



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

**NÖROPATİK AĞRI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
SİYATİK SİNİRE UYGULANAN PULSE
RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON VE
KRİYOABLASYON YÖNTEMLERİNİN ANALJEZİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Çapar

Kayseri-2013



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

**NÖROPATİK AĞRI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
SİYATİK SİNİRE UYGULANAN PULSE
RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON VE
KRİYOABLASYON YÖNTEMLERİNİN ANALJEZİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Çapar

Danışman

Doç. Dr. Fatih Uğur

Kayseri-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkı ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan

Hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında beni yönlendiren ve katkıda bulunan değerli hocam

Doç. Dr. Fatih Uğur'a,

Çalışmanın yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen

Dr. Mehmet Altıparmak'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerinin esirgemeyen, varlıklarını hep yanımda hissettiğim

Aileme ve eşime

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AĞRININ TANIMI.....	3
2.2. AĞRININ SINIFLAMASI	4
2.2.1. AĞRININ SÜRESİNE GÖRE SINIFLAMA.....	4
2.2.1.1. AKUT AĞRI.....	4
2.2.1.2. KRONİK AĞRI	4
2.2.2. OLUŞUM MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLAMA	4
2.2.2.1. NOSİSEPTİF AĞRI.....	4
2.2.2.1.1. SOMATİK AĞRI	5
2.2.2.1.2. VİSSERAL AĞRI	5
2.2.2.2. NÖROPATİK AĞRI	5
2.2.2. POSTOPERATİF AĞRI	5
2.2.3. TERMİNAL AĞRI	6
2.3. AĞRI NÖROANATOMOFİZYOLOJİSİ	6
2.3.1. NOSİSEPTİF SİSTEM	6
2.3.1.1. PRİMER NOSİSEPTİF AFFERENT LİFLER.....	7
2.3.1.2. SPİNAL KORD	8
2.3.1.2.1. SPİNAL KORDDAN BEYNE İLETİM.....	9

2.3.1.3. TALAMOKORTİKAL PROJEKSİYON VE KORTEKS	11
2.3.2. İNHİBİSYON SİSTEMİ	12
2.3.2.1. SPİNAL (SEGMENTAL) İNHİBİSYON.....	12
2.3.2.2. SUPRASPİNAL İNHİBİSYON	12
2.3.2.3. PERİFERİK İNHİBİSYON.....	12
2.3.3. NOSİSEPTİF SİSTEMİN HASSASLAŞMASI.....	13
2.3.3.1. PERİFERİK HASSASLAŞMA	13
2.3.3.1. SANTRAL HASSASLAŞMA.....	14
2.4. NÖROPATİK AĞRI	15
2.4.1. TANI	15
2.4.2. NÖROPATİK AĞRI PATOFİZYOLOJİSİ	18
2.4.3. TEDAVİ	19
2.4.3.1. TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR VE DİĞER ANTİDEPRESANLAR.....	19
2.4.3.2. ANTİKONVÜLZANLAR.....	20
2.4.3.2.1. BİRİNCİ KUŞAK ANTİKONVÜLZANLAR	20
2.4.3.2.1. İKİNCİ KUŞAK ANTİKONVÜLZANLAR.....	20
2.4.3.3. ANTİARİTMİK İLAÇLAR	20
2.4.3.4. TOPİKAL AJANLAR.....	20
2.4.3.5. OPİOİD VE OPİOİD OLMAYAN ANALJEZİKLER.....	21
2.4.3.6. N-METİL D-ASPARTAT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ	21
2.4.3.7. İNVAZİV TERAPİLER.....	21
2.4.4. HAYVAN ARAŞTIRMALARINDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ.....	21
2.5. RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON.....	23
2.5.1. KONVANSİYONEL RADYOFREKANS	24
2.5.2. PULSE RADYOFREKANS	25
2.6. KRİYOABLASYON.....	25
3. MATERYAL ve METOD.....	28

3.1. DENEY HAYVANLARI	28
3.2. DAVRANIŞSAL TESTLER	29
3.3. NÖROPATİK AĞRI MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI.....	31
3.4. PULSE RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON VE KRİYOABLASYON UYGULAMASI.....	34
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. TERMAL HİPERALJEZİ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
4.2. MEKANİK HİPERALJEZİ DEĞERLENDİRİLMESİ	42
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

AIC	: Antiinflamatuvar sitokinler
ALF	: Anterolateral fasikül
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-methyl-4-izoxazolepropionik asit
ASIC	: Asite duyarlı iyon kanalı
BDNF	: Beyin kökenli sinir faktörü
BK	: Bradikinin
CGRP	: Kalsitonin genine bağlı peptid
CL	: Santral nukleus
DEKAM	: Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
EAA	: Eksitatuvar aminoasitler
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FRAP	: Florür dirençli asit fosfataz
FR	: Formasyo retikularis
FVC	: Zorlu vital kapasite
GABA	: Gamaaminobutirik asit
GDNF	: Glial kökenli sinir faktörü
5HT	: Serotonin
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
LC	: Locus seruleus
LS	: Limbik sistem
MDvc	: Medial dorsal nukleusun ventrokaudal bölümü
MS	: Medulla spinalis
NA	: Noradrenalin
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NK	: Nörokinin
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NPS	: Nöropatik ağrı skalası

NS	: Nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları
NST	: Neospinotalamik yol
ODI	: Owestry Yetersizlik İndeksi
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PCA	: Hasta kontrollü analjezi pompası
PG	: Prostaglandin
PHN	: Postherpetik nevralji
PIC	: Proinflamatuvar sitokinler
PKC- γ	: Fosfokinaz C- γ
PMAS	: Multisinaptik asendan sistem
PRF	: Pulse radyofrekans termokoagulasyon
PSDCT	: Postspinal dorsal kolumn yolu
PSS	: Hasta memnuniyet skalası
PST	: Paleospinotalamik yol
RF	: Radyofrekans
SCV	: Duyusal iletim hızı
SEP	: Somatosensoryal uyarılmış potansiyelleri
SMT	: Spinomezenterik yol
SNRI	: Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörü
SRT	: Spinoretiküler yol
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STT	: Spinotalamik yol
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
TTX	: Tetradoksine dirençli Na ⁺ kanalları
VAS	: Vizuel analog skala
VC	: Vital kapasite
VDCCs	: Voltaja bağlı Ca ⁺² kanalları
VMpo	: Ventromedial nukleusun posterior bölümü
VPI	: Ventral posterior lateral nukleus

VPL : Ventral posterior inferior nukleus
VR1 : Vaniloid reseptörü
WDR : Wide dynamic range projeksiyon nöronları

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1.	Ağrı sınıflaması	4
Tablo 2.	Nöropatik ağrı nedenleri	16
Tablo 3.	IASP listesinde yayınlanan ağrı terimleri ve tanımları	17
Tablo 4.	Kronik ağrı çalışmalarında kullanılan davranışsal testler	23
Tablo 5.	Deneklerin ağırlıklarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 6.	Grupların Hot plate testi ile değerlendirilen termal uyarıya pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 7.	Hot plate testi ile ölçülen termal uyarıya pençe çekme sürelerinin grup içi değerlendirilmesi	42
Tablo 8.	Grupların elektronik algometre ile ölçülen mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 9.	Elektronik algometre ile ölçülen mekanik uyarıya pençe çekme sürelerinin grup içi değerlendirilmesi	46
Grafik 1.	Grupların Hot plate testi ile saptanan pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Grafik 2.	Grupların elektronik algometre ile saptanan pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması	45

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1.	Ağrı oluşum süreçleri.....	7
Şekil 2.	Ağrı iletimi.....	10
Şekil 3.	Endojen analjezi sistemi (inhibisyon)	12
Şekil 4.	Periferik hassaslaşma	14
Şekil 5.	Spinal nöronda hipereksitasyon	15
Resim 1.	Deney hayvanlarının tutulduğu kafesler	29
Resim 2.	Hot plate cihazı	30
Resim 3.	Elektronik algometre.....	31
Resim 4.	Povidon iodine ile boyandıktan sonra cerrahi alanın örtülmesi.....	32
Resim 5.	Siyatik sinirin ortaya çıkarılması	32
Resim 6.	Tavşanlarda nöropatik ağrı modeli oluşturulması	33
Resim 7.	Cilt insizyonunun kapatılması	33
Resim 8.	Pulse radyofrekans lezyon jeneratörü, RF iğnesi ve elektrokoter plağı	35
Resim 9.	Kriyoablasyon cihazı.....	36
Resim 10.	Siyatik sinire RF kanülü yerleştirilmesi.....	36
Resim 11.	Kriyoablasyon cihazı.....	37

**NÖROPATİK AĞRI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA SİYATİK SİNİRE
UYGULANAN PULSE RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON VE
KRIYOABLASYON YÖNTEMLERİNİN ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, deneysel olarak siyatik nöropatik ağrı oluşturulan tavşanlarda, kronik ağrı tedavisinde kullanılmakta olan Pulse Radyofrekans Termokoagulasyon (PRF) ve kriyoablasyon yöntemlerinin, analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Yeni Zelanda türü 21 erkek tavşan kullanılarak gerçekleştirildi. Nöropatik ağrı modeli oluşturulmadan önce, deney hayvanlarının termal ve mekanik uyarıya cevapları hot plate testi ve elektronik algometre kullanılarak ölçüldü ve bazal değerler olarak kaydedildi. Tavşanlara intravenöz ketamin ve xylazine verilerek anestezi sağlandı. Deney hayvanlarında nöropatik ağrı ilk kez Seltzer ve ark tarafından geliştirilen, parsiyel siyatik sinir ligasyonu yöntemi ile oluşturuldu. Deney hayvanları her biri 7 tavşandan oluşan 3 gruba ayrıldı. Cerrahi sonrası 10. günde kontrol ölçümleri alınarak, siyatik nöropatik ağrı geliştiği belirlendi. Nöropatik ağrı oluşan deney hayvanlarına yine aynı yöntem ile anestezi uygulandı ve küçük bir cerrahi insizyon ile siyatik sinir ortaya konuldu. Grup I (Sham Grubu) tavşanlara PRF kanülü yerleştirildi ancak herhangi bir işlem uygulanmadan 6 dakika sonra PRF kanülü geri çekildi. Grup II (PRF Grubu) tavşanlara PRF kanülü yerleştirildi ve siyatik sinir proksimaline 6 dakika içinde, 3 kez, 42 °C PRF uygulandı. Grup III (Kriyoablasyon Grubu) tavşanlara, siyatik sinir üzerine kriyoablasyon probu yerleştirilerek 6 dakika süresince 3 kez, -50 °C'de soğutma işlemi uygulandı. Tüm grupların termal ve mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri aynı ölçüm metodları kullanılarak, işlem sonrası 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerde ölçülerek kaydedildi. Deney hayvanları bu sürenin sonunda yüksek doz tiyopental enjeksiyonu yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi.

Bulgular: Hot plate testi ile termal hiperaljezi değerlendirildiğinde, PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin tedavinin 1. gününden itibaren etkin olduğu istatistiksel

olarak kanıtlanmıştır. Ancak 14. günde termal uyarıya tedavi yanıtında PRF'nin kriyoablasyona göre daha etkin olduğu gösterilmiş; 1, 7, 21 ve 28. günlerde bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Elektronik algometre ile mekanik uyarıya tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, 1. günden itibaren PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin etkin olduğu istatistiksel olarak gösterilmiş ancak bu iki grupta günler arasında analjezik etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı gündemde olan PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin analjezik etkinliklerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, her iki yöntemin de nöropatik ağrı tedavisinde etkin olduğu ve etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: nöropatik ağrı, pulse radyofrekans termokoagulasyon, kriyoablasyon, hot plate testi, elektronik algometre.

**A COMPARISON OF THE ANALGESIC EFFECTS BETWEEN PULSED
RADIOFREQUENCY THERMOCOAGULATION AND CRYOABLATION
METHODS APPLIED ON SCIATIC NERVES OF RABBITS WITH
NEUROPATHIC PAIN**

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to compare the analgesic effects of the Pulsed Radiofrequency Thermocoagulation (PRF) with cryoablation methods on rabbits with experimentally developed sciatic neuropathic pain.

Materials and Methods: This study is performed with 21 male New Zealand rabbits. Before developing a neuropathic pain model, responses of rabbits to thermal and mechanical impulses were evaluated with a hot plate test and an electronic algometer and recorded as basal values. Anaesthesia is maintained with intravenous administration of ketamine and xylazine. Neuropathic pain in animals is developed according to the partial sciatic nerve ligation method recorded by Seltzer et al. The animals were divided into 3 experimental groups and each group contained 7 animals. Control values are evaluated 10 days after the surgery and sciatic neuropathic pain is determined. Anaesthesia is administered to the animals determined with sciatic neuropathic pain and the sciatic nerve was exposed by a minimal surgical incision. In Group I (Sham Group), PRF cannulas were inserted and taken out without any procedures after 6 minutes. In Group II (PRF Group), PRF cannulas were inserted into the rabbits and 42 °C PRF were applied 3 times to the sciatic nerve proximally within 6 minutes. In Group III (Cryoablation Group), cryoablation probes were applied on to the sciatic nerves and cooling procedures were accomplished 3 times at -50 °C within 6 minutes. At 1, 7, 14, 21 and 28. days, pedal withdrawal reflex cut-off values to thermal and mechanical impulses were evaluated using the same quantitative methods. The animals were sacrificed with high-dose Thiopental injection at the end of this time.

Findings: The assessment of thermal hyperalgesia with the hot plate test showed that PRF and cryoablation methods were statistically effective beginning from the first day of treatment. However, on day 14, treatment responses the thermal impulses

were more effective in PRF according to cryoablation. There were no statistical difference between both these methods in days 1, 7, 21, 28. According to the assessment of the treatment responses to mechanical impulses with the electronic algometer, PRF and cryoablation methods were both statistically effective from the beginning of the first day. However the two treatment methods were not statistically different from each other.

Results: As a result of the comparison of analgesic effects of the two methods presently used in neuropathic pain treatment, it is found that both methods are effective in neuropathic pain treatment and there are no significant difference among each other.

Keywords: Neuropathic pain, pulsed radiofrequency thermocoagulation, cryoablation, hot plate test, electronic algometer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı, 'sinir sisteminin primer lezyonundan veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı' olarak tanımlanır. Genellikle allodini (normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarının ağrıya neden olması) veya hiperaljezi (ağrıya sürekli ve abartılı yanıt) gibi anormal duyuşal işaretlerle kendisini gösterir. Travma, kompresyon, iskemik hasar, infeksiyon, tümör invazyonu ve ilaçlar nöropatik ağrı sendromuna neden olabilirler (1).

Nöropatik ağrı tedavisinde, dünya genelinde herhangi bir görüş birliğine varılamamıştır. Bu amaçla invaziv olmayan ilaç tedavileri (antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, membran satabilize edici ilaçlar), invaziv terapiler (sinir blokları, ablasyon teknikleri) ve alternatif terapiler (akapunktur, vs.) kullanılabilir. Tedavide daha efektif yöntemlerin geliştirilebilmesi için; nöropatik ağrı etyoloji, mekanizma ve semptomlarının iyi anlaşılması gerekmektedir (2, 3).

Pulse radyofrekans termokoagulasyon (PRF) ve kriyonöroablasyon, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan invaziv yöntemlerdendir. PRF, termal ablasyona neden olmaksızın ağrı tedavisi sağlayan ve uzun yıllardır bu amaçla kullanılan bir yöntemdir. PRF ile kısa süreli, yüksek voltajlı akım sağlanabildiğinden nöral hasarlanma riski oldukça düşüktür (4).

Kriyoanaljezi veya kriyonörolizis olarak da adlandırılan kriyonöroablasyon, geleneksel ağrı tedavisinde yerini almış ve uzun süreli ağrı tedavisi sağlayan önemli bir tedavi yoludur (5).

Nöropatik ağrı tedavisi, klasik analjeziklerin ve tedavi yöntemlerinin sıklıkla yetersiz kaldığı, interdisipliner yaklaşım gerektiren, zor bir klinik durumdur. Bu nedenle, bu çalışmada; tavşanlarda siyatik sinir ligasyonu ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde, PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı; 1979 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından, vücudun herhangi bir bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle ağrı (pain), Latince poena (ceza, intikam, işkence) kelimesinden köken alır (6).

Zararlı uyarının varlığında organizmayı hasardan haberdar eden ağrı, olduğu ilk anda fizyolojiktir ve alarm görevi vardır. Yaşam için gerekli olan bu his, uyarın yoğunlaştığında veya uzun sürdüğünde patolojik karakter kazanmakta, öyle ki uyarın sonlandığında bile ağrı devam edebilmektedir. Bu tür ağrılar 'kronik ağrı' olarak adlandırılabilirler ve hiçbir görevleri yoktur. (7).

Ağrı her zaman subjektiftir. Ağrının negatif afektif boyutu, bu hissin çok boyutlu olduğunu göstermektedir. Bu sözcükte eksik olan 'acı, keder, umutsuzluk ve aciliyet' tir, ki birçok ağrı hastalığında bulunur. Ağrı, nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (8).

Nörofizyolojideki son 20-30 yıl içindeki büyük gelişmelere rağmen, ağrı oluşumu halen gizemini kısmen korumaktadır. Olmayan organın ağrması, var olan vücut bölgesinin hiç hissedilmemesi, tamamen ağrsız olan çocuklar veya herhangi bir hasar olmaksızın ağrı oluşması (idiyopatik ağrı), halen tam anlamıyla cevaplanmamış sorulardır (7).

Tablo 1: Ağrı sınıflaması (8)

1. Nörofizyolojik mekanizma	3. Etiyolojik
a. Nosiseptif	a. Kanser ağrısı
b. Somatik	b. Postherpetik nevralji
c. Visseral	c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı
d. Nöropatik (nonnosiseptif)	d. Artrit ağrısı
i. Nöropatik	4. Bölgesel ağrı
ii. Merkezi	a. Baş ağrısı
iii. Periferik	b. Yüz ağrısı
2. Süreye bağlı	c. Bel ağrısı
a. Akut	d. Pelvik ağrı
b. Kronik	

2.2. AĞRI SINIFLAMASI

2.2.1. Ağrının süresine göre sınıflama

2.2.1.1. Akut ağrı

Akut ağrı, travma gibi tanımlanabilen nedenlerle ortaya çıkan ağrıdır. Ağrı genellikle doku hasarı veya inflamasyonun şiddeti ile uyumludur; hasarın iyileşmesi ile hafifler ve basit analjeziklere yanıt oldukça iyidir (9, 10).

2.2.1.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı; sinir hasarlanmaları, malignensiler veya artrit, fibromyalji ve nöropati gibi hayatı tehdit etmeyen nedenlerden dolayı ortaya çıkabilen, nosiseptif veya nöropatik karakterde ağrıdır. Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşmesinden 3 veya daha fazla ay süren ağrılı durumlarda kronik ağrıdan bahsedilir (9).

2.2.2. Oluşum mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

2.2.2.1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyaranlar, nosiseptörler tarafından algılanır.

Nosiseptif sınıflama, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık, somatik ağrının duyuşal lifler ile visseral ağrının ise sempatik lifler ile taşınmasıdır (8).

2.2.2.1.1. Somatik ağrı

Somatik ağrı daha yoğun ve acı vericidir. Ani başlar, keskindir ve iyi lokalize edilebilir. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde batma, sızlama ve zonklama tarzındadır. Somatik ağrı tanısı kolaylıkla konulur (8, 11).

2.2.2.1.2. Visseral ağrı

Visseral ağrı, en sık hastalıklar ile ilgili olarak ortaya çıkan ağrı olup, hastaların tıbbi yardım isteme nedenlerinin başında gelir. Toraks, abdomen veya pelviste yer alan organlardan kaynaklanır. Genellikle derin, zor lokalize edilebilen ve etkilenen organdan uzak bölgelerde yansıyan ağrı saptanabilen bir ağrıdır. Bu özelliği ile somatik ağrıdan ayrılmaktadır (12).

2.2.2.2. Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı; birçok hastalık sırasında görülebilen, periferik veya santral sinir sisteminin hasarlanmasıyla ortaya çıkan ağrıdır. Batıcı, yanıcı, sıkıcı, keskin veya elektrik çarpar şekilde ortaya çıkabilir. Hayat kalitesini ve hastanın ruh halini etkileyen bir ağrıdır. Nöropatik ağrı sıklıkla altta yatan nedene göre sınıflandırılır. Diyabetik nöropati, post-herpetik nevralji, fantom ağrısı, HIV nöropatisi, santral post-stroke ağrısı ve spinal kord hasarı nöropatik ağrı nedenleridir. Ayrıca kanser hastalarında da nöropatik ağrı yaygındır. Sinirin direkt infiltrasyonu, periferik veya santral sinirler üzerindeki basınç, kemoterapi sonrası ağrılı polinöropati ve operasyon sonrası sinir hasarlanması kansere bağlı nöropatinin en önemli nedenleridir (13).

2.2.3. Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı, akut nosiseptif ağrının farklı bir çeşididir. Doku hasarı, cerrahiye bağlı olarak meydana gelir ve yara iyileşmesi olana kadar devam eder (10).

2.2.4. Terminal ağrı

Malignensiler veya başka diğer hastalıkların (periferik veya santral vasküler hastalıklar, skleroderma veya diğer bağ doku hastalıkları, kazanılmış immun yetmezlik sendromları ve nöropatiler) terminal safhasında ortaya çıkan ağrıdır (10).

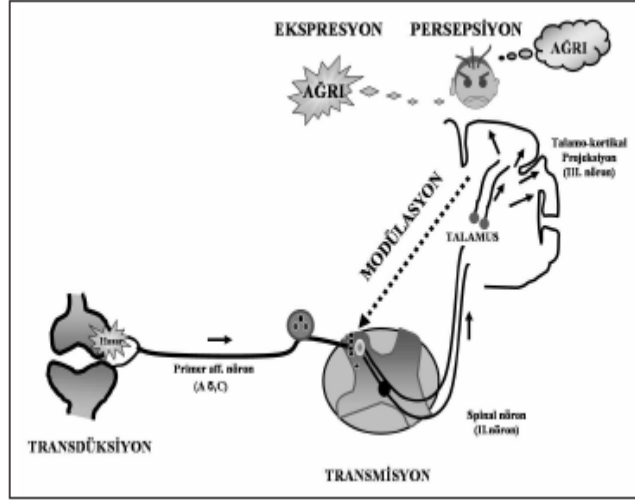
2.3. AĞRI NÖROANATOMOFİZYOLOJİSİ

Kronik ağrı patolojisinin aydınlatılması ve tedavide yeni uygulamaların geliştirilebilmesi için ağrı nöroanatomofizyolojisinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Bu nedenle ağrı nöroanatomofizyolojisini anlamak, belki de kronik ağrı çözümlenmesinde en önemli yoldur.

Ağrı hissinin oluşumu için, zararlı uyarının varlığında periferik ve santral sinir sisteminde bir seri elektriksel ve kimyasal süreçler yaşanmaktadır. Bu süreçlerin oluşturduğu sonuç bilgi, ağrı olarak idrak edilmektedir. Hasarlanmış bölgenin sensoryal nöronları hasarla aktive olmakta (transdüksiyon), hasar bilgisi sensoryal sistemde (nosiseptif sistem) kortekse doğru duyusal olarak taşınırken (transmisyon-ağrı bilgisinin iletimi) aynı zamanda inhibe edilmekte (modülasyon), bu bilgilerin sentezi ile oluşan sonuç bilgi kortekste değerlendirilip hoş olmayan bir duygu (ağrı) olarak idrak edilmekte (persepsiyon) ve hasar bölgesine projekte edilerek, kişi tarafından dile getirilmekte (ekspresyon) ve bir ağrı davranışı sergilenmektedir. Uyarının alınması ile başlayan aktivasyon ilk andan itibaren tüm süreçlerde moleküler, hücresel, genetik ve nörobiyolojik olarak değişimlere neden olmaktadır. Bu değişimler özellikle kronik ağrının oluşumunda önem kazanmaktadır (7).

2.3.1. Nosiseptif sistem

Nosiseptif sistem, ağrı bilgisini (zararlı uyarın) alan ve kortekse taşıyan sensoryal nöronlardan oluşur. Bu sistem periferden kortekse kadar uzanan, esas olarak birbirlerine zarar bilgisini sinaplarla ileten 3 ana sensoryal nöron grubunu kapsamaktadır (şekil 1): Primer afferent sensoryal nöron (I. nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talamokortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu).



Şekil 1. Ağrı oluşum süreçleri (7).

Bir duyu sistemi olarak nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nosiseptif sistemin nöronlarının uyarılma eşiği diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eşiği dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eşiğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosiseptif nöronların hassasiyetini artırır (7).

2.3.1.1. Primer nosiseptif afferent lifler

Primer sensoryal nöronlar, nosiseptif ve nosiseptif olmayan bilgiyi periferden spinal korda taşırlar. Primer nosiseptif afferent liflerin periferik uçları (nosiseptör) deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas (çizgili ve düz), adventisya, plevra ve peritonda lokalizedir. Morfolojik olarak sensoryal nöronun periferik uçları, miyelinsiz serbest uçlardır. Santral uçları spinal kord arka boynuzunda spinal nöronlar ile sinaps yapar. Sensoryal nöronların hücre gövdeleri spinal sinirin arka kök ganglionundadır (DRG). Sensoryal nöronlar, klasik olarak zararlı ve zararlı olmayan uyarana hassas olmalarına, ileti hızlarına, kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflanabilirler (7). A β lifleri; miyelinli, kalın, hızlı iletimli liflerdir. Normal olarak zararlı olmayan uyarıyı iletirler ve düşük eşikli mekanik uyarılara hassastırlar. A δ lifleri; ince miyelinli, orta kalınlıkta ve orta ileti hızındadırlar, hem zararlı hem de

zararlı olmayan uyarıyı iletirler. Mekanik-termik uyarılara hassas olan bu lifler, ani ve keskin ağrıdan sorumludurlar. C lifleri; miyelinsiz, ince, yavaş iletimli liflerdir. Zararlı uyarıları iletirler, hem mekanik-termik hem de kimyasal uyarıya hassastırlar (polimodal nosiseptörler) ve yanıcı ağrıdan sorumludurlar. Sessiz nosiseptörler; normalde aktif değildirler, uyarılmaları ancak belirgin doku hasarı yapacak güçte uyarı ile mümkündür ve sadece kimyasal uyarılara hassastırlar. Aδ ve C lifleri nosiseptif nöronlardır (14).

Son yıllarda primer nosiseptif C-afferent nöronlar (Dorsal kök ganglion hücreleri) hasar veya inflamasyondan sonra değişen nörokimyasal özelliklerine göre histokimyasal olarak sınıflanmaktadır (15). Bu yeni sınıflama; peptid içeriklerine, oluşturdukları reseptörlere ve spinal kordda sonlanmalarına göre yapılmıştır. Bir kısım dorsal kök ganglion (DRG) nöronu (% 45 oranında) tirozinkinaz A reseptörü (sinir büyüme faktörü reseptörü -NGF-) oluşturmakta; P maddesi, kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), beyin kökenli sinir faktörü (BDNF) gibi nöropeptidleri içermekte ve arka boynuzda nörokinin-1 (NK1) reseptörün (P maddesi agonisti) bulunduğu bölge olan lamina I ve II'de sonlanmaktadır. Bir grup (% 30 oranında) ise, IB4 bağlanma yeri, P2X3 purin reseptör, florür dirençli asit fosfataz (FRAP) enzimi ve gıllal kökenli sinir faktörü (GDNF) için Ret-reseptörü oluşturmaktadır ve GDNF'ye hassastır. Bu grubun bazıları somatostatin içermektedir. Spinal kordda sonlanmaları fosfokinaz γ (PKC- γ)'nın olduğu lamina II' dedir. Her iki grup nöron da kapsaisine hassas vaniloid (VR1) reseptörü oluşturur. Bu histokimyasal ayrımın, patolojik ağrı oluşumundaki rolü henüz tam olarak bilinmemekle beraber, yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Özellikle GDNF/IB4 nöronlarının kronik ağrıda önemli olduğu tahmin edilmektedir (7, 15).

2.3.1.2. Spinal kord

Medulla spinalisin (MS) dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Sensoryal bilginin santral sinir sistemine (SSS) girdiği yer olması nedeni ile nosisepsiyonda ayrı bir öneme sahiptir. Primer afferent nöronların santral uçları, ipsilateral olarak spinal korda arka kök yolu ile girer. Spinal korda girişte primer afferent nöronlar

büyükliklerine ve fonksiyonlarına bağlı olarak farklı yol izlereler. Bir çoğu aynı segmentte hemen dorsal boynuza girer. Bir kısmı ise Y-şeklinde kaudal (kısa) ve kranial (uzun) olarak iki dala ayrılarak, birkaç segment boyunca Lissauer's trakt'ta yol aldıktan sonra dorsal boynuza girerler. A-delta lifleri 3-6 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuza girerken, C-lifleri sadece 2-3 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuza girerler. Primer nosiseptif nöronlar, Rexed tarafından spinal kordda tanımlanmış olan laminalarda sonlanırlar ve hücre gövdeleri bu laminalarda bulunan spinal nöronlar (projeksiyon nöronları) ile sinaps yaparlar. A δ afferent nöronlar lamina I-II-V'de ve non-nosiseptif A β nöronlar lamina III-IV'de, C afferent nöronlar I-II'de sonlanırlar. Lamina I'de A δ ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları (NS), lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı 'wide dynamic range' projeksiyon nöronları (WDR) bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif aktivitede depolarize olarak impulsu, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar. Nosiseptif impuls aynı zamanda spinal kord eksituar internöronlar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyarak spinal refleks cevaba (sempatik refleks cevap-motor refleks cevap) yol açar (7, 8).

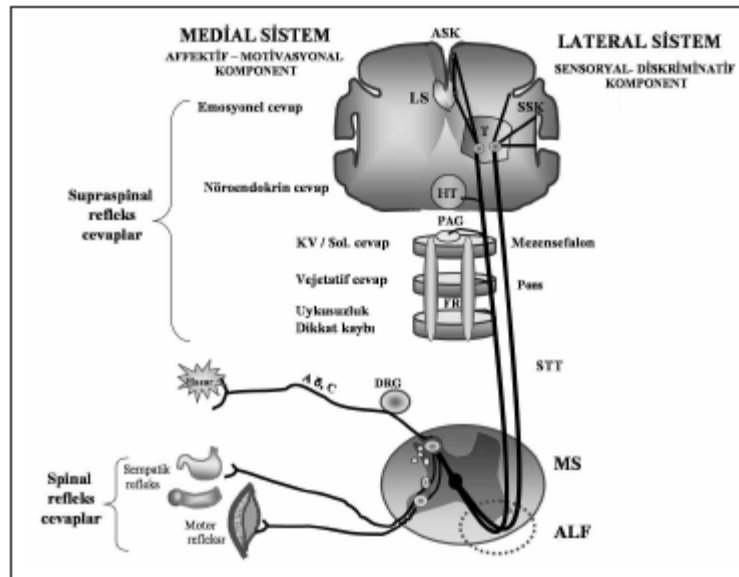
2.3.1.2.1. Spinal korddan beyne iletim

Hücre gövdeleri dorsal boynuz laminalarında olan projeksiyon nöronları nosiseptif impulsu beyine çıkan sistem ile ulaştırırlar. Çıkan sistem çoğunlukla WDR nöronlarından oluşur. Kapsadığı yol başta spinotalamik yol (STT) olmak üzere spinoretiküler yol (SRT), spinomezenterik yol (SMT), postspinal dorsal kolumn yol (PSDCT) ve propriospinal multisinaptik assendan sistemdir (PMAS) (7).

Projeksiyon nöronlarının çoğu STT içinde seyredir. STT nöronların aksonları spinal kordu çaprazlayarak karşı tarafa geçerler ve anterolateral fasikül (ALF) içinde talamusa kadar uzanırlar. STT'de nöronlar iki ana demet oluşturular (Şekil 2): Lateral seyreden neospinotalamik yol (NST-lateral sistem) ve medial seyreden paleospinotalamik yol (PST-medial sistem). STT'nin neospinotalamik kısmını oluşturan aksonların hücre gövdeleri yüzeyel dorsal boynuzda lokalizedir. Kalın

liflerden oluşurlar ve hiç kesintisiz olarak lateral talamusa gelirler ve buradaki nukleuslarda sonlanırlar [ventral posterior lateral nukleus (VPL), ventral posterior inferior nukleus (VPI) ve ventromedial nukleusun posterior bölümünde (VMpo)]. Paleospinotalamik aksonların hücre gövdeleri ise derin laminalardadır. İnce olan bu lifler başta formasyo retikularis (FR) olmak üzere periaquaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamusa projekte olarak talamusa ilerler ve medial talamustaki nukleuslarda sonlanırlar [medial dorsal nukleusun ventrokaudal bölümünde (MDvc), VMpo ve sentrolateral nukleus (CL)]. STT'nin medial nöronları, projekte oldukları bölgeler nedeni ile nosiseptif supraspinal refleks cevaplardan (kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal sistem cevapları, metabolik cevap, dikkat kaybı ve uykusuzluk, midriazis) sorumludur. Lateral ve medial talamusta sonlanan STT nöronları, talamusta ağrı bilgisini somatosensoryal kortekse taşıyan III. grup nöronlar ile sinaps yaparlar. Talamusta da asendan impuls ile hipereksitasyon olup olmadığı bilinmemektedir (16).

SRT ve SMT'lerin inen inibe edici sistemin aktivasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir. DCPS ve PMAS visseral ağrıda önemlidir. Çıkan sistemin bu son iki yolu, diğerleri gibi anterior funikulus içinde yukarı çıkmazlar. Bu nedenle kordotomi sonrası kalan ağrının nedeni olarak gösterilirler (7).



Şekil 2: Ağrı iletimi (7).

2.3.1.3. Talamokortikal projeksiyon ve korteks

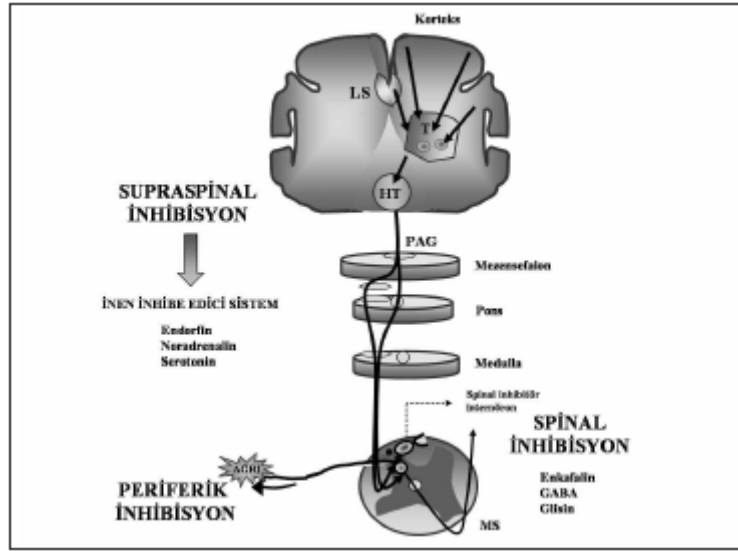
Nosiseptif uyarının aktive ettiği bölgeler primer-sekonder korteks (S1,S2), anterior singulat korteks ve prefrontal kortekstir (16, 17).

Lateral talamustan projekte olan nöronlar, primer ve sekonder kortekste (S1 ve S2) (somatosensoryal korteks) sonlanırlar. NST nöronları ve sinaps yaptıkları S1 ve S2’de sonlanan III. nöron grubu beraberce lateral sistem olarak isimlendirilir. Bu sistem ağrının sensoryal-diskriminatif komponentinin (ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) oluşumunda pay sahibidir. Medial talamustan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme (LS) uğrayarak (emosyonel cevap) anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste sonlanırlar. PST nöronları ve sinaps yaptıkları anterior singulat kortekste ve prefrontal kortekste sonlanan III. grup nöronlar beraber medial sistem olarak isimlendirilir ve ağrının affektif-motivasyonel komponentinden sorumludur (7).

2.3.2. İnhibisyon sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Nosiseptif olamayan liflerin (A β lifleri) aktivasyonunun, arka boynuz nöronlarını inhibe etmesine dayanan ‘kapı kontrol teorisi’nin günümüzde artık sadece tarihi değeri vardır. Ancak ağrı oluşumunda inhibisyon kavramını geliştirdiği için kıymetini korumaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre, inhibisyonu sağlayan özel bir sistem vardır (endojen analjezi sistemi) ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki ekileşim belirler (7). Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır. Kısaca nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal), hem de periferde inhibe edilmektedir (Şekil 3). Endojen analjezi sisteminin bilinmesi, özellikle ağrı tedavisinde farmakolojik yeni seçenekleri gündeme getirmiştir (18).

İnhibisyonda başta opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin FQ), inhibitör aminoasitler (gamaaminobutirik asit-GABA, glisin) ve monoaminler (noradrenalin, serotonin) olmak üzere purinler (adenozin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynarlar (7).



Şekil 3: Endojen analjezi sistemi (inhibisyon) (7).

2.3.2.1. Spinal (segmental) inhibisyon

Spinal kord dorsal boynuzunda presinaptik yerleşim gösteren inhibitör internöronlar ile gerçekleştirilir. Segmental inhibitör internöronların aktivasyonu, primer afferent nöronun aktivasyonu ile başlar. Spinal inhibisyonda rol oynayan nörotransmitterler GABA, opioid peptidler ve glisindir. Spinal inhibitör internöronlar, presinaptik olarak spinal kord dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksituar nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınmalarını sınırlarlar (7, 8).

2.3.2.2. Supraspinal inhibisyon

Bu sistemin orta beyinde iki ana kaynak bölgesi PAG ve lokus seruleus (LC), nörotransmitterleri ise noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) ve opioid peptidlerdir (7).

2.3.2.3. Periferik inhibisyon

İmmun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşmektedir (19, 20). İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri (PIC) açığa çıkaran immün hücreler geç dönemde analjezik mediatörler üreterek analjeziye katkıda

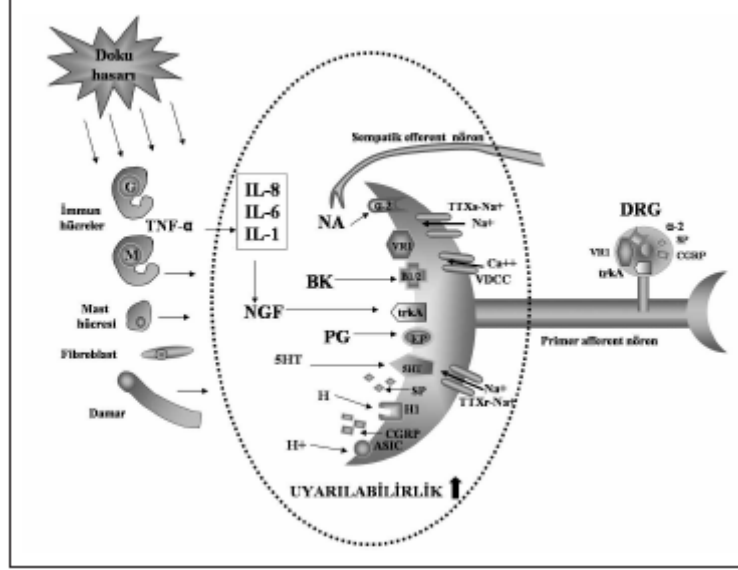
bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, anti-inflamatuar sitokinler (AIC) ve somatostatindir. Somatostatin hakkında bilgiler henüz yeterli değildir (21, 22).

2.3.3. Nosisseptif sistemin hassaslaşması

2.3.3.1. Periferik hasaslaşma

Doku hasarı ile beraber hem dokuda inflamatuvar mediatörler açığa çıkmakta, hem de hasarlı dokuyu innerve eden sensoryal DRG nöronlarında kimyasal değişimler olmaktadır. Bu iki yönlü değişim birbirleri ile örtüşerek ve hatta birbirlerini tetikleyerek nosisseptörün depolarizasyonuna ve hassaslaşmasına neden olur (transdüksiyon). Doku hasarını takiben plazmadan koagülasyon zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan bradikinin (BK), ATP, adenozin, H⁺, K⁺, Nitrik oksit (NO), trombositlerden açığa çıkan 5-HT, mast hücrelerinden açığa çıkan histamin, arakidonik asit zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan prostaglandin (PG) ve lökotrienler, immun hücrelerden açığa çıkan PIC'ler (TNF α , IL 6, IL 8), fibroblast ve Schwann hücrelerinden açığa çıkan NGF, dokunun inflamatuvar mediatörleridir (20).

İnflamatuvar mediatörler, nosisseptörü özel membran reseptörlerine bağlanarak direkt olarak veya yol açtıkları değişimler ile indirekt olarak uyarırlar. Diğer taraftan afferent lif, DRG'de sentez ettiği P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi nörojenik ödeme neden olan vazoaktif nöropeptidleri açığa çıkarır. DRG'de ayrıca dokudan açığa çıkan mediatörleri karşılamak üzere reseptörler ve iyon kanalları oluşturulur. Bunlar NGF'ye affinitesi olan tirozinkinaz A reseptörü, ligand geçişli iyon kanalları [VR1, PX2 (ATP reseptörü), asite duyarlı iyon kanalı (ASIC)] ve voltaja bağlı iyon kanallarıdır [tetradoksine (TTX) dirençli Na⁺ kanalları, voltaja bağlı Ca⁺² kanalları (VDCCs)] (Şekil 4). Dokunun inflamatuvar mediatörleri, nosisseptörden açığa çıkan peptidler ile nosisseptör membranında açılan iyon kanalları ve oluşan reseptörlerin birbirleri ile etkileşimleri nosisseptörün uyarılabilirliğinin artmasına ve nosisseptör membranında depolarizasyonun patolojik ölçüde olmasına neden olur (7, 8).

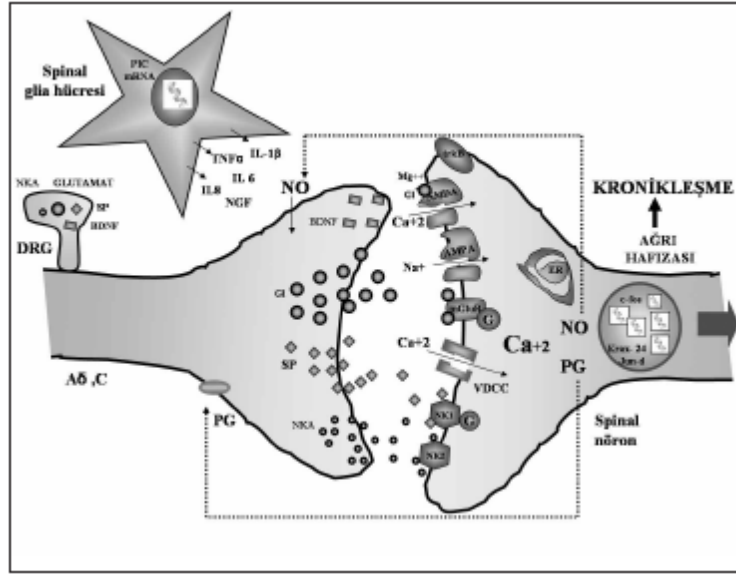


Şekil 4: Periferik hassaslaşma (7)

2.3.3.2. Santral hassaslaşma

Sinapsta iletiyi sağlayan nörotransmitterler, eksitatuar aminoasitler (EAA) olarak glutamat ve aspartat, nöropeptid olarak P maddesi, nörokinin A ve CGRP'dir (Şekil 5). Bu nörotransmitterler DRG'de sentez edilir ve primer afferent nosiseptörlerin santral uçlarının, presinaptik veziküllerinde depolanır. Nosiseptif aktivasyonda sinapsa salınırlar. Hızlı ve kısa eksitasyona yol açan glutamat, postsinaptik olarak iki tip reseptör üzerinden etki gösterir: Membran iyon kanalları ile ilişkide olan iyonotropik reseptörler ve G protein üzerinden ikincil habercilerle bağlantılı olan metabotropik reseptörler. İyonotropik reseptörler 3 tiptir: N-metil-D-aspartat (NMDA), AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-methyl-4-izoxazolepropionik asit) ve kainat. P maddesi ve nörokinin A yavaş ve uzun eksitasyona neden olurlar. P maddesi NK1 reseptörü, nörokinin A ise NK2 reseptörü üzerinden etki gösterirler. Fizyolojik koşullarda (kısa süreli akut uyarıda) AMPA reseptörleri aktive olur ve postsinaptik membranda depolarizasyon başlar (Na^+ spinal nörona girer). Normal şartlarda NMDA reseptörleri Mg^{+2} ile kapalıdır. Uyarı devam ettiğinde P maddesi de salınır, NK1'e bağlanır ve Na^+ içeri girer. P maddesinin katılımı ile membran potansiyeli belli bir düzeye ulaşır. Ancak belli bir düzeye erişmiş membran

potansiyeli, NMDA reseptörünün Mg^{+2} bloğunu kaldırabilir. Bu düzeye erişmemiş depolarizasyonda, glutamat NMDA'ya bağlansa bile kanal açılmaz. Uzayan periferik impuls, NMDA reseptörünün açılma koşullarını sağlar (nöroplastisite). Ca^{+2} hücre içine girer. İntrasellüler Ca^{+2} , hem endoplasmik retikulumdan Ca^{+2} 'nin salınımına hem de membranda VDCC'lerin açılmasına neden olur. Sonuç intrasellüler Ca^{+2} 'nin daha da artışı ve depolarizasyonun çok güçlü olmasıdır (Wind-up fenomeni) (hipereksitasyon). İntrasellüler Ca^{+2} 'nin artışı, PG ve NO gibi ikincil habercileri aktive eder. Tüm bu reaksiyonlar, spinal nöron nükleusunda gen translokasyonuna ve ekspresyonuna yol açar. Ağrı genleri (c-jun, c-fos, krox 24) ve dolayısı ile 'ağrı hafızası' oluşur (kalıcı nöroplastisite=kronik ağrı) (7, 8) (Şekil 5).



Şekil 5: Spinal nöronda hipereksitasyon (7).

2.4. NÖROPATİK AĞRI

2.4.1. Tanı

Nöropatik ağrı, sinir hasarına sekonder olarak gelişen; nöron fonksiyonunda, kimyasında ve yapısında değişikliklerle karakterize bir durumdur. Periferik sinirler, spinal kord veya beyinde hasarlanma nöropatik ağrıya neden olabilir (23). Bu nedenle fizyolojik olarak nöropatik ağrı, periferik veya santral kaynaklı nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılabilir. Nöropatik ağrıya yol açan sinir sistemi lezyonu veya

disfonksiyonu mekanik travmaya, iskemiye, sinir dejenerasyonuna ya da inflamasyonuna bağlı olabilir. Nöropatik ağrı nedenleri Tablo 2’de özetlenmiştir (24).

Tablo 2: Nöropatik ağrı nedenleri (25).

<u>Periferik nöropatik ağrı</u>	<u>Santral nöropatik ağrı</u>
Akut/kronik inflamatuvar demiyelinize poliradikulonöropati	Spinal stenoza bağlı miyelopati
Alkolik polinöropati	HIV miyelopatisi
Kemoterapiye bağlı polinöropati	Multiple skleroza bağlı ağrı
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	Parkinsona bağlı ağrı
Tuzak nöropatileri	İskemi sonrası miyelopati
HIV duyusal nöropatisi	Radyasyon sonrası miyelopati
İyatrojenik nevraljiler (postmastektomi/posttorakotomi ağrısı)	Poststroke ağrısı
İdiyopatik duyusal nöropati	Posttravmatik spinal kord hasarı
Sinirin tümörle infiltrasyonu/kompresyonu	Siringomiyeli
Besin eksikliğine bağlı nöropatiler	
Diyabetik nöropati	
Fantom ağrısı	
Radikulopatiler (servikal, torakal, lumbosakral)	
Toksik nedenlere bağlı nöropatiler	
Trigeminal nevralji	
Posttravmatik nevraljiler	

Ağrı değerlendirme ve semptomlar, tanı ve tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. Nöropatik ağrı diyebilmek için patognomonik olan ne bir semptom, ne de bir işaret vardır ancak tanıyı nöropatik ağrıya yönlendirebilecek pozitif (parestezi, hiperaljezi, vs) ve negatif (duyu kaybı) duyu klinik belirtiler bulunabilir. Bunlara ek olarak nöropatik ağrı 2 majör tipe ayrılabilir; stimulusun neden olduğu ağrı ve stimulustan bağımsız gelişen ağrı (spontan ağrı). Stimulus bağımlı ağrı hiperaljezi ve allodini gibi işaretlerle karakterizedir. Mekanik, termal ve kimyasal uyarı sonucunda oluşur. Stimulustan bağımsız ağrı ise kalıcı veya paroksizmal nitelikte olabilir; batıcı, yanıcı veya zonklayıcı olarak tarif edilir (24, 25).

Tablo 3: IASP listesinde yayınlanan ağrı terimleri ve tanımları (3).

Ağrı terimi	Tanımı
Allodini	Normalde ağrı oluşturmayacak bir stimulusun ağrıya neden olması.
Kozalji	Travmatik bir sinir lezyonu sonucu sürekli yanıcı ağrı, allodini ve hiperpati ile karakterize bir sendromdur. Sıklıkla sudomotor ve vazomotor disfonksiyonla birlikte dir.
Dizestezi	Spontan veya uyarılmış olarak ortaya çıkan anormal ve hoş gitmeyen bir duygudur.
Hiperalezi	Ağrılı bir uyarana normalden daha fazla verilen ağrı cevabıdır.
Hiperpati	Sıklıkla tekrarlayan stimulusa karşı ortaya çıkan, anormal ağrı reaksiyonuyla karakterize, ağrılı bir sendromdur.
Nevralji	Sinir dağılımı boyunca ağrı duyumdur.
Parestezi	Spontan veya uyarılmış şekilde ortaya çıkan anormal duygudur.

Nöropatik ağrıdan şüphelenilen hastalarda ayrıntılı medikal hikaye alınmalı, sistemler yeniden gözden geçirilmeli, fiziksel ve nörolojik değerlendirme kapsamlı şekilde yapılmalıdır (3). Doğru bir nörolojik ve fizyolojik muayene, sinir lezyonunun nerede olduğu hakkında bize yardımcı olur ayrıca nöropatik olmayan semptomları da değerlendirebilmeyi sağlar (muskuloskeletal, inflamatuvar, miyofasial ve psikolojik nedenler). Medikal hikaye laboratuvar testleriyle birleştirildiğinde ve bunlara ek olarak hastada bulunan pozitif/negatif semptomlar bizi doğrudan gerçek tanıya götürebilir. Periferik sinir fonksiyonu değerlendirilirken, sinir iletim hızı ve elektromiyografi geniş miyelinli periferik sinir fonksiyonu hakkında önemli bilgiler verebilir ama ağrı ve ısı bilgilerini taşıyan ince miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini test edemezler. Kantitatif termal duyuşal testler, hastanın psikofiziksel yeteneği ile termal stimülustaki değişiklikleri değerlendirmesi esasına dayanır, ancak özel ekipman gerektirdiği için yaygın olarak kullanılamaz. Manyetik rezonans görüntüleme termonosiseptif duyuşal bölgelerin anatomik olarak görüntülenmesini sağlar (beyin, talamus, duyuşal korteks, anterior cingulat ve insular korteks). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı sınırlıdır ama ilerde ağrı ile ilişkili yapıların görüntülenmesinde yerini alacaktır (25).

Nöropatik ağrının genel nitelikleri göz önünde bulundurularak geliştirilen nöropatik ağrı skalası (NPS) kolaylıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu aletle hastaların zaten sahip oldukları semptomlara benzer semptomlar oluşturularak nöropatik ağrı tanısı konur ve uygun tedavi yolu sağlanabilir (3).

2.4.2. Nöropatik ağrı patofizyolojisi

Ağrı mekanizmaları hakkındaki klinik çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Ancak bu çalışmalar özel ekipmanlar gerektiren çalışmalardır. Spesifik ağrı araştırma merkezlerinde bile nöropatik ağrı mekanizmalarını açıklamak oldukça güçtür. Basit bir fokal periferik sinir hasarı, periferik ve santral sinir sisteminde bir takım mekanizmaları harekete geçirerek kalıcı ağrıya ve anormal duygulara neden olabilir. İnflamasyon, hasara karşı nöral doku cevabı ve komşu dokuların hasara karşı reaksiyonu primer afferent nosiseptörlerde hipereksitabilite oluşturur. Bu durum periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Ayrıca bu gibi nosiseptörlerle innerve

edilen santral nöronlarda da fonksiyonel değişiklikler meydana gelebilir; bu hipereksitabilite durumu da santral sensitizasyondur. Sensitizasyon fenomeni, iyileşme başladığında ve inflamasyon azaldığında ortadan kalkar. Ancak primer afferent fonksiyon değişip, bozulduğunda bu durum kalıcı olabilir ve tedaviye dirençli hale gelebilir (25, 26).

Primer afferent fibrillerin hasarı veya kalıcı kaybı (deafferentasyon), periferik nöropatik ağrıyı, ağrının diğer tiplerine dönüştürebilir. Pozitif duyuşal fenomen bir nöropatik ağrı karakteristiğidir ve bir çok nedeni olabilir. İmpulsların ektopik deşarjı, nörotransmitterlerin, nörotransmitter reseptörlerinin ve iyon kanallarının yeniden ekspresyonu bu nedenler arasındadır. Santral yapıların direkt hasarı, duyuşal yollarda kalıcı değişikliklere neden olabilir. Bu durum bazı hastalarda dizestezi ve santral nöropatik ağrıya yol açabilir. Ancak santral nöropatik ağrı mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (25).

Nöropatik ağrı patofizyolojik mekanizmasının basitçe anlatılması gerekirse:

- 1) Primer afferent nosiseptör ateşlemede artış (hasarlı periferik sinir liflerinde bulunan sodyum kanallarının anormal olarak toplanması sonucunda oluşur),
- 2) Santral yapılarda nöronal aktivite inhibisyonunda azalma (inhibitör nöron kaybına bağlı olarak gelişir),
- 3) Santral yollarda (santral sensitizasyon) değişiklikler ve sonucunda normal duyuşal iletilerin güçlenerek ve devamlı şekilde oluşmasıdır (25).

2.4.3. Tedavi

2.4.3.1. Trisiklik antidepressanlar (TCA) ve diğer antidepressanlar

Antidepressanlar ve antikonvülzanlar, nöropatik ağrıda 1. basamak tedavisinde yer alırlar. Amitriptilin tersiyer amin grubu bir TCA'dır ve nöropatik ağrı tedavisinde oldukça etkindir. Amitriptilinin yan etkileri; uyku hali, konstipasyon, ağız kuruluğu, kilo alma ve ortostatik hipotansiyondur. Desipramin ve nortriptilin ise sekonder amin grubu TCA'dır. Yan etkileri amitriptiline göre daha azdır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olan citalopram ve paroksetin de nöropatik ağrı tedavisinde iyileşme sağlayan ajanlardandır. Ancak TCA'lar kadar etkin değildirlir. Bupropion bir serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI). Bu ilaç aynı zamanda

dopamin geri alımını da zayıf olarak inhibe eder ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir. Venlafaxine, duloxetine ve milnacipram da SNRI grubu antidepresanlardır, özellikle diyabetik periferik nöropatide etkindirler (23, 27).

2.4.3.2. Antikonvülzanlar

2.4.3.2.1. Birinci kuşak antikonvülzanlar

Fenitoin, karbamazepin ve valproik asit bu grupta yer alır, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antikonvülzanlardır. Karbamazepinin özellikle trigeminal nevralji tedavisinde kullanımı FDA (food drug administration) tarafından onaylanmıştır. Yan etkileri; sersemlik, uyku hali, denge problemleri, cilt lekeleri, trombositopeni, hepatik hasar ve nadiren de olsa lökopenidir (23, 28).

2.4.3.2.2. İkinci kuşak antikonvülzanlar

Gabapentin, nöropatik ağrı tedavisinde en sık reçete edilen antikonvülzan ilaçtır. Özellikle diyabetik periferik nöropati ve postherpetik nevralji (PHN) tedavisinde oldukça etkindir (29, 30).

Pregabalin, yeni bir kalsiyum kanal $\alpha_2\delta$ ligandı 2. kuşak antikonvülzandır. Özellikle PHN ve diyabetik periferik nöropati tedavisinde kullanılır (31, 32).

Lamotrigine; HIV nöropatisinde, diyabetik periferik nöropatide, santral poststroke ağrısında ve inkomplet spinal kord hasarında kullanılır. En önemli yan etkisi Stevens-Johnson sendromudur. Valproik asitle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (23, 33).

Topiramate, nöropatik ağrıda nöronal eksitabiliteyi azaltarak tedavi sağlar ve ağrıyı önemli ölçüde azaltabilir (23).

2.4.3.3. Antiaritmik ilaçlar

Tip 1 antiaritmik ajan olan mexiletin diyabetik periferik nöropatide kullanılan sodyum kanal blokörüdür (23).

2.4.3.4. Topikal ajanlar

Nöropatik ağrı tedavisinde topikal ajan kullanımının teorik olarak birçok avantajı vardır. Bu şekilde yan etkiler en aza indirilmiştir, ilaç etkileşimi yoktur ve ilacı uygularken titrasyona gerek duyulmaz. Şili biberinin özütü olan capsaicin en yaygın kullanılan topikal ajandır ve krem formu mevcuttur. Bu nörotoksin, başlangıçta

miyelinsiz C fibrillerinde substance P'yi aktive eder ancak daha sonra substance P'nin azalmasına neden olur. Özellikle diyabetik nöropatide etkinliği kanıtlanmıştır. (23, 34).

%5 lidokain yaması, PHN'de kullanılır. Özellikle allodini tedavisinde oldukça etkindir (27, 35).

2.4.3.5. Opioid ve opioid olmayan analjezikler

Tramadol atipik bir opioid analjeziktir, ağrılı diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisinde etkin olabilir. Yan etkileri; sersemlik, bulantı, konstipasyon ve uyku halidir (36).

Opioidler, fantom ağrısı, diyabetik periferik nöropati ve PHN tedavisinde oldukça iyidir. Ancak nöropatik ağrı tedavisinde uzun dönemde opioid kullanımı tartışmalıdır. Özellikle ilaç kötüye kullanımı olan hastalarda, tedbir alınarak kullanılmalı ve hastalar yakın olarak monitörize edilmelidir (23, 27).

2.4.3.6. NMDA reseptör antagonistleri

Nöropatik ağrıda, NMDA reseptörlerinin santral sensitizasyon oluşturmada görevleri vardır. Bu yüzden nöropatik ağrı tedavisinde NMDA reseptör antagonistleri kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar; memantine, amantadine, ketamin ve dextromethorphan'dır. (23).

2.4.3.7. İnvaziv terapiler

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ve cerrahi ablasyon sağlayan birçok teknik vardır. Bunlar; sinir avulsiyonu, dorsal rhizotomi, spinal dorsal root giriş bölgesi lezyonları, spinotalamik traktotomiler, cingulotomi, frontal lobotomi, talamotomi ve hatta primer sensoryal korteksin destrüksiyonudur. Ancak bu cerrahi tekniklerin başarılı olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Spinal kord dorsal kolon stimülasyonu, bazı klinik kanıtlarla desteklenen invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem ile geniş çaplı sinir fibrilleri stimüle edilerek, spinal kordda rostral nosiseptif iletim düzenlenir (3).

2.4.4. Hayvan araştırmalarında deneysel ağrı modelleri

Kronik ağrı, sadece başlangıcı ve süresi ile ilgili değil ayrıca altta yatan mekanizmaları ile de akut ağrıdan farklılık gösterir. Kronik ağrının en iyi tedavisi,

persistan ağrıya neden olan sebebin iyi anlaşılmasını ve değişik tedavi protokollerinin, değişik koşullarda test edilmesini gerektirir. Hayvan modelleri, kronik ağrı çalışmaları için uygun ve elverişli çalışma koşulları sağlayabilmektedir. İnsanlarda görülen ağrılı koşulları taklit eden ve hastalık oluşturarak veya travmatik hasar yaratılarak oluşturulmuş birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlileri; parsiyel siyatik sinir ligasyonu, kronik konstrüksiyon hasarı ve L5-L6 spinal sinir ligasyonu oluşturarak meydana getirilen periferik nöropatik ağrı modelleridir. Hayvanlarda spontan ağrıyı direkt olarak değerlendirebilmek mümkün değildir. Pençe sakınma, pençe kaldırma, yürürken aksama, aşırı saldırganlık, arayış davranışlarındaki değişiklikler ve ağırlık verme gibi davranışsal değişiklikler spontan ağrının belirtileri olarak değerlendirilir. Bunun yanısıra termal ve mekanik uyarı ile allodini ve hiperaljezi gözlemlenebilir (Tablo 4) (37).

Parsiyel siyatik sinir ligasyonu modelinde amaç, insanlarda periferik sinir hasarı sonucunda meydana gelen 'kozalji' nin taklit edilmesidir. Bu deneysel modelde siyatik sinir, kalınlığının 1/3-1/2'si sıkıştırılarak ve tek taraflı olacak şekilde bağlanır. Siyatik sinirleri bağlanan deney hayvanları, von Frey filamentleri ile stimülasyona allodini ile yanıt verirler. Ayrıca hayvanların termal ve mekanik stimulusa cevabı hiperaljezidir. Deney hayvanları, hasarlanan taraf pençelerini yalarlar ve daha çok korur, sakınırlar. Bu işaretler ise spontan ağrı göstergeleridir (37, 38).

Tablo 4: Kronik ağrı çalışmalarında kullanılan davranışsal testler

<u>Spontan ağrı</u>	<u>Uyarılmış ağrı</u>
Postür	Allodini
Ağırlık verme	Taktil allodini
Yürüyüş	Soğuk allodini
Etkilenmiş tarafta aksama	Hiperalezi
Nosiseptif işaretler	Termal hiperalezi
Pençe yalama	Radyant ısı testi
Aşırı arayış davranışları	Hot-plate testi
Aşırı saldırganlık	Mekanik hiperalezi
Etkilenen ekstremitayı sakınma	Randall-Selitto pençe basınç cihazı
	Von Frey filamentleri

2.5. RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON

Radyofrekans (RF); 25 yıldır kullanımı olan, hedefe yönelik ve minimal invaziv bir tedavi tekniğidir. Bir lezyon jeneratöründen çıkan, radyo ve televizyonlarda kullanılanlara benzeyen, yüksek frekanslı elektrik akımı ile oluşturulan ısı RF elektrotlarıyla hedeflenen dokuya ulaştırılabilir. Trigeminal nevralsi, kronik bel ağrısı, PHN ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi kronik refrakter ağrı hastalıklarının tedavisinde oldukça başarılıdır (39, 40).

Radyofrekans tekniğinde kullanılan elektrotlar bölgesel anestezide kullanılan iğnelere benzerdir. Elektrotların distal kısmına aktif uç adı verilir (2-15 mm uzunluğunda). Aktif uç dışında elektrot yalıtılmıştır. Radyofrekans 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 ısının 42-50 °C'nin üzerine çıkarılarak, doku hasarının elde

edilmesidir. ‘Ölümcül ısı alanı’ olarak da tanımlanan 42-50 °C üzerindeki ısılarla, 20 saniye üzerinde maruz kalan dokularda hücre yapısı bozularak kalıcı hasar meydana gelmektedir (41).

Radyofrekans, ısı ile kontrollü doku hasarı (termokoagulasyon) sağlanan nörolitik bir tekniktir. Sinir hasarının ortaya çıkardığı kinik belirtilere neden olmaksızın, ağrı iletimini azaltarak ağrı tedavisi sağlamaktadır. Özellikle medikal ve fiziksel tedaviye cevap vermeyen hastalarda uygun olabilecek bir tedavi şeklidir (40).

2.5.1. Konvansiyonel radyofrekans

Konvansiyonel radyofrekans (CRF), 45°C veya üzerinde sıcaklık sağlamak amacıyla sabit, yüksek frekanslı elektrik akımı kullanan nöroablatif termokoagulasyon yöntemidir (40).

Termal RF nörotomi tekniği, elektrodun hedeflenen sinir üzerine doğru yerleşimini gerektirmektedir. Eğer elektrod sinire yeterince yakın şekilde yerleştirilirse, sinir elektrodun etrafında lezyon oluşturacak şekilde elektrod ile birleşir. Eğer elektrod DRG’nin içine 67 °C ısı oluşturur halde yerleştirilirse hemorajik lezyon gelişir ve miyelinli fibrillerin total kaybı gözlenir. Geniş elektrod (14 gauge) DRG’nin dışında yerleştirilirse 45 °C, 55 °C, 65 °C, 75 °C ve 85 °C’de gelişen termal lezyonlar miyelinsiz sinir liflerinde tam, miyelinli liflerde ise tama yakın kayba neden olur. Siyatik sinirde 80 °C termal lezyon, aksonlarda geniş Wallerian dejenerasyonu sebebidir; miyelin kılıf ve epinörium kesintiye uğrar. Saphen sinirinde 70 °C’deki termal lezyon, hem miyelinli hem miyelinsiz fibrillere zarar vermektedir (42).

Modern RF probları 100-500 kHz frekans kullanırlar. Bu probun şekli, çapı ve RF uygulama süresi değiştirilerek lezyonun büyüklüğü klinisyen tarafından ayarlanabilir. Birçok RF probu ince ve uzun şekildedir, bu yüzden ablasyon alanı ovaldir. Lezyonun genişliği ise 80°C ve 90 saniyede en çok elektrod genişliğinin 1-1,5 katına ulaşabilir (43).

Yapılan son çalışmalara göre, RF’nin neden olduğu koagulasyon Aδ ve C fibrillerine selektif olarak zarar verir ve böylece noisepsiyon korunmuş olur. Ancak bu durum patolojik verilerle uyuşmamaktadır. Çünkü RF koagulasyonu ile patolojik olarak miyelinli ve miyelinsiz tüm sinirler etkilenmektedir. Elektromiyelografi

çalışmalarına göre, α motor nöronlarında da koagulasyon gerçekleşmektedir. Aslında RF nörotomi, selektif olmayan bir sinir koagulasyon yöntemidir (42, 44).

2.5.2. Pulse radyofrekans

Son yıllarda CRF tekniğine alternatif olarak yeni bir radyofrekans yöntemi geliştirilmiştir. Pulse radyofrekans adı verilen bu yöntemde akım aralıklı şekilde durdurularak diferansiyel blok oluşturulur. Radyofrekans akım vuruşları ile doku çevresindeki sıcaklık 80 °C - 90 °C'den 40 °C'ye kadar düşürülebilir, bunun önemi; bu sıcaklıkta protein koagulasyonu oluşmamaktadır. Elektrod sıcaklığının düşük olması ve kısa süreli, yüksek frekanslı (500 kHz), düşük voltajlı (50 V) RF akımı uygulanması nöral yapıyı korumaktadır. Sürekli termokoagulatif akım uygulanan CRF'de ise bu mümkün değildir. Bu yüzden PRF, hücresel düzeyde daha az doku hasarı meydana getirmektedir (39, 42, 43, 45).

Pulse radyofrekans yöntemi aslında bir nöromodülasyon tekniğidir. Bu yöntem etkisini C fibrilleri (küçük çaplı, miyelinsiz lifler) üzerinden gösterirken, miyelinli lifler sağlam kalmaktadır. Pulse radyofrekans ile analjezi sağlanırken sinir destrüksiyonu, nörit ve deafferentasyon gelişmez. Literatürde PRF ile duyu veya motor hasar geliştiğini gösteren hiçbir yayın yoktur (46).

Pulse radyofrekans tekniği, dorsal boynuz lamina I ve II' de c-fos geninde ekspresyona neden olur. Bu gen formasyonu, nosiseptif bilginin SSS'ne taşınmasını engeller. Bu genin tüm etkileri miyelinsiz sinir lifleri üzerinedir. Ayrıca c-fos geni ikincil ribonükleik asit habercisi olan preprodinorfin yapımını sağlar. Preprodinorfin ise analjezik etkinliği olan endorfin yapımını artırır. Konvansiyonel radyofrekansın ise böyle bir özelliği yoktur (43, 46). Ancak yine de PRF'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (47).

Radiküler hastalıklar ve diğer nöropatik sendromlarda PRF oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem ile 45 °C üzerinde destrüktif sinir lezyonu oluşmaz. Bu açıdan da PRF oldukça güvenlidir (46).

2.6. KRİYOABLASYON

Zaman zaman 'kriyoterapi' şeklinde de adlandırılan 'kriyoablasyon' tedavi amaçlı dokuların dondurularak harap edilmesi anlamına gelir. Kriyoablasyon cerrahi olarak

uygulandığında 'kriyoşiruji' adını alır. Kriyoablasyon görüntüleme kılavuzluğu altında perkütan olarak uygulanabilir (48).

Kriyoablasyon hücre zarında ruptür, hücresel dehidratasyon ve lokal doku hasarına neden olur. Dondurma sırasında ekstrasellüler boşlukta buz oluşması ozmotik bir gradyana yol açarak hücresel dehidratasyona neden olur. Daha sonra hücre içerisinde buz kristalleri oluşur, hücre zarı ruptürü ve hücre ölümü gerçekleşir. Son olarak damar içinde staz ve tromboz oluşumu ile lokal doku hasarı ortaya çıkar. Tam hasar için doku ısı -20 ile -50 °C arasına düşürülmelidir. Dokuların düşük ısıya yanıtı değişkendir; bazı hücreler soğuğa diğerlerinden daha fazla duyarlıdır. En duyarlı hücrelerden biri melanositler iken, kollajen ve elastin lifleri ise daha dirençlidir (49, 50, 51).

Soğuk uygulama, dokularda lokal anesteziklere benzer şekilde iletim bloğuna neden olur. Geniş miyelinli fibrillerde 10 °C'de iletim dururken, tüm sinirlerde iletim -20 °C'de durmaktadır. Analjezik etkinlik; soğğun derecesi, uygulama süresi, probun büyüklüğü ve doku vaskülaritesi ile ilişkilidir (52, 53). Buz kristallerinin neden olduğu vasküler hasar, ciddi endonöral ödem oluşturarak uzun dönem ağrı tedavisi sağlar. Kriyolezyon ile endonöral sıvı basıncı 90 dakikada 20 mm'ye çıkabilir. Perinöriumdaki değişikliklere bağlı olarak 24 saat içinde ekstrasellüler sıvı basıncında azalma gözlenir. Bunun sonucunda sinir yapısı bozulur ve Wallerian dejenerasyonu gelişir ancak miyelin kılıf ve endonörium sağlamdır. Schwann hücrelerinin bazal laminaları korunmuştur ve rejenerasyon için bu şekilde zemin hazırlanır. Endonörium sağlam kaldığında nöroma formasyonu oluşmaz ve sinir bir haftada 1-1,5 mm kendini yenileyebilir. Histolojik olarak ve prognoz açısından sinir hasarı 5 kategoriye ayrılabilir:

Birinci derece (neuropraxia): Nöronların impuls iletiminde günler veya haftalar içinde başarısız olduğu, minimal histolojik değişiklik bulunan sinir hasarıdır.

İkinci derece (axonotmesis): Endonöriumda bozulma olmadan aksonal devamlılıkta kayıp görülür. Periferik sinir -20 °C'de dondurulduğunda oluşur. Kriyonöroablasyonda amaç bu seviyeyi yakalamaktır.

Üçüncü, dördüncü ve beşinci derece (neurotmesis): Nöral ve stromal destrüksiyon vardır (5).

Analjezinin şiddeti ve süresi buz küresinin neden olduğu sinir hasarının derecesi ile ilişkilidir. Genelde kriyoablasyonda kullanılan problemlerin boyutu 1,4-2 mm arasında değişir. Bu boyutlarda prob kullanıldığında oluşan buz küresi ise sırasıyla 3,5-5,5 mm olmaktadır (5, 43).

Kriyoablasyon; geri dönüşümlü, ağrısız ve nöroma formasyonu oluşturmayan etkili bir tedavi yöntemidir (5). Bu tedavi yönteminde nöral devre 5-6 ay içerisinde normal halini almaktadır (43).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapılmıştır. Tüm işlemler Uluslararası Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak, Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı (Tarih: 08.02.2012 No: 12/25) alındıktan sonra veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir. Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TSU-12-3995).

3.1. DENEY HAYVANLARI

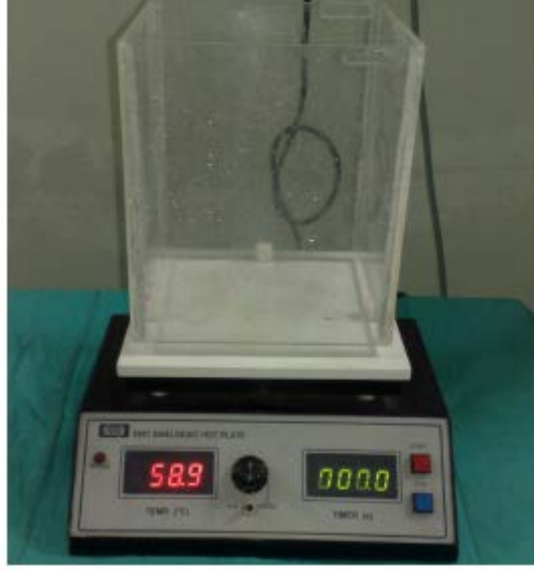
Çalışma, DEKAM laboratuvarlarında yetiştirilen ve ağırlıkları 2900-3200 gram arasında değişen 21 adet, erkek cins, Yeni Zelanda türü tavşan kullanılarak gerçekleştirildi. Hayvanlar her biri tek olacak şekilde tabanı 3-6 cm talaş ile örtülü kafeslerde 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde tutuldular. Hayvanların serbest bir şekilde su ve yiyecek almalarına izin verildi (Resim 1).



Resim 1. Deney hayvanlarının tutulduğu kafesler

3.2. DAVRANIŞSAL TESTLER

GiriŐim yapılacak siyatik sinir b3lgesi 3nceden belirlendi. Tavşanların sol arka ayakları ve giriŐim yapılacak siyatik sinir b3lgeleri elektrikli traş makinesi ile traş edildi. Deney hayvanlarının 30 dakikalık alıŐma s3relerinin ardından, termal ve mekanik uyarıya bazal cevapları 2'Şer dakika araklıklarla 3'er kez 3l33ld3 ve ortalamaları alınarak bazal değerler olarak kaydedildi. 3ncelikli olarak termal değerler alınıp, tavşanlar dinlendirildikten 1 saat sonra mekanik uyarıya pen3e 3ekme s3releri kaydedildi. Termal uyarıya sol pen3e 3ekme s3relerinin 3l33m3 ile termal hiperaljezi varlığını belirlemek i3in 58.5 3C bazal ısıda hot plate testi (20Y643C, 220 V/50Y 60 Hz, with a digital time meter; Analgesic Hot plate, AHP 9601; Commat Ltd, Ankara, T3rkiye) uygulandı (Resim 2) (54).



Resim 2. Hot plate cihazı

Mekanik stimulusyona ayak çekme eşiği Dong ve ark. (55) tarafından geliştirilen von Frey filamentleri ile benzer olan Aksu ve ark. (56)'nın geliştirdiği elektronik algometre ile değerlendirildi (Resim 3). Von Frey filamentleri ile 1, 5, 9, 15 ve 75 gram ağırlıklarında basınç uygulanabilmektedir. Bu metodla 75 gramın üzerindeki değerlerde ölçüm yapılamamaktadır. Bu limitasyonun üstesinden gelebilmek için geliştirilen elektronik algometre ile 3000 grama kadar basınç uygulanabilmektedir. Elektronik algometre 21 gauge, 0.8 mm çaplı ve düzgün yuvarlak yüzeyli metal bir teldir. Metal uç, tele uygulanan kuvveti göstermek amacıyla üzerinde dijital ekran bulunan bir ölçüm aletine sıkıca tutturulmuş şekildedir. Bu alet mekanik duyusal ağrının kantitatif değerlendirilmesi ve algılama eşiğini göstermek amacıyla geliştirilmiştir. Tavşanların sol ayak altlarından uyarı verilerek pençe çekme eşik değerleri 2'şer dakikalık aralılarla 3'er kez ölçüldü ve ölçümlerin ortalamaları alınarak bazal değerler olarak kaydedildi. Mekanik ve termal uyarıya sol bacak çekme sürelerinin ölçümüne işlem sonrası 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerde devam edildi.



Resim 3. Elektronik algometre

3.3. NÖROPATİK AĞRI MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Bazal değerler alındıktan sonra geceden aç bırakılan hayvanlara intramuskuler yolla 35 mg/kg Ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer Inc, New York, USA) ve 5 mg/kg Xylazine (Rompun 23.32 mg/ml; Bayer, Mefar İlaç San AŞ, İstanbul, Türkiye) verilerek anestezi uygulandı. Hayvanların sol gluteal bölgeleri traş makinesi ile traşlanarak, povidon iodine ile temizlenip cilt sterilizasyonu sağlandı. Daha sonra tavşanlar lateral dekübit pozisyonuna alınarak cerrahi alan steril örtüler ile kapatıldı (Resim 4).



Resim 4. Povidon iodine ile boyandıktan sonra cerrahi alanın örtülmesi

Küçük bir oblik gluteal insizyon ile kaslar dikkatli bir şekilde ayrılarak siyatik sinir ortaya çıkarıldı (Resim 5).



Resim 5. Siyatik sinirin ortaya çıkarılması

Seltzer ve ark. (57)'nin nöropatik ağrı modeli kullanılarak, hayvanların sol siyatