysal bilgiyi veya ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirir ve eksite olmalarına yol açar. Genellikle C ve A-delta liflerinden gelen sinyaller ile aktive olan bu lokal ara nöronlar, böylece ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmekle görevlidirler.

II.3.2.3. İnhibitör Ara Nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağrılı informasyonun akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle geniş çaplı miyelinli A-Beta grubu afferent lifler ile uyarılırlar ve bunlar nosiseptif sinyalleri iletmezler. Ancak bu ara nöronlar, geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler (7).

Projeksiyon nöronları da iki grupta incelenir: Lamina I' de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile eksite olan projeksiyon nöronları "*nociceptive specific*" dir. Lamina I ve V' de ikinci grup projeksiyon nöronu bulunur.

Bunlar hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar, bu nedenle "*Wide Dynamic Range*" (WDR) nöronları adını alırlar. Ağrılı sinyalleri geçirmede başlıca iki tip nörotransmitter, dorsal boynuzda görev yapmaktadır. Bunlardan bir tanesi glutamattır. Glutamat A-delta liflerinin terminal uçlarından salgılanmaktadır. Glutamat, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Milisaniyeler içindeki kısa uyarıcı etki glutamatın "ligand-gated" Na^+ , Ca^{+2} / K^+ iyon kanallarını açması ile olur. Yüzlerce milisaniye süren uzun depolarizasyon ise glutamatın NMDA reseptörü aracılığı ile oluşturduğu etkidir. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C-lifleri uyarısı ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin, CGRP sayılabilir. C-liflerinin santral uçlarından birden fazla nöropeptid aynı anda salgılanabilir. C-liflerindeki nöropeptidler özellikle omuriliğe, ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C-lifi ucundan da salgılanarak periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik olayları tetikler (7).

Projeksiyon nöronları üzerine özellikle beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir ve sinaps yapar. Bu inisi bağlantılar bu nöronlar üzerinde inisi antinosiseptif kontrol sağlamaya yönelik çalışırlar.

II.3.3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Nosiseptif çıkıcı sistemde başlıca üç yol bulunmaktadır; bu yolların projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior komissurda çapraz yaparak omurilik beyaz cevherinin anterolateral kolonunda yer alırlar (3,7,18).

II.3.3.1. Spinotalamik Yol

Lamina I, V ve VII nöronlarından köken alır ve talamusun ventralis posterolateralis çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağırlı impulsarı en hızlı ileten ve somatotopik lokalizan değeri en yüksek olan liflerdir. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsar daha çok sensoryal uyanmayı sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirirler. Ayrıca talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal / subkortikal dikkati sağlarlar (3,7,18).

II.3.3.2. Spinoretiküler Yol

Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verir. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminar çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollateraller de karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlanır. Spinoretiküler sistem ağırlı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan

çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir (3,7,18).

II.3.3.3. Spinomezensefalik Yol

Dorsal boynuz lamina I ve V' deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içinde yer alarak ve spinoretiküler yola çok yakın olarak, yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri cevhere dek yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla da sinaps yapar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görünmektedir. Burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Bu nedenle buraya özel bir nosiseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır (3,7,18).

Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrılı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptir. Fakat birinci derecede önem taşımazlar. Örneğin ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmektedir (7).

II.3.3.4. Serebral Korteks ve Ağrı

Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler 1 ve 2. duysal alanlar, frontal lob, özellikle 9 ve 12. alanlar ve posteriyör bölgelerle, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan

assosiasyon lifleridir. Birinci duysal alan (postsantral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyum tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu, posteriyor pariyetal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun 9 ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz, ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanı sıra şiddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonlarını saptayan önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmının kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (7,18,59).

II.3.4. Antinosiseptif İnici Sistemler

Kapı kontrol kuramı yeni bir fikir ortaya atmıştır. Ağrı varlığı ve ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivitesine duyarlı bir olaydır. Sadece dorsal boynuzda değil, aynı zamanda beyin sapındaki merkezlerde ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (3,7,18). Bunlar üç grupta incelenebilir:

a. Mezensefalik periaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nronlar. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Hipotalamik kökenli nronların endorfin taşıdığı düşünülmektedir. Enkefalinergic mezensefalik nronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantosellülerisinde bulunan serotoninergic nronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nronları bulbustaki serotonin nronlarını eksite ederler. Giderek bu nronlar da omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler (7).

b. Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler söz konusudur. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu sistem yine dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nronları üzerine projekte olurlar. Noradrenalin nronları kısmen diensefalik endorfin nronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenergik reseptörler yolu ile etkili olurlar (7).

c. Antinosiseptif spinal segmental mekanizma diğer bir analjezi grubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinergic nronlar önemli rol alırlar. Dimorfin taşıyan nronlar bu bölgede yoğundur. Lokal enkefalinergic nronlar hem C-lifleri hem de delta liflerinden gelen kollateraller ile eksite olurlar ve böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nronunda inhibisyon meydana getirirler. Spinal enkefalinergic nronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inici

inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler (7).

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinergic antinoseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II' de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak GABA' nın da antinoseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitör etkiler yaptığı gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir (7,59).

II.3.5. Dorsal Boynuzdaki Kontrol Mekanizmaları

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Öncelikle çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bunu daha az lokalize, yayılan ve daha uzun süre devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi izler. Bu durum özellikle derin doku zedelenmelerini takiben görülür. Eğer ağrıyı yaratan durum devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu ortaya çıkmış ise bu durum günlerce, aylarca devam edebilir. Her iki durumdaki ağrı yanıtının değişkenliği kısmen periferik ve kısmen de dorsal boynuz hücreleri nosiseptif ve antinoseptif mekanizmaları ile yürür. 3. döneme girildiğinde yani patolojik ağrı ortaya çıktığında

olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri ile santral sinir sisteminin başka hücreleri arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Bu durum tipik olarak deafferentasyon ağrısında görülür. Bu olayda üç farklı zaman aşaması ve buna bağlı üç farklı dorsal boynuz mekanizması vardır (3,7,18,59).

1. Hızlı kapı kontrolü
2. Yavaş duyarlılık kontrolü
3. Uzamış bağlantı kontrolü

II.3.5.1. Kapı kontrolü

Son gelişmeler ışığında artık geçerliliğini yitirmiş, periferden gelen doku zedelenmelerine karşın gelişen çok hızlı ve çok kısa süreli bir etki mekanizmasıdır. Afferent liflerden gelen nosiseptif olan ve olmayan impulsların çok kısa süreli olarak dorsal boynuzda entegrasyonu ve kontrolünü sağlar. Önce yoğun gelen A-delta ile ulaşan impulslar ve özellikle geniş çaplı afferentlerle de gelen impulslarda terminal uçlarda glutamat serbest bırakılıp glutamat ile projeksiyon nöronlarına ilk ağırlı sinyaller ulaştırılır ve beyin ağırlı olayı algılar. Periferde ağrının algılanmasından sonra A-delta ve C-liflerinden gelen impulslar ile beraber A-beta liflerinden gelen impulsların karşılıklı etkileşimi başlar ve hızlı ileten geniş çaplı liflerin eksitasyonu daha önce ve daha yoğun olarak projeksiyon nöronlarını inhibe ettiği için ağırlı impulsların sürekliliği kesilir. Burada periferik ağırlı olaydan haberdar olduktan sonra supraspinal inisi inhibitör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile

de ağrının kontrol edildiği görülür. En çok serotonin noradrenalin ve GABA gibi inhibitör transmitterler etkili olur (3,7,18).

II.3.5.2. Duyarlılık kontrolü

Akut doku zedelenmesinden sonra dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürecin önemli bir özelliği de zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağırlı olmayan uyarılara da dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Yani bu hücrelerin hem reseptif alanı genişlemiş hem de modalite özelliği artmıştır. Bu fenomen klinik olarak derin doku zedelenmesinde o bölgenin dışına geniş olarak yayılan yavaş başlangıçlı duyarlılığın karşıtı olabilir ve sekonder hiperaljezi olarak ifade edilir. Bu dönemde egemen olan afferent girdiler C-liflerinin santral uçlarından sağlanır ve yavaş etkili nöropeptid transmitterler devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler. Bunlar arasında P maddesi, nörokinin A ve kolesistokinin (CCK) sayılabilir. Nöropeptidlerin meydana getirdiği uzamış depolarizasyonun yanı sıra A-delta ve beta liflerinden gelen glutamat ile dorsal boynuz nöronlarındaki postsinaptik reseptör olan NMDA-reseptörleri devamlı olarak eksite edilir. Projeksiyon nöronlarındaki eksitabilite artışı o düzeye gelir ki, kendi reseptif alanları dışından gelen kollateral geniş çaplı liflerdeki impulslarla da aktive olurlar ve hiperaljezik alan genişlemiş olur. Bu duruma karşı antinosiseptif mekanizma ağırlıklı olarak enkefalin , endorfin ve somatostatin gibi yavaş ve uzun etkili suprasegmental ve segmental spinal nöronal sistemler ile karşılanmaya çalışılır. Bu hipereksitabilite hali morfin ve benzeri ekzojen opioidler ile giderilebilmektedir. Bu dönemde ağırlı bölgeye karşı

spinal fleksör refleksler artar, çizgili kaslarda tonik kasılmalar meydana gelir. Bu dönemde sinir sistemi daha az lokalize ve daha az keskin bir zamanlama ile ağrı için yeniden organize olmuştur (3,7,18).

II.3.5.3. Bağlantı kontrolü

Periferik sinirler ya da dorsal kökler kesilirse kesi yerinden dorsal boynuza doğru yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde çoğu kez ara nöronlarda gözlenir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları inhibe olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin eksitabilite artışı olur. Daha önce kendisini etkilemeyen uzak alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağrısız impulslar ile bile eksitasyon oluşur. Bu yavaş değişimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle birlikte, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyolojik maddelerin etkisi ile olabileceği düşünülmektedir. C-lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur. Giderek periferik afferent girdilere bağımsız olarak projeksiyon nöronları ve diğer supraspinal (talamus gibi) nöronal sistemlerde spontan ağrılı impulslar devamlı olarak yaratılır.

Projeksiyon nöronlarında eksitabilite artışı ve metabolik değişimlerin oluşmasında taşıkininler ve bunların postsinaptik reseptörlerinin önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (7,18,59).

II.4. NÖROPATİK AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik ağrıyı (NA) “sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamaktadır. NA’ nın fizyopatolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Günümüze değin konu ile ilgili olarak çeşitli insan ve hayvan çalışmaları yapılarak fizyopatoloji açıklanmaya çalışılmış, tedavi seçenekleri geliştirilmiştir (19).

NA nöronların kompresyonu, transeksiyonu, iskemisi, infiltrasyonu veya metabolik hasarı sonucunda oluşabilir (22). NA’ ları kaynaklandıkları bölgelere göre:

1. Santral kaynaklı NA
2. Periferik kaynaklı NA olarak sınıflandırabiliriz

Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati keskin sınırlar ile birbirlerinden ayıramamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Bu klinik saptama periferik sinir hasarı ile oluşan patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini ve sekonder periferik olaylara yol açtığını göstermektedir (19).

Nöropatik ağrıya yol açan sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu mekanik travmaya, iskemiyeye, sinir dejenerasyonu ya da inflamasyonuna bağlı olabilir. Bu duruma çeşitli olaylar yol açmaktadır. NA’ nın periferik ve santral nedenleri Tablo I ve II’ de özetlenmiştir (19,25,43).

Tablo I: Periferik kaynaklı NA nedenleri

Mononöropatiler			
Travma:	Kompresyon, Kesi Amputasyon (Fantom, Gk ağrısı)	Post-torakotomi, Ağrılı skarlar	
Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu II			
Diyabetik mononöropati			
Konnektif doku hastalıkları			
Malignite ve radyasyon pleksopatileri			
Tuzak nöropatiler			
Borreliozis			
Polinöropatiler:			
Metabolik/Nutrisyonel	Diyabetik Pellegra	Alkolik Beri-beri	Amiloid
İlaç/Toksin	İzoniyazid Vinkristin Disülfiram	Sisplatin Nitrofurantoin Talyum	Arsenik Kurşun
Enfeksiyon	Herpes zoster Syphilis Difteri	İnfeksiyöz mononükleozis Lepra HIV	
Kanser ilişkili	Kompresif Paraneoplastik	İnfiltratif İatrojenik	

Tablo II: Santral kaynaklı NA nedenleri

Spinal Kök / Dorsal Kök Gangliyonu		
Prolabe disk	Araknoidit	Postherpetik nevralji
Trigeminal nevralji	Kök avulsiyonu	Cerrahi rizotomi
Tümör		
Spinal Kord		
Travmaya bağlı kompresyon	Syngomyeli ve intrinsik tümörler	
Multiple skleroz	Vasküler: AVM, infarkt, hemoraji	
Vitamin B12 eksikliği	HIV, Syphilis	
Anterolateral kordotomi		
Beyin Kökü	Lateral medullar sendrom	Tümörler
	Multiple skleroz	Tüberküloz
Talamus	İnfarkt	Hemoraji
	Tümör	Cerrahi lezyonlar

II.4.1. Tanı:

Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, arttıran azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel-psikolojik maluliyeti belirlemektir. Tanıda ağrının nöroanatomik dağılımı da önemli yer tutmaktadır (19).

Hasta tarafından tanımlanan semptomlar; sürekli yanıcı ağrı, aralıklı zonklayıcı, batıcı ağrı, elektrik şoku benzeri ağrı, bazı pareteziler (karıncalanma gibi rahatsız etmeyen anormal hisler) ve bazı dizestezi (delici, yanıcı ağrı gibi rahatsız eden anormal hisler) şeklinde sıralanabilir (19,25,43).

Doktor tarafından saptanan semptomlar ise nöropatik ağrının yapı taşları olan hiperaljezi (normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevap yani düşük ağrı eşiği) ve allodinidir (normalde ağrısız olan bir uyarı ile ağrı hissedilmesi).

Nöropatik ağrıda somatosensoryal disfonksiyon doğru bir fizik muayenede ortaya çıkan en belirgin özelliktir. Sensoryal disfonksiyon; hipoestezi, hiperestezi şeklinde ortaya çıkabildiği gibi her iki kusurun da birlikte görüldüğü ya da hiperaljezi ve allodininin bulunduğu vakalar oldukça sıktır. Dizestezi periferik sinir hasarından sonra görülebilir. Kimi hastalarda büyük çaplı A-beta liflerinin uyarılması ile allodini ortaya çıkmaktadır (19,25,43).

II.4.2. Patofizyoloji

Santral sinir sisteminde oluşan herhangi bir hasar sonucu ortaya çıkan kimyasal maddeler periferde nosisepsiyona karşı ağrı eşiğini düşürmektedir. Aynı zamanda oluşan sinir hasarı spontan deşarjlara da yol açar. İskemi, demiyelizasyona yol açarak ektojik impluslar oluşturur. Sonuçta hasar görmüş sinir ile innerve olan vücut alanında çeşitli değişiklikler ortaya çıkabilir. Benzer değişiklikler afferent liflerde, arka kök gangliyonlarında da oluşup ektojik uyarı alanları meydana getirebilir. Bu ektojik uyarı alanları komşu dokuları etkileyerek ağrılı uyarı alanını genişletebilirler (34).

Periferik sinir sisteminde gelişen ektojik impulsar anormal sodyum kanallarının ekspresyonu sonucunda meydana gelmektedir. Bunun da nörotropik büyüme faktörü tarafından modüle edildiği düşünülmektedir (43). Periferik sinir sistemi hasarı aynı zamanda arka boynuz hücrelerinde ve supraspinal düzeyde çeşitli değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler:

1-Projeksiyon nöronlarının fizyolojik ve morfolojik değişiklikler nedeni ile artmış eksitasyonları,

2-Normal inhibitör kontrol mekanizmasının bozulmasıdır.

Bu iki komponent bir arada algı alanının genişlemesine neden olur, bu da bir uyarıya alan dışı yanıt olarak kendini gösterir.

Sinir hasarı ile birlikte sempatik sinir sistemi de olaya karışabilir. Sempatik sinir sisteminin de olaya katılması farklı mekanizmalardan kaynaklanan değişikliklere neden olabilir. Sinir hasarının; periferik adrenerjik reseptörlerin belirmesine, periferik sempatik uyarının artmasına, kanda noradrenalin seviyesinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (19).

II.4.3. Periferik Nöropatilerde Ağrının Oluşumu

Periferik sinirin hasar yerinde ya da dorsal kök gangliyonu yakınında ektojik elektriksel deşarjlar ortaya çıkar. Anormal impulsların kaynaklandığı bölgelerde sodyum kanalının upregülasyonu gösterilmiştir. Hasara uğrayan sinirde anormal

mekanik duyarlılık ortaya çıkar ve sinir hafif mekanik deformasyona artan derecede elektriksel ateşlenme ile yanıt verir. Hayvan modellerinde hasara uğrayan nöronlar adrenerjik aktiviteye duyarlı hale geldiği ve sempatik agonistlere ya da postgangliyonik sempatik efferent aksonlarının uyarılmasına ektopik impuls oluşumunda artış ile yanıt verdiği bildirilmiştir. Ağrı oluşturacak şekilde gelişen periferik sinir hasarını izleyerek santral sinir sisteminde plastik bir reorganizasyonun geliştiği gösterilmiştir. Sonuçta nöropatik ağrının muhtemelen periferik sinirlerde ektopik elektriksel deşarjlar ile başladığını, ancak genel olarak periferik ve santral ağrı mekanizmalarının dinamik bir ürünü olduğunu düşünmek gerekmektedir.

NA' nın histopatolojik olarak tam karşılığı yoktur. Başlıca ince sinir lifi kaybı, kalın lif hasarı ya da sinir liflerinin selektif olmayan şekilde tutulumu izlenebilir. Klinik pratikte ağırlı nöropatiler arasında ince sinir liflerini tutan ve ön planda aksonal hasarla seyredenlerin belirgin bir çoğunluğu oluşturduğu izlenmektedir (20).

II.4.4. Tedavi

NA bilinen analjeziklere nosiseptif ağrıya oranla çok daha az yanıt verir (11,33). Klasik analjeziklerle birlikte tedavide mutlaka adjuvanlardan yararlanılmalıdır. Tedavide amaç hastanın ağrısız uyku süresini uzatmak, dinlenme halinde ağrı hissettirmemek, hareketle ağrıyı azaltmak ya da kesmek, hastanın sosyal yaşamını devam ettirmesini sağlamak olmalıdır.

Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülzanlar, topikal anestezi ilaçlar, antiaritmikler, opioidler, nörostimülasyon yöntemleri, santral, periferik ve sempatik bloklar, bir takım cerrahi yöntemler ve rehabilitasyon teknikleri kullanılmaktadır (Tablo III), (2,4,12,19,22,25,27,43,53,57).

Tablo III: Nöropatik ağrıda tedavi modaliteleri

Topikal	Lokal anestetik
Lokal	TENS Termoterapi (sıcak/soğuk) Akupunktur Vibrasyon
Bloklar	Periferik, Sempatik, Pleksus
Santral Stimulasyon	Spinal kord stimulasyonu Derin beyin stimulasyonu
Spinal ilaçlar	Epidural veya İntratekal (lokal anestetik, opioid)
Sistemik ilaçlar	Antidepresanlar, Antikonvülzanlar, Opioidler , Antiaritmikler
Cerrahi	Dekompresyon
Psikiyatrik	Destek
Rehabilitasyon	

Patofizyolojinin daha iyi anlaşılıp yeterli tedavi sağlanması için günümüzde çeşitli hayvan modelleri ile çalışmalar yapılmış, yeni tedavi şekilleri gündeme gelmiştir.

II.5. HAYVAN ARAŞTIRMALARINDA NÖROPATİK AĞRI MODELLERİ

Nöropatik ağrıda hayvan modelleri periferik ve santral sinir sistemi hasarını takiben gelişen nörolojik disfonksiyon mekanizmalarının kavranmasında yardımcıdır. Bu araştırmalardan elde edilen bilgiler nöropatik ağrı kontrolünde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Hayvan araştırmalarında; total ve parsiyel denervasyon, santral sinir sistemi ve sistemik ilaç uygulamaları ile geliştirilen modeller nöropatik ağrı modelleri olarak kullanılmaktadır (36).

Periferik sinir hasarı sıklıkla spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini ile karakterize nöropatik ağrı tablosunun oluşumuna neden olur. Son 10 yılda periferik sinir hasarı ile oluşturulan birçok nöropatik ağrı modeli geliştirilmiştir (35). Bunlar arasında siyatik sinirin kronik konstriksiyon hasarı (6), parsiyel siyatik sinir ligasyonu (42) ve L5 ve L6 spinal sinir ligasyonu (29) en yaygın olarak kullanılan metotlar arasındadır.

Kim ve Chung (29) tarafından geliştirilmiş olan spinal sinir ligasyon modelinde sıçanların arka pençesinin tek taraflı deafferentasyonu oluşturulur. Bu modelde tek taraflı olarak lomber spinal sinirlerin bir veya iki tanesinin (L5 veya L5-6) dorsal spinal kökten çıktığı bölümün distalinde sıkıca konstriksiyonu sağlanır. Bu metot, sempatektomi ile ortadan kaldırılabilen belirgin hiperaljezi ve allodini gelişimine neden olur.

II.6. RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON

Radyofrekans termokoagulasyon spinal kaynaklı ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bir lezyon jeneratöründen çıkan, radyo ve televizyonlarda kullanılanlara benzeyen yüksek frekanslı elektrik akımı ile oluşturulan ısı RF elektrotlarıyla hedeflenen dokuya ulaştırılır (26).

Elektrotlar bölgesel anestezide kullanılan iğnelerden yapılmıştır. Elektrotların distal kısmına aktif uç adı verilir (2-15 mm uzunluğunda). Aktif uç dışında elektrot yalıtılmıştır. Radyofrekans (RF) akımının RF lezyon jeneratörüne geri dönmesini sağlamak amacıyla elektrokoter plağı kullanılır. Plağın yüzey alanı aktif uçtan çok daha geniş olduğu için elektrotlar aracılığı ile hedef dokuya giren toplam akım plak aracılığı ile dokuyu terk eder.

Temel amaç hedef dokuda ısıнын 42-50°C' nin üzerine çıkarılarak doku hasarının elde edilmesidir. 42-50°C üzerindeki ısılar "*lethal temperature range*" olarak tanımlanır ve bu ısılara 20 saniye üzerinde maruz kalan dokularda hücre yapısı bozularak kalıcı hasar meydana gelir (13).

Bu teknik bir çok ağrı sendromunda, nörolitik tekniklerin daha güvenilir ve daha selektif bir alternatifi olarak kullanılmıştır (51). Ancak dokunun termal destrüksiyonuna neden olmasından dolayı, çevre nöral dokunun uzun süreli ve hatta kalıcı duysal ve motor fonksiyon kaybını beraberinde getirebilmektedir.

Son yıllarda konvansiyonel RF tekniğine alternatif olarak, lezyon jeneratöründen çıkan miktar sabit tutulmasına rağmen akım kesintiye uğratılarak oluşturulan ısıнын iletimi ve dolaşımla yayılmasına izin verildiği puls RF (PRF) tekniği geliştirilmiştir. PRF ile 20 msn' den oluşan 2 aktif siklus oluşturulur. Her siklusta 500 kHz' lik frekans uygulanır. Böylece maksimum elektrot ısısı nörodestrüktif seviye olan 42°C' nin üzerine çıkmamış olur (26).

PRF' de daha çok santral nöronlar ve küçük miyelinize olmayan lifler etkilenmektedir. RF' den farklı olarak PRF işlemi sırasında ağrı oluşmaz. RF sonrası bazı hastalarda nöritise benzer bir reaksiyon oluşabilmekte ve işlem sonrası 3 hafta kadar rahatsızlık görülebilmektedir. Bu durum PRF sonrası görülmemektedir (47).

Klinik etkinin süresi ile ilgili bilgiler kesin değildir. PRF ve RF uygulandıktan sonra klinik etki sürelerinin arasında çok fazla fark olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise PRF etki süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ağrının tekrar oluşma süresi yaklaşık 3-12 ay arasında değişir. Bu sürenin sonunda nöronlar orijinal karakterlerine tekrar kavuşurlar. Bu süre daha önceden düşünüldüğü gibi sinir dokusunun rejenerasyonuna bağlı değildir (47).

PRF ile; servikal ve lomber faset artropatilerde, servikal ve lomber radikülopatilerde (38), omuzda supraskapular sinir, bacakta popliteal sinir gibi periferik alanlarda (41), kompleks rejyonel ağrı sendromunda, servikojenik baş ağrılarında ve skar kaynak dokusu gibi ağrılı tetik noktalara uygulanması sonrasında uzun etkili, iyi sonuçların alındığı gösterilmiştir (1). PRF zararsız bir işlem olduğu için

C8 dermatomu ve sakral kök gibi RF' in kontrendike olduğu segmental seviyelerde de kullanılabilir (47).

PRF zararlı olmayan bir yöntemdir. PRF sonrasında duysal veya motor kayıp olduğu bildirilen klinik bir kanıt bulunmamaktadır (46).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma “Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu” ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörobilim Laboratuvarında gerçekleştirildi.

III.1. Denekler ve Gruplar

Çalışmamızda 200-250 gram ağırlığında, erişkin erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar dörtlü veya beşli gruplar halinde sert bir zemine sahip olan, tabanında 3-6 cm kalınlığında talaş ile örtülü şeffaf kafeslerde tutuldular. Kafesler dışarıdan gelen ışığı geçirmeyen, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatılmış, içerisindeki ısının sabit ($22\pm2^{\circ}\text{C}$) olduğu özel bir bölümde saklandı (Resim 1 ve 2). Sıçanlar cerrahiden en az 7 gün öncesinden başlanarak, tüm araştırma süresince bu şartlar altında tutuldular.

Hayvanlar öncelikle randomize olarak 2 ana gruba ayrıldı. Bu gruplardan birindeki hayvanlara [nöropatik grup (NRP)] spinal sinir ligasyonu yapılarak nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. Diğer gruptaki hayvanlara ise sham operasyonu gerçekleştirildi [sham opere kontrol grubu (SHM)].

Daha sonra nöropatik gruptaki denekler de randomize olarak PRF uygulanacaklar (NRP+PRF) ve uygulanmayacaklar [NRP+PLS (plasebo)] olarak ikiye ayrıldı.



Resim 1: Kafeslerin tutulduđu bölüm



Resim 2: Kafes ortamında sıçanlar

Sham opere kontrol grubundaki tüm deneklere PRF uygulandı (SHM+PRF).

Gruplar ve denek sayıları şu şekilde dağılmıştır:

Grup I: Sham opere, PRF uygulanan hayvanlar

(SHM+PRF), n=9

Grup II: Nöropatik fakat PRF uygulanmayıp plasebo uygulananlar

(NRP+PLS), n=8

Grup III: Nöropatik, PRF uygulananlar

(NRP+PRF), n=9

Cerrahi sonrasında von Frey ligamentleriyle saptanan kontrol geri çekme eşik değerleri 4 gram ve üzerinde olan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı.

III.2. Nöropatik Ağrı Modelinin Oluşturulması (Cerrahi)

Ağrı modeli Kim ve Chung' un (29) tariflediği segmental spinal sinir ligasyonu yöntemi ile oluşturuldu.

Bir gece öncesinden aç bırakılan hayvanlar 50 mg/kg intraperitoneal ketamin %10 (Ketalar®)-ksilazin %2 (Rompun®) karışımının enjeksiyonu ile anestetize

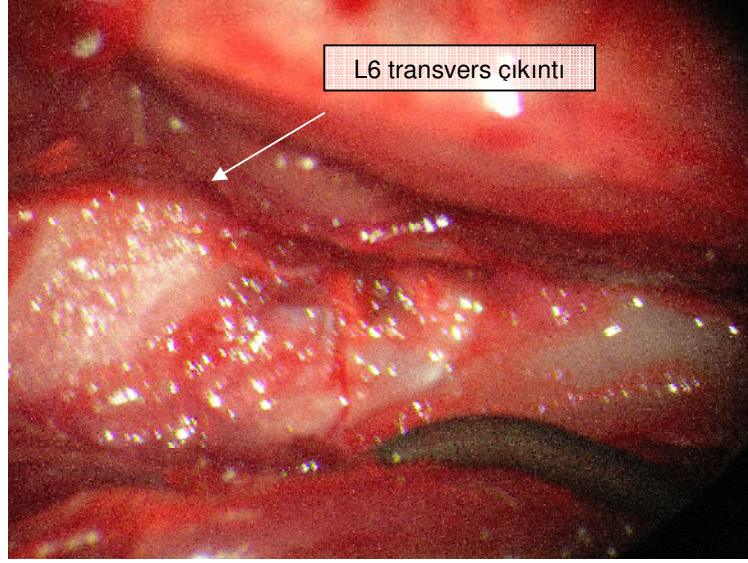
edildikten sonra sırt bölgeleri tıraş edilerek pron pozisyonda cerrahinin gerçekleştirileceği ortama yerleştirildi (Resim 3).



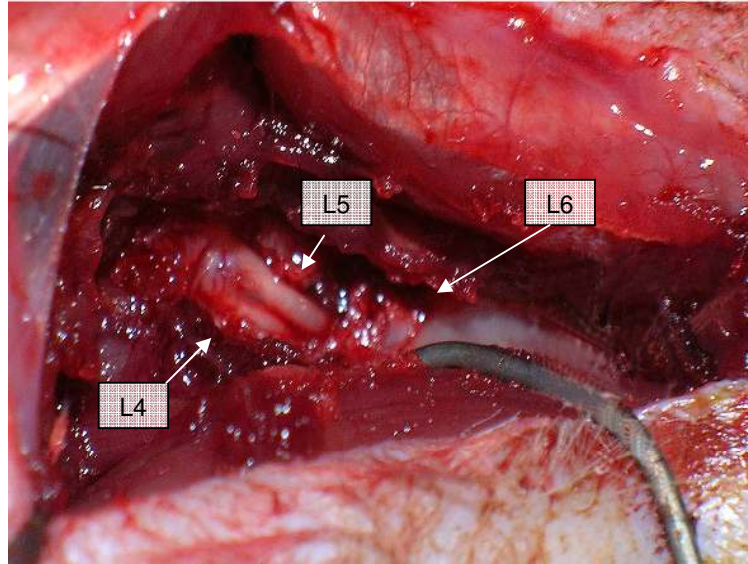
Resim 3: Cerrahinin gerçekleştirildiği ortam

Cilt antisepsisi sağlandıktan sonra cilt-cilt altı dokuların insizyonu gerçekleştirildi ve sol paraspinal kaslar, cerrahi mikroskop altında L4-S2 seviyesinde spinal proseslerden künt diseksiyon yöntemi ile ayrıldı (Resim 4).

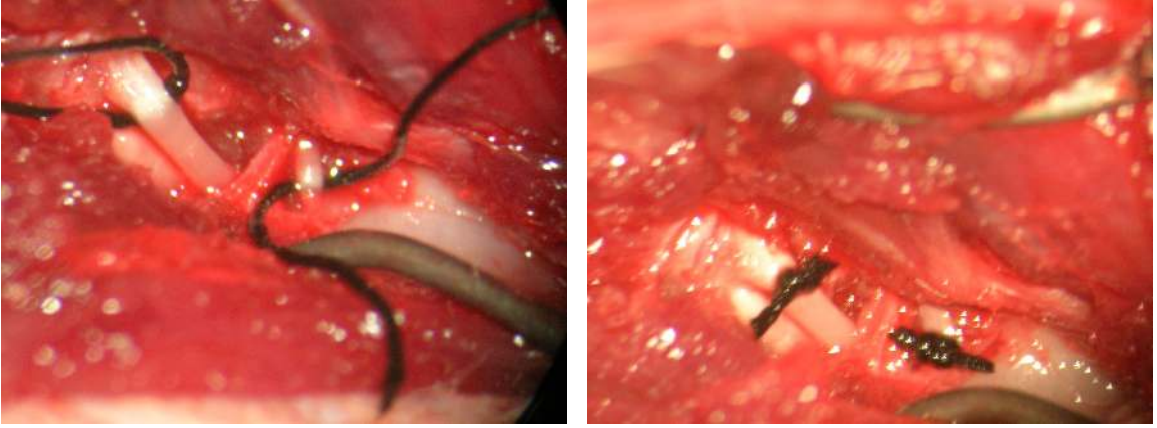
Paravertebral kasların diseksiyonu sonrasında karşımıza çıkan L6 transvers çıkıntı dikkatlice çıkarılarak sol L4-L6 spinal sinirler görünür hale getirildi (Resim 4 ve 5). Nöropatik gruplarda (Grup II ve III) L5 ve L6 spinal sinirler 3-0 ipek cerrahi suture ile sıkıca bağlandı (Resim 6). Sham opere grupta ise (Grup I), bu aşamaya kadar cerrahi işlem aynen gerçekleştirildi fakat sinirler bağlanmadan bırakıldı.



Resim 4: Paravertebral kasların spinöz proseslerden ayrılmış hali



Resim 5: L6 transvers çıkıntının çıkarılmasından sonra görünür hale gelmiş sol L4-6 spinal sinirler



Resim 6: Spinal sinirlerin bağlanması

Kanama kontrolün yapılmasının ardından cilt altı dokular ve cilt uygun şekilde kapatılarak cerrahi işlem sonlandırıldı.

III.3. Davranışsal Testler

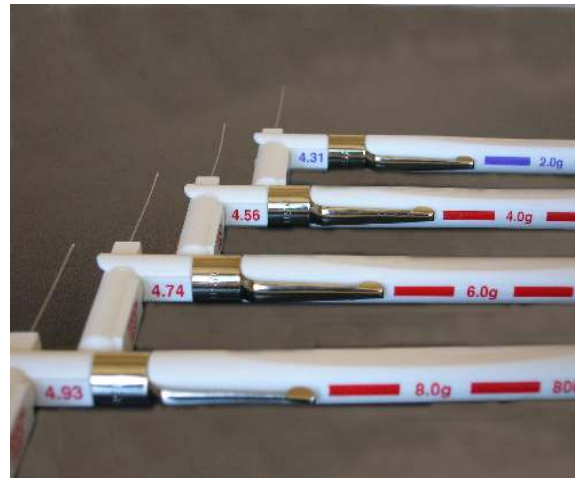
Tüm sıçanlar cerrahiden sonraki 14. günde (baseline) ve PRF uygulamasından sonraki 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. günde taktıl allodini yönünden hem von Frey filamentleriyle hem de Dynamic Plantar Aesthesiometer cihazı (Dynamic Plantar Aesthesiometer: Ugo Basile, Italy) ile değerlendirildi.

von Frey filamentleriyle taktıl allodini Chaplan ve arkadaşlarının (10) daha önceden tanımladığı metot (*up-down metod*) ile değerlendirildi. Hayvanlar zemini metal delikli telden oluşan, yan kısımları şeffaf mika ile kaplı bir düzeneğe (Resim 7) yerleştirildi.



Resim 7: Ölçümlerin alındığı düzenek

Bu yeni ortama alışmaları için bir süre beklendikten sonra, düzeneğin alt kısmından hayvanların sol arka pençe plantar yüzeylerine, gittikçe artan şiddette 2 g' dan 15 g' a kadar kuvvet uygulayabilen değişik boyutlardaki von Frey filamentleri uygulandı (Resim 8).



Resim 8: von Frey filamentleri

İnceleme 2 g kuvvet uygulayan von Frey filamentleri ile başlatıldı. Ölçüm için farklı von Frey filamentleri semisirküler biçimde bükülene kadar 6 saniye tutuldu ve toplam 6 kez deneğin orta plantar cildine bastırıldı. Hayvanın ayağını çekip yalaması pozitif yanıt olarak kabul edildi. Eğer uygulanan filamentte yanıt alınamazsa stimulus bir kademe arttırılarak bir numara büyük von Frey filamentine geçildi. Tersine, yanıt alınması durumunda bir küçük boyutlu filament kullanıldı. Stimulus, pozitif yanıt alınana kadar kademeli olarak artırılarak, daha sonra negatif yanıt elde edilene kadar düşülerek inceleme bu şekilde tekrarlandı. Hayvanların pençelerini geri çekme eşik (*withdrawal threshold*) değerleri, yanıt paternlerine dayanılarak Dixon' un non-parametrik istatistik yöntemi ile hesaplandı (15).

Dynamic Plantar Aesthesiometer ile taktıl allodiniyi değerlendirebilmek için sıçanlar yukarıda tarif edilen düzeneğe yerleştirildikten sonra mekanik stimulus, hayvanların arka pençe plantar yüzeyine otomatik test aletiyle delikli metal zemin altından uygulandı (Resim 9). 2 mm çapındaki metal çubuk arka pençe tabanına giderek artan kuvvette bir basınç uyguladı. Kuvvet 10 sn' lik periyotta 0 dan 50 grama ulaşacak şekilde ayarlandı. Hayvan arka pençesini çektiğinde, mekanik stimulus otomatik olarak durdu ve hayvanın pençesini çektiği kuvvet yaklaşık 0.1 gram hassasiyetle kaydedildi. Geri çekme yanıtları, her ölçüm arasında 10 sn aralık olacak şekilde üst üste 4 kez tekrarlanarak toplandı. Geri çekme eşik değeri ve süreleri bu 4 ölçümün ortalaması olarak alındı.



Resim 9: Dynamic Plantar Aesthesiometer cihazı

III.4. PRF Uygulaması

Cerrahiden sonraki 14. günde, kontrol davranışsal test ölçümleri alındıktan sonra, hayvanlara aynı gün içinde PRF uygulandı.

PRF uygulaması, radyofrekans dalgaları üreten bir lezyon jeneratörü (NeuroTherm, Morgan Automation, UK), uç kısmındaki 5 mm uzunluğunda alan (aktif uç) dışında yalıtılmış 5 cm' lik 22 Gauge RF iğnesi (NeuroTherm 22 GA, Medipoint, Germany) ve topraklamayı sağlamak için kullanılan elektrokoter plağı ile gerçekleştirildi (Resim 10).



Resim 10: PRF lezyon jeneratörü, RF iğnesi ve elektrokoter plağı

Hayvan, hareketlerini kısıtlayan şeffaf bir kutuya pron pozisyonunda yerleştirildikten sonra, elektrokoter plağı hayvanın karın bölgesine yapıştırıldı. Nöropatinin oluşturulduğu sol arka pençenin plantar yüzeyine RF iğnesi, aktif uç tamamen içeride olacak şekilde, subkutan olarak yerleştirildi.

Empedans değerleri kaydedildikten sonra Grup I (SHM+PRF) ve III (NRP+PRF)' deki sıçanlara 120 sn süresince, 50 volt, 500 kHz frekansta PRF

uygulandı. Grup II (NRP+PLS)' deki sıçanlara ise RF iğnesi aynı sürelerde uygulanmasına rağmen akım verilmedi. İşlem sırasında elektrot ucu maksimum ısı her hayvan için kaydedildi.

III.5. Ötenazi

PRF uygulamasından 14 gün sonra son kez davranışsal testleri değerlendirilen hayvanlara, yüksek doz (200 mg/kg) intraperitoneal tiyopental enjeksiyonu ile ötenazi uygulanarak deney sonlandırıldı.

III.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi.

Bağımsız grupların karşılaştırılmasında veriler gruplar arası tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldı. Farklılık olması durumunda posthoc Bonferroni testi kullanıldı. Bağımlı grupların üç veya daha fazla tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılması için; tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi testleri kullanıldı.

Bütün testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

IV. BULGULAR

IV.1. von Frey Filamentleri İle Değerlendirilen Mekanik Allodini

Operasyon sonrasında ilk kontrol ölçümlerinde sham opere (Grup I) gruptaki hayvanların pençe çekme eşik değerleri 10.3 ± 0.5 gram olarak değerlendirilirken, nöropatik gruplarda (Grup II ve III) değerler allodini göstergesi olan 4 gramın altında ve sırasıyla 2.5 ± 0.2 ve 2.4 ± 0.3 gramdı (Tablo IV, Şekil 2).

Gruplar arasında pençe çekme eşik değerleri karşılaştırıldığında; Grup II (NRP+PLS) ortalamaları tüm ölçüm zamanlarında allodinik patern sergileyerek Grup I (SHM+PRF) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III (NRP+PRF) ortalamalarında ise Grup I ile karşılaştırıldığında, PRF uygulaması sonrası 3. günden başlayarak antiallodinik etkinlik saptanıp, 2.4 ± 0.3 gram olan kontrol pençe çekme eşik değerinin PRF sonrası 3. günde 8.4 ± 1.2 grama yükseldiği görüldü. Bu değerler sham opere Grup I ile karşılaştırıldığında, PRF sonrası 3, 5, 7, 10 ve 14. gün ölçüm değerleri hariç Grup I verilerine göre belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında ise; PRF uygulanan nöropatik grup olan Grup III' de kontrol geri çekme eşik değerleri hariç, antiallodinik etkinlik ortaya çıkarak, anlamlı olarak artmış tespit edildi ($p < 0.05$), (Tablo IV, Şekil 2).

Grup içi değerlendirmelerde; Grup I ve Grup II verileri kontrol değerine benzer olarak bulundu. Sham opere nöropatik olmayan hayvanlara uygulanan PRF, grup

içinde belirgin bir farklılık yaratmamıştır. Yine aynı şekilde nöropatik fakat PRF uygulanmayan Grup II' de de grup içi değerler, benzer olarak allodini eşik değerlerini göstermektedir. PRF uygulanan nöropatik grup olan Grup III' de ise PRF uygulamasının 1. gününden itibaren antiallodinik etki ortaya çıkarak, kontrol değerine göre PRF sonrası 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$), (Tablo IV, Şekil 2).

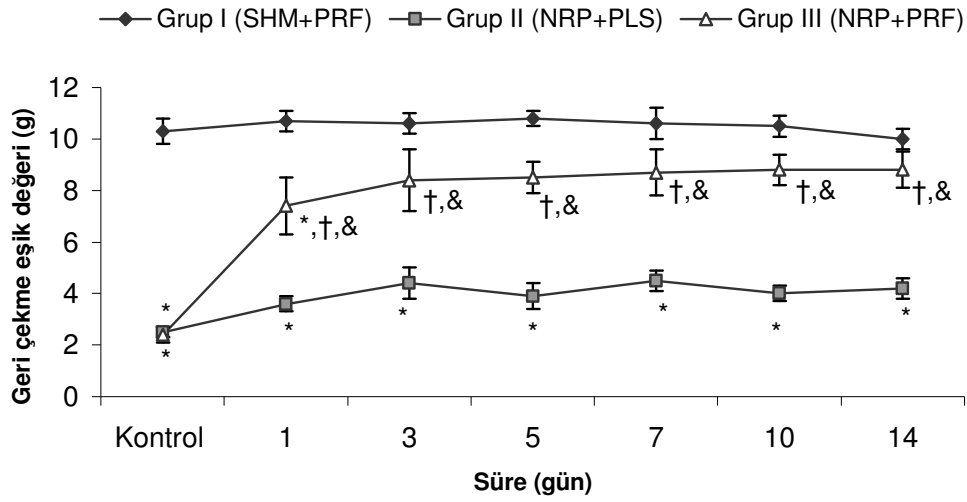
Tablo IV: Grupların von Frey filamentleri ile saptanan geri çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması (ort $\pm$ SS)

		Grup I (n=9) (SHM+PRF) (g)	Grup II (n=8) (NRP+PLS) (g)	Grup III (n=9) (NRP+PRF) (g)
Kontrol		10.3 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.2*	2.4 $\pm$ 0.3*
PRF sonrası (gün)	1	10.7 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.3*	7.4 $\pm$ 1.1 ^{*,†,&}
	3	10.6 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.6*	8.4 $\pm$ 1.2 ^{†,&}
	5	10.8 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.5*	8.5 $\pm$ 0.6 ^{†,&}
	7	10.6 $\pm$ 0.6	4.5 $\pm$ 0.4*	8.7 $\pm$ 0.9 ^{†,&}
	10	10.5 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.3*	8.8 $\pm$ 0.6 ^{†,&}
	14	10.0 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.4*	8.8 $\pm$ 0.7 ^{†,&}

* $p<0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

† $p<0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

& $p<0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında



Şekil 2: Grupların von Frey filamentleri ile saptanan geri çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

IV.2. Dynamic Plantar Aesthesiometer ile Değerlendirilen Mekanik Allodini

Dynamic Plantar Aesthesiometer ile değerlendirilen pençe çekme eşik değerleri de von Frey filamentleri ile elde edilen değerlerle doğru orantılı olarak saptandı.

İlk kontrol ölçümlerinde sham opere (Grup I) gruptaki hayvanların pençe çekme eşik değerleri 39.2 ± 4.1 gram olarak değerlendirilirken, spinal sinir ligasyonu

yapılan nöropatik gruplarda (Grup II ve III), başlangıç kontrol ölçümlerinde mekanik stimulus karşısında allodini davranışı görüldü. Bu gruplarda, kontrol geri çekme eşik değerleri sham opere (Grup I) gruba göre anlamlı olarak düşük ve sırasıyla 22.1 ± 2.8 ve 20.9 ± 3.4 gram olarak değerlendirildi (Tablo V, Şekil 3).

Gruplar arasında Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme eşik değerleri karşılaştırıldığında; Grup II (NRP+PLS) ortalamaları tüm ölçüm zamanlarında allodiniyi göstererek, Grup I (SHM+PRF) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III (NRP+PRF) ortalamalarında ise Grup I ile karşılaştırıldığında PRF sonrası 7, 10 ve 14. gün ölçüm değerleri hariç Grup I verilerine göre belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Bu grupta (Grup III) PRF uygulaması sonrası 7. günden başlayarak antiallodinik etkinlik saptanıp, 20.9 ± 3.4 gram olan kontrol pençe çekme eşik değerinin PRF sonrası 7. günde 35.4 ± 5.1 grama yükseldiği görüldü. Grup III ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında ise; kontrol ve PRF sonrası 1. gün geri çekme eşik değerleri hariç, 3. günde antiallodinik etkinlik ortaya çıkarak, ortalamalar anlamlı olarak artmış tespit edildi ($p < 0.05$), (Tablo V, Şekil 3).

Grup içi değerlendirmelerde; sham opere Grup I ve nöropatik PRF uygulanmayan grup olan Grup II' de grup içi değerlerde değişiklik gözlenmeyip, bu grupların PRF sonrasında alınan verileri kontrol değerine benzer olarak bulundu. PRF uygulanan nöropatik grup olan Grup III' de ise PRF uygulamasının 1. gününden itibaren antiallodinik etki ortaya çıkarak, kontrol değerine göre PRF sonrası 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p < 0.05$), (Tablo V, Şekil 3).

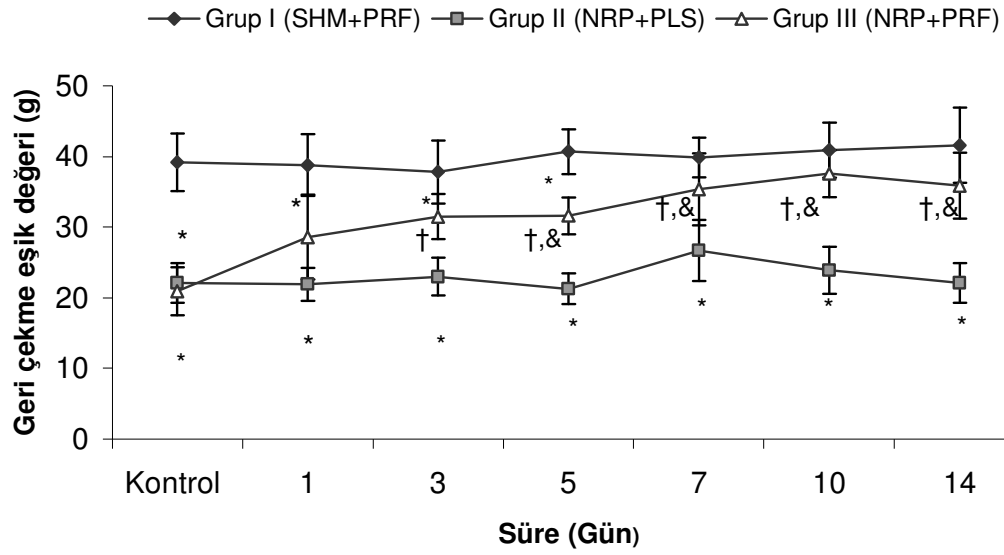
Tablo V: Grupların Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması (ort $\pm$ SS)

		Grup I (n=9) (SHM+PRF) (g)	Grup II (n=8) (NRP+PLS) (g)	Grup III (n=9) (NRP+PRF) (g)
Kontrol		39.2 $\pm$ 4.1	22.1 $\pm$ 2.8*	20.9 $\pm$ 3.4*
PRF sonrası (gün)	1	38.8 $\pm$ 4.4	21.9 $\pm$ 2.3*	28.6 $\pm$ 6.0 ^{*,&}
	3	37.8 $\pm$ 4.5	23.0 $\pm$ 2.7*	31.5 $\pm$ 3.2 ^{*,†,&}
	5	40.7 $\pm$ 3.2	21.3 $\pm$ 2.2*	31.6 $\pm$ 2.6 ^{*,†,&}
	7	39.9 $\pm$ 2.8	26.7 $\pm$ 4.3*	35.4 $\pm$ 5.1 ^{†,&}
	10	40.9 $\pm$ 3.9	23.9 $\pm$ 3.3*	37.6 $\pm$ 3.3 ^{†,&}
	14	41.6 $\pm$ 5.3	22.1 $\pm$ 2.8*	35.9 $\pm$ 4.7 ^{†,&}

* p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

† p<0.05 Grup II ile karşılaştırıldığında

& p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında



Şekil 3: Grupların Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Grupların Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan pençe geri çekme süreleri karşılaştırıldığında ise, pençe çekme eşik değerleriyle doğru orantılı olarak şu sonuçlara ulaşıldı: Grup II ortalama geri çekme süreleri tüm ölçüm zamanlarında Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III ortalamaları PRF sonrası 10 ve 14. gün ölçüm değerleri hariç Grup I verilerine göre belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup III geri çekme süreleri Grup II ile karşılaştırıldığında ise; kontrol ve 1. gün değerleri hariç anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi ($p < 0.05$).

Grup içi değerlendirmelerde ise; Grup I ve Grup II verileri kontrol değerine benzer olarak bulundu. Grup III' de ise kontrol değerine göre 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$), (Tablo VI, Şekil 4).

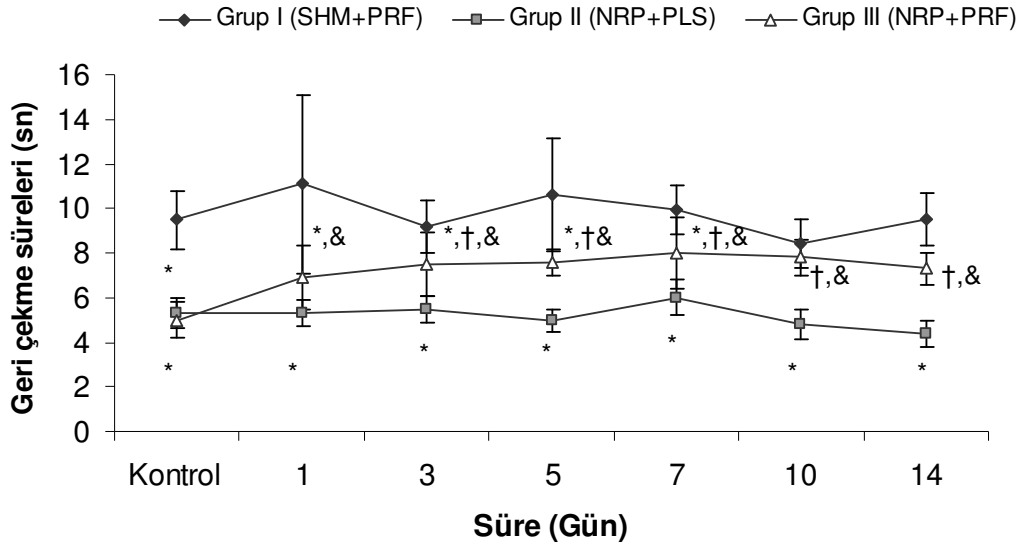
Tablo VI: Grupların Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme sürelerinin karşılaştırılması (ort $\pm$ SS)

		Grup I (9) (SHM+PRF) (sn)	Grup II (8) (NRP+PLS) (sn)	Grup III (9) (NRP+PRF) (sn)
Kontrol		9.5 $\pm$ 1.3	5.3 $\pm$ 0.7*	5.0 $\pm$ 0.8*
PRF sonrası (gün)	1	11.1 $\pm$ 4.0	5.3 $\pm$ 0.6*	6.9 $\pm$ 1.4*,&
	3	9.2 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 0.6*	7.5 $\pm$ 1.4*,†,&
	5	10.6 $\pm$ 2.5	5.0 $\pm$ 0.5*	7.6 $\pm$ 0.6*,†,&
	7	9.9 $\pm$ 1.1	6.0 $\pm$ 0.8*	8.0 $\pm$ 1.6*,†,&
	10	8.4 $\pm$ 1.1	4.8 $\pm$ 0.7*	7.8 $\pm$ 0.8†,&
	14	9.5 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 0.6*	8.1 $\pm$ 0.7†,&

* $p<0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

† $p<0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

& $p<0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında



Şekil 4: Grupların Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme sürelerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

IV.3. Empedans ve Isı

Gruplar arası PRF işlemi sırasında elde edilen empedans değerleri benzer olarak tespit edildi.

PRF uygulanan sham opere Grup I ve nöropatik Grup III' de maksimum elektrot uç ısı ortalamarı benzer olarak her iki grupta da $34.4 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ olarak saptandı. Grup II' de, akım uygulanmadığından dolayı, işlem sırasında maksimum

elektrot uç ısı ölçüm ortalamaları Grup I ve Grup III ısı ortalamalarından doğal olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$), (Tablo VII).

Tablo VII: Gruplar arası empedans ve ısı karşılaştırmaları (ort $\pm$ SS)

	Grup I (n=9) (SHM+PRF)	Grup II (n=8) (NRP+PLS)	Grup III (n=9) (NRP+PRF)
Empedans (ohm)	1760.7 $\pm$ 214.8	1703.8 $\pm$ 100.4	1607.61 $\pm$ 09.5
Isı (°C)	34.4 $\pm$ 1.3	32.8 $\pm$ 1.0*	34.4 $\pm$ 1.3 [†]

* $p<0.05$ Grup I ile karşılaştırıldığında

[†] $p<0.05$ Grup II ile karşılaştırıldığında

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada temel bulgu olarak, spinal sinir ligasyon yöntemi ile oluşturulmuş deneysel nöropatik ağrı modelinde, sıçanın nöropati gelişmiş arka pençe plantar yüzüne subkutan olarak uygulanan PRF' in, PRF uygulamasının 1. gününden başlayarak antiallodinik etkinlik gösterdiği saptandı.

Ağrı, belki de hastaların doktora tedavi amacıyla başvurmasının en yaygın sebebidir. Sürekli ve dayanılmaz olduğu zaman, hem bu duruma katlanmaya çalışan kişiyi hem de ağrıyı hafifletmeye çalışan doktoru zora sokar.

Sürekli ağrı nosiseptif veya nöropatik kaynaklı olabilir (22). Sıklıkla nosiseptif ağrının ciddiyeti doku hasarının yaygınlığıyla doğru orantılıdır, doku iyileşmesi gerçekleştiği için de ağrı zamanla azalma eğilimindedir. Aksine nöropatik ağrı nispeten minör bir fiziksel hasarla başlayabilir ve ağrının ciddiyeti doku hasarının büyüklüğüyle doğru orantılı değildir. Aslında ciddi sinir hasarına bağlı ciddi nörolojik defisiti olan bazı hastalar ağrı hissetmezken, diğerleri sinir fonksiyonu korunmuş olmasına rağmen ağrıdan şikayet edebilirler (49).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik ağrıyı “sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamaktadır (31). Nöropatik ağrıya yol açan sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu; periferik veya santral sinir sistemindeki nöron hücre gövdesinde

mekanik veya metabolik travmaya, kesiye, iskemiye, infiltrasyona ya da bunların kombinasyonuna bağlı olabilir (22).

Periferik nöropatik ağrı, periferik sinir sisteminin lezyonu ile ilişkili, pozitif ve negatif semptomlarla karakterize bir klinik ağrı sendromudur. Pozitif semptomlar; spontan ağrı, parestezi ve dizesteziyi içerdiği gibi, normal ağrısız uyarının oluşturduğu ağrı (allodini) ve ağrılı uyarana abartılmış veya uzamış ağrı yanıtını (hiperaljezi veya hiperpati) da içerir. Negatif semptomlar esas olarak akson veya nöron kaybından ötürü oluşan duysal kaybı yansıtır (58).

Ne yazık ki günümüze dek nöropatik ağrı mekanizması tam olarak anlaşılamamış, buna bağlı olarak da tedavide tatmin edici gelişmeler elde edilememiştir. Konunun klinik olarak araştırılması; homojen grup temininin zor olması, yeterli parametrelerin sağlanamaması, kavramın nispeten subjektif yargılara dayanması, toplumda çok sık olarak karşılaşılmaması gibi nedenlerden ötürü zor olmaktadır. Bu alandaki klinik gelişmelerin ancak hayvan deneyleri ile sağlanabileceği saptanmış; nöropatik ağrı mekanizmalarının irdelenmesi, ağrıyı arttıran ve azaltan uyarıların saptanması, uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi amacıyla günümüze dek çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Biz de bu modellerden birini kullanarak periferik nöropatik ağrı tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi olabilecek, minimal invazif yöntem olan PRF' i irdledik.

Periferik nöropatik ağrı modelleri arasında kronik konstriksiyon hasarı modeli (6), parsiyel siyatik sinir ligasyon modeli (42) ve spinal sinir ligasyon modeli (29) en

sık kullanılan modellerdir. Bu modellerin ortak özelliği çeşitli stimuluslara karşı allodini ve hiperaljezi yanıtları elde edilmesidir. Ancak, elde edilen yanıtların süresi ve büyüklüğü modeller arasında dikkate değer bir çeşitlilik gösterir (16).

Çalışmamızda kullandığımız spinal sinir ligasyon modelinde, sıçanların L5 ve L6 spinal sinirlerin bağlandığı etkilenen pençesinde, uzun süreli bir hiperaljezi ve allodini gelişmiştir. Hiperaljezi ve allodini spinal sinirin bağlanmasından 12-20 saat kadar sonra oluşmakta ve yaklaşık 5 hafta kadar sürmektedir (29). Bizim çalışmamızın sonuçları da cerrahiden yaklaşık 4 hafta sonra bile sıçanların nöropatik ağrı semptomları sergilediklerini göstermektedir [Grup II (NRP+PLS)' de pençe çekme eşik değerleri sham opere grupla karşılaştırıldığında cerrahiden sonraki 28. günde bile anlamlı olarak düşük saptanmıştır].

Hayvan modellerinde spontan ağrı bulgularının yanı sıra stimulus sonucu gelişen bazı davranış bozukluklarının, ağrı karakteri, mekanizmasına yönelik araştırmalarda ve yeni tedavi uygulamalarının değerlendirilmesinde çok önemli yeri vardır. Temel olarak hiperaljezi ve allodini olarak tanımlanan bu davranış bozukluklarının kaydedilmesi için bazı mekanik, soğuk ve sıcak uyarı sağlayan düzenekler geliştirilmiştir (36). Hiperaljezinin değerlendirilmesinde kullanılan düzeneklerde, hayvanlara uygulanan stimulusa (sivri iğne, sıcak, soğuk) verilen cevabın normal aljezi yanıtı mı, yoksa hiperaljezi davranışı mı olduğunu ayırt etmek güçtür. Biz de bu sebepten dolayı duyarlılığı ve güvenilirliği daha fazla olan taktil allodiniyi değerlendirmeyi tercih ettik.

Taktil allodini çeşitli kalınlıkta olan von Frey filamentleri (0,41 g-28,84 g) ile saptanır. Ölçüm için farklı von Frey filamentleri semisirküler biçimde bükülene kadar 6-10 saniye tutulur ve toplam 6 kez deneğin orta plantar cildine bastırılır. Hayvan, pençesini geri çektiğinde eşik değer olarak kaydedilir. Opere edilmiş ekstremité altına yapılan uygulamada eşikte belirgin azalma saptanacaktır. En düşük uyarıyı verebilen uyaranda bile anlamlı olarak deneğin pençesini geri çekmesi durumunda dokunma allodinisinden söz edilebilir (36). Ayrıntılarına yukarıda değindiğimiz up-down metodu ile saptanan, geri çekme eşik değeri 4 gram ve altındaki değerler taktil allodiniyi göstermektedir (10). Bizim sonuçlarımız da nöropatik gruplarda bu değerin altında ve belirgin allodiniye işaret etmektedir (Grup II' de 2.5 ± 0.2 , Grup III' de 2.4 ± 0.3 gram).

Dynamic Plantar Aesthesiometer taktil allodininin değerlendirilmesinde kullanılan von Frey' in otomatikleştirilmiş bir versiyonudur. Daha subjektif bir yöntem olarak değerlendirebileceğimiz klasik von Frey' in aksine bu cihaz araştırmacıya ait faktörleri en aza indirmekte ve ölçümleri 0.1 gramlık bir hassasiyetle kaydedebilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda her iki yöntemle de elde ettiğimiz sonuçlar doğru orantılı olarak saptanmıştır. Nöropatik ve PRF uygulanan Grup III' de , hem von Frey filamentleri ile, hem de Dynamic Plantar Aesthesiometer ile saptanan geri çekme eşik değeri benzer olarak, PRF uygulamasının, 1. günden başlayarak antiallodinik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

RF; trigeminal nevralji, kronik bel ağrısı, postherpetik nevralji ve kompleks rejyonel ağrı sendromu gibi bir çok kronik ağrılı durumlarda, ağrıyı azaltmada başarılı olduğu gösterilmiş ve 25 yılı aşkın bir süredir klinik olarak kullanılan minimal invazif

ve hedef selektif bir tekniktir. Ancak kronik ağrı tedavisindeki başarısını net olarak ortaya çıkaran randomize kontrollü çalışmalar henüz yeterli değildir. Ayrıca nöropatik ağrı tedavisinde kullanımıyla ilgili çeşitli tartışmalar bulunmaktadır.

RF ısıyı kullanarak kontrollü doku destrüksiyonu (termokoagulasyon) yapar ve böylece sinir hasarının klinik işaretlerine sebep olmaksızın ağrı transmisyonunu modüle ederek ağrıyı azaltır. Uygun medikal ve fiziksel tedaviye cevap vermeyen ağrılı hastalar için perkütan, minimal invazif bir yöntem olarak sınıflandırılır (40).

Ancak bu prosedür dokunun termal destrüksiyonunu içerdiğinden dolayı, bitişik nöral dokuda uzun süreli ve hatta kalıcı sensöryal ve motor kayıp riskini beraberinde getirmekte (26) ve hatta nadiren de olsa nöropatik ağrı oluşumuna neden olabilmektedir (30).

Ağrı tedavisinde çok daha yeni bir RF metodu, Sluijter ve ark. (45) tarafından tanımlanan RF sinyallerinin kısa atımlar şeklinde RF lezyon jeneratöründen çıkıp RF elektrotları ile nöral dokuya verildiği PRF' tir. PRF tedavisi 1 saniyede her biri 20 milisaniyelik değişen akım doğuran 2 patlamadan oluşur. Değişen akımın frekansı 500 kHz' dir. 20 ms' lik aktif fazı 480 ms' lik bir sessiz periyot takip eder. Böylece ortaya çıkan ısıнын ortamdan uzaklaşmasına izin verilir. Akım genellikle 45-50 voltur. Fakat elektrot uç ısısı 42°C' yi geçerse hücre hasarını engellemek için düşürülür (52). Biz bu çalışmada 50 voltluk akım kullandık ve hiçbir denekte elektrot uç ısısı 42°C' ye ulaşmadı. Karşılaştığımız en yüksek sıcaklık derecesi 38°C' ydi ve PRF uygulanan gruplarda ortalama elektrot uç ısısı $34.4 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ olarak saptandı.

PRF' de RF akım süreleri yalnızca küçük zaman aralıklarındaki atımlardan oluştuğu için, ortalama doku ısısı aynı RF voltajlarında ve aynı elektrotlarla klasik RF' den daha düşük derecelere çıkar. Aynı sebepten dolayı, PRF' de, ortalama doku ısısı "lethal temperature range" (45-50°C)' e ulaşmaksızın klasik RF' den daha yüksek RF voltajları kullanılabilir. Bundan dolayı PRF nontermal veya nondestrüktif bir proses olarak tanımlanır (13).

Termal lezyonun kullanıldığı RF, genellikle nöropatik ağrı tedavisi için bir kontrendikasyon olarak ele alınmaktadır (37). Nörodestrüktif prosedürlerde değişmiş nöral fonksiyondan dolayı nöral patolojinin daha da kötüleşeceği belirtilmektedir. Ancak PRF, nöral hasar yaptığına yönelik klinik bir kanıt olmadığından dolayı güvenli bir alternatif olarak düşünülmektedir (46).

PRF' in nöropatik ağrıdaki etkinliği çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Hipokampal hücre kesitlerine ve kortikal nöronlara direkt olarak uygulanan PRF' in klasik RF' den çok daha az hasar yaptığı saptanmış (8) ve nöromodülasyon tedavisinin yeni bir formu olduğuna inanılarak, radiküler sendromlarda ve diğer nöropatik ağrının eşlik ettiği durumlarda efektif olduğu vurgulanmıştır (14). Munglani (32) uzun süreli nöropatik ağrı yakınmaları ve semptomları sergileyen, çeşitli konvansiyonel tedavi seçenekleri ile yeterli cevap alınamayan 4 hastada PRF kullanmış ve hastalarda uzun süreli bir rahatlama elde etmiştir. Tonsillektomi sonrası gelişen bir nöropatik ağrı çeşidi olan, sekonder glossofaringeal nevraljide de PRF ile uzun süreli ağrı palyasyonu sağlanmıştır (44).

Bir çok hasta ağrı rahatlamasından bahsetmesine ve bunun sonuçlarıyla ilgili bir çok doküman olmasına rağmen, bu sonuçlar randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş sonuçlar değildir. PRF ile ilgili veriler deneysel araştırmalardan çok klinik deneyimlere dayanmaktadır. Eğer klinik yararlılığı ispatlanırsa PRF tedavide yerini alacaktır, çünkü PRF klasik RF ile karşılaştırıldığında elektrotun yerleştirilmesi aşamasında daha az kesinlik gerektirmekte ve işlem daha hızlı gerçekleşmektedir. Doku hasarı daha az olduğu için de daha güvenilirdir.

Ön klinik çalışmalar PRF' in refraktör ağrılı sendromlarda veya konservatif tedavinin tolere edilemediği durumlarda alternatif bir tedavi olarak güvenle kullanılabileceğini göstermesine rağmen, hala PRF ve klasik RF arasındaki farklar ve birbirlerine üstünlükleri hem klinik sonuçlar hem de biyolojik mekanizmalar yönünden tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Başlangıçta PRF etki şeklinin sinir liflerindeki termokoagulasyona bağlı olduğu düşünülmekteydi (48). Fakat aksi bulgular, özellikle ilişkili dermatomda sadece geçici bir duysal kayıp olmasına rağmen, ağrı palyasyonunun çok daha uzun bir süre devam etmesi, ağrı transmisyonundaki değişikliklerden sadece ısının sorumlu olmadığına dair hipotezlerin öne sürülmesine neden olmuştur (50).

Sluijter ve ark (45) ısıdan çok elektrik alanın, ağrı palyasyonundan sorumlu olan sinir hücresi değişikliklerini indüklediğini öne sürmüşlerdir. Elektrik alanın nöral hücreler üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir. Bu yüzden RF elektrotu ucunda oluşturulan yüksek yoğunluktaki elektrik alanın, değişmiş ağrı transmisyonundan

sorumlu sinir hücresi değişiklikleri indüklediği varsayılabilir (51). Dorsal kök gangliyonuna (DRG) uygulanan PRF' in, dorsal boynuz lamina I ve II' de moleküler seviyede ağrı ileten nöronlardaki c-fos gibi genlerin ekspresyon değişikliklerini indüklediği gösterilmiş ve ağrı ileten mekanizmalar üzerindeki nöromodülatör etkisi yönünde düşünceleri güçlendirmiştir. (26). Bu erken gen ürünleri, gen ekspresyonundaki uzun süreli değişiklikleri tetikleyerek nöral plastisiteyi ve dolayısıyla ağrı transmisyonunu değiştirmektedir (52). RF ve PRF' in beyin ve dorsal kök nöronlarında meydana getirdiği histopatolojik ve morfolojik değişikliklerin incelendiği çalışmalarda da PRF' in, klasik RF ile kıyaslandığında çok daha az nörodestrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir (21). Tüm bu bulgular PRF' in nörodestrüktif etkinlikten çok, nöromodülatuar olarak etki gösterip ağrı palyasyonu sağladığını düşündürmektedir.

Deneysel hayvan modellerinden elde edilen bilgiler, kronik nöropatik ağrının hem periferel hem de santral sinir sisteminde meydana gelen hücresel ve nöroplastik değişikliklerden kaynaklandığını göstermektedir.

Periferde direkt sinir hasarına neden olan olay sonrasında inflamatuvar bir yanıt meydana gelmekte, inflamatuvar hücrelerin lizisi, serotonin, bradikinin, substance P, histamin ve arasidonik asit metabolizmasının ürünleri olan siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi kimyasal mediyatörlerin salınımıyla sonuçlanmaktadır. Bu maddeler periferdeki nosiseptörleri daha sonra gelecek uyarılara karşı sensitize eder. Sonuçta, hasarlı bölgede termal ve mekanik stimulusa karşı, primer afferent nöronlar olan miyelinsiz C lifleri ile iletilen artmış bir duyarlılık ortaya çıkar. Bu hiperaljezi

mekanizmasında en çok kabul edilen hipotezdir. Klinik olarak bu değişiklikler spontan ağrıya neden olabilir (49).

Eğer sinirde (A beta veya A delta) demiyelinizasyon olursa, sinir lifi uzunluğu boyunca ektopik deşarjlar, spinal korda kadar iletilir. Bu ektopik sinyaller genişletilmiş bir zaman periyodunda sürüp gidebilir ve bunların nöropatik ağrı başlangıç ve sürdürülmesinde rol aldıklarına inanılmaktadır. C liflerindeki sürekli deşarjlar, yanıcı ağrı hissine neden olmaktadır, A delta ve A beta liflerindeki aralıklı spontan deşarjlar keskin dizestezi ve parestezilere neden olur (58). Ek olarak hasarlı bölgede anormal ektopik deşarjlar ortaya çıkmasına neden olan nöroma formasyonu oluşabilmektedir (23,54). Bu da muhtemelen sadece spontan ağrıya neden olmakla kalmayıp, santral sensitizasyonla da sonuçlanmaktadır.

Santral sensitizasyonun, periferik değişikliklerle birlikte, klinik bir fenomen olan allodiniyi açıkladığına inanılmaktadır. Allodininin spinal korddaki dorsal boynuz nöronlarında meydana gelen aksonal refleks farklılıkları ve nöroplastik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (56).

Nöropatik ağrıda ilaç tedavi seçenekleri, periferik veya santral sensitizasyon mekanizmalarının içerdiği hücresel yollardan birini veya daha fazlasını hedef alır. Çalışmamızda periferik, subkutan olarak uyguladığımız PRF ile, antiallodinik etkinliğinin bu yollardan hangisini etkileyerek elde ettiğimizi saptamak mümkün olmadı. Bu klinik etkiyi anormal ektopik deşarjların oluşumunu veya periferik sensitizasyonun santralize olmasını engelleyerek elde etmiş olabiliriz.

Literatürde PRF' in bizim kullandığımız şekilde subkutan olarak uygulandığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Balogh (5) PRF' i, çeşitli tiplerde ağrıdan yakınan, TENS' de dahil olmak üzere konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan 4 hastada TENS elektrotlarını kullanarak transkutanöz olarak uygulamış, hastaların üçünde 2 gün-4 hafta arasında değişen ağrı palyasyonu elde etmiştir. Fakat belirgin nöropatik ağrı şikayetleri tarifleyen bir hastada yöntemi etkisiz kalmıştır. Kontrol grubu olmadığından dolayı da transkutanöz PRF' in plasebo etkisini ekarte edebilmek mümkün değildir. 50 diyabetik nöropatili hastada yapılmış plasebo kontrollü, prospektif, çift kör bir çalışmada perkütan elektriksel sinir stimülasyonunun etkinliği değerlendirilmiş, fakat ancak 1 hafta gibi kısa süreli bir analjezik etki elde edilmiştir (24). Khan ve ark. (28) da nöropatik ağrılı iki hastada subkutan elektriksel sinir stimülasyonu ile yüz güldürücü sonuçlar elde etmişlerdir. Fakat analjezik etkinlik sürekli bir stimülasyonla sağlanabildiği için, sürekli elektrik akımı üretecek bir cihazın hastaya implante edilmesi gerekliliği doğmuştur.

PRF' in hangi endikasyonlarda ve bölgelerde ne kadar sürelerde uygulanacağına yönelik, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş net bir bilgi yoktur. Fakat klinik pratikte 120 sn süresince uygulanması yaygındır. Rinoo (44), glossofaringeal sinire 120 sn süresince PRF uygulamış ve hastanın nöropatik ağrı şikayetlerinde uzun süreli bir rahatlama elde etmiştir. Munglani (32) ise nöropatik ağrılı hastalarında 120 sn süre ile dorsal kök gangliyonuna uyguladığı PRF ile klinik etkinlik sağlamıştır. DRG' na 120 sn uygulanan PRF' in spinal kord gri madde süperfisyal laminada c-fos ekspresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir (26). Van Zundert ve ark. (52) da DRG' na 120 sn ve 8 dk uygulanan PRF arasında nöronal

aktivite yönünden fark olmadığını saptamışlardır. 120 sn PRF' in nöronlar üzerindeki morfolojik ve histopatolojik etkileri incelendiğinde ise, minimal destrüktif olduğu gözlemlenmiştir (21,39). Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda 120 sn' lik PRF süresini tercih ettik. Daha kısa veya daha uzun sürelerde ortaya çıkabilecek antiallodinik etkinlik ise, ileri çalışmalarla araştırılması gereken bir konudur.

Hem nöropatik ağrı hem de PRF konusunda tartışmaya açık bir çok nokta bulunmaktadır. Her iki alanda da tatmin edici randomize kontrollü çalışmaların yetersiz oluşu bu açık noktaların araştırmacılar tarafından bir süre daha tartışılması gerektiğini göstermektedir. Klinik pratikte, bir çok klinisyeni zora sokan periferik nöropatik ağrı tedavisinde, PRF' in terapötik etkinliği de bu açık noktalardan biri olmaya adaydır.

Sonuç olarak, oluşturduğumuz deneysel nöropatik ağrı modelinde, PRF' in antiallodinik etkinlik gösterdiğini saptadık. Bu konunun ileri klinik çalışmalarla desteklenerek, nöropatik ağrı tedavisinde etki/yan etki oranı yüksek yeni bir tedavi modalitesi olarak ele alınabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

VI. ÖZET

Nöropatik ağrı periferik veya santral sinir sisteminin primer lezyonuna veya disfonksiyonuna bağlı gelişen tedavisi güç bir durumdur. Hayvan modelleri, nöropatik ağrı mekanizmalarının kavranmasında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yardımcı olmuşlardır. Bu çalışmada; spinal sinir ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde; tedavide minimal invazif ve zararsız bir yöntem olan PRF' in kullanılmasının, taktil allodini üzerine olan etkileri araştırılıp, nöropatik ağrıda etki/yan etki oranı daha yüksek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra 200-250 gram ağırlığında, erişkin erkek Wistar sıçanlar iki ana gruba ayrılarak, bir gruba sham operasyonu uygulandı. Diğer gruptaki hayvanlara ise sol L5-L6 spinal sinir ligasyonu yapılarak periferik nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. Cerrahiden sonra 14. günde sham opere gruptaki hayvanların tamamının (n=9) ve spinal sinir ligasyonu yapılan nöropatik gruptaki hayvanların bir kısmının (n=9), sol arka pençe plantar yüzüne subkutan olarak 120 sn süresince PRF uygulandı. Nöropatik gruptaki 8 hayvanın pençelerine ise RF elektrotu uygulanmasına rağmen akım verilmedi. Hayvanlar cerrahiden sonraki 14. günde ve PRF sonrası 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. günde taktil allodini yönünden, hem Dynamic Plantar Aesthesiometer ile hem de von Frey filamentleri ile değerlendirildi.

Sonuç olarak, nöropati ve dolayısıyla allodini gelişmiş nöropatik gruptaki hayvanlara uygulanan PRF' in, antiallodinik etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Bu konunun klinik çalışmalarla desteklenerek yararlılığı kanıtlandıktan sonra, periferik nöropatik ağrıda yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

VII. SUMMARY

Neuropathic pain is a result of primary lesion or dysfunction of peripheral or central nervous system, which is hard to treat. Animal models have been helpful in understanding mechanisms of neuropathic pain and in development of new treatment methods. In this study; a neuropathic pain model was performed by spinal nerve ligation; and the effects of PRF, which is a harmless and minimally invasive method, on tactile allodynia was studied. Also development of new treatment strategies which has higher benefit/side effect ratio in neuropathic pain was aimed.

As the Ethics Committee approval was obtained, 200-250 g weighted adult male Wistar rats were divided into two main groups; in one of the groups “sham operation” was performed. And in the other group to make a peripheral nerve pain model L5-L6 spinal nerve ligation was performed. On the 14th postoperative day PRF was administered from plantar side of the left rear paw in 120 seconds in all animals in the “sham operation” group (n=9) and some animals in neuropathic group (n=9). And RF electrodes were placed in the paws of 8 animals in neuropathic group although current wasn't applied through these electrodes. Animals were evaluated for tactile allodynia with both Dynamic Plantar Aesthesiometer and von Frey filaments on the 14th postoperative day and 1, 3, 5, 7, 10 and 14 days after PRF.

As a result, in animals in which allodynia was developed (neuropathic group) the antiallodynic effects of PRF was shown. We believe that after further clinical studies PRF can be accepted as a new treatment alternative in neuropathic pain.

VIII. KAYNAKLAR

1. Ahadian FM: Pulsed radiofrequency neurotomy: advances in pain medicine. Curr Pain Headache Rep 8(1): 34-40, 2004
2. Andrés JD, Van Buyten JP: Neural Modulation by Stimulation. Pain Practice 6(1): 39–45, 2006
3. Aydın I: Ağrının Fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 51(Özel Ek B): 8-13, 2005
4. Backonja MM: Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. Neurology 59(Suppl 2): 14–17, 2002
5. Balogh S: Transcutaneous Application of Pulsed Radiofrequency: Four Case Reports. Pain Practice 4 (4):310-313, 2004
6. Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 33: 87–107, 1988
7. Bonica JJ: Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, p 28-94
8. Cahana A, Vutskits L, Muller D: Acute Differential Modulation of Synaptic Transmission and Cell Survival During Exposure to Pulsed and Continuous Radiofrequency Energy. The Journal of Pain 4 (4): 197-202, 2003
9. Cerero F, Mersky H: What is a Noxious Stimulus? Pain Forum 5(3): 157-161, 1995

10. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 53: 55–63, 1994
11. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM: Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 79:1533–1545, 2004
12. Clifford JW, Richard JM: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964, 1999
13. Cosman ER, Cosman ER: Electric and Thermal Field Effects in Tissue Around Radiofrequency electrodes. *Pain Medicine* 6(6): 405-424, 2005
14. David A, Reig E: Is Pulsed Radiofrequency a Neuromodulation Technique? *Neuromodulation* 6:1-3, 2003;
15. Dixon WJ: Efficient analysis of experimental observations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20: 441–62, 1980
16. Dowdall T, Robinson I, Meert TF: Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav* 80(1):93-108, 2005
17. Erdine S: Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:12-19
18. Erdine S: Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:20-29
19. Erdine S: Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:372-378
20. Erdine S: Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:379-380
21. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydın S, Sav A, Bilir A: Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. *Eur J Pain* 9(3): 251–256, 2005

22. Galluzzi KE: Management of Neuropathic Pain. *J Am Osteopath Assoc* 105: 12-19, 2005
23. Govrin-Lippmann R, Devor M: Ongoing activity in severed nerves: Source and variation with time. *Brain Res* 159: 406–410, 1978
24. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname EA, Ahmed HE, Proctor TJ, Noe CE, Vakharia AS, Gajraj N: Percutaneous Electrical Nerve Stimulation: A novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 23: 365–370, 2000
25. Harden RN: Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Neurologist* 11: 111-122, 2005
26. Higuchi Y, Nashold BS Jr, Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD: Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. *Neurosurgery* 50(4): 850-855, 2002
27. Jackson KJ: Pharmacotherapy for Neuropathic Pain. *Pain Practice* 6(1): 27–33, 2006
28. Khan EI, O’Keeffe D, Walsh R, Goroszeniuk T: Subcutaneous electrical nerve stimulation (SENS): modality for treating neuropathic pain. *Anaesthesia* 60: 305–306, 2005
29. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 50: 355–363, 1992
30. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd Sitzman B: Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine* 29:1352–1354, 2004

31. Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle: 1994, S:394.
32. Munglani R: The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain* 80: 437–439, 1999
33. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J: A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 26: 951–979, 2004
34. Niv D, Devor M: Refractory Neuropathic Pain: The Nature and Extent of the Problem. *Pain Practice* 6(1): 3–9, 2006
35. Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Mizushima T, Fukuoka T, Tokunaga A, Yoshikawa H, Noguchia K: Contribution of degeneration of motor and sensory fibers to pain behavior and the changes in neurotrophic factors in rat dorsal root ganglion. *Exp Neurol* 188: 149–160, 2004
36. Önal A, Algoloji (Nobel Tıp, İstanbul). 2004. S:308-320
37. Patt RB, Cousins MJ: Techniques for neurolytic blockade: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade*, 3rd edition. Philadelphia, PA, Lippincott Raven, 1998, S:1007-1062
38. Pevzner E, David R, Leitner Y, Pekarsky I, Folman Y, Gepstein R: Pulsed radiofrequency treatment of severe radicular pain. *Harefuah* 144(3): 178-180, 2005
39. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR: The Histologic Effects of Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesions at 42°C to Rat Dorsal Root Ganglion and Sciatic Nerve. *Spine* 30:1008–1013, 2005

40. Racz GB, Ruiz-Lopez R: Radiofrequency Procedures. *Pain Practice* 6(1): 46-50, 2006
41. Rohof OJJM: Radiofrequency Treatment of Peripheral Nerves. *Pain Practice* 2(3): 257-261, 2002
42. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205–218, 1990
43. Scadding J: Neuropathic Pain. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation* 3(2): 8-14, 2003
44. Shah RV, Racz GB: Pulsed Mode Radiofrequency Lesioning to Treat Chronic Post-tonsillectomy Pain Secondary Glossopharyngeal Neuralgia. *Pain Practice* 3(3): 232–237, 2003
45. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, van Kleef M: The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion: A preliminary report. *Pain Clinic* 11: 109–117, 1998
46. Sluijter ME, van Kleef M: Characteristics and mode of action of radiofrequency lesions. *Curr Rev Pain* 2: 143-150, 1998
47. Sluijter ME. Radiofrequency (Flivopress, Switzerland): 2001. S:55-68
48. Smith HP, McWhorter JM, Challa VR: Radiofrequency neurolysis in a clinical model: Neuropathological correlation. *J Neurosurg* 55: 246–253, 1981
49. Stacey BR: Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 84: 4–16, 2005

50. Van Kleef M, Spaans F, Dingemans W, Barendse GAM, Floor E, Sluijter ME: Effects and side effects of a percutaneous thermal lesion of the dorsal root ganglion in patients with cervical pain syndrome. *Pain* 52: 49–53, 1993
51. Van Zundert J, Cahana A: Pulsed Radiofrequency in Chronic Pain Management: Looking for the Best Use of Electrical Current. *Pain Practice* 5(2): 74–76, 2005
52. Van Zundert J, de Louw AJA, Joosten EAJ, Kessels AGH, Honig W, Dederen PJWC, Veening JG, Vles JSH, van Kleef M: Pulsed and Continuous Radiofrequency Current Adjacent to the Cervical Dorsal Root Ganglion of the Rat Induces Late Cellular Activity in the Dorsal Horn. *Anesthesiology* 102: 125–131, 2005
53. Varrassi G, Paladini A, Marinangeli F, Racz G: Neural Modulation by Blocks and Infusions. *Pain Practice* 6(1): 34–38, 2006
54. Wall PD, Gutnick M: Ongoing activity in peripheral nerves: The physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol* 43: 580–593, 1974;
55. Warren KA, Rothenberg R: The Nature of Pain: Pathophysiology. *JCR: J Clin Rheumatol* 11(2): 11-15, 2005
56. Woolf CJ: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306: 686–688, 1983
57. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964, 1999

58. Woolf CJ: Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. Life Sciences 74: 2605-2610 2004
59. Yegül İ: Ağrı ve Tedavisi (Yapım Matbaacılık, İzmir). 1993, S:1-15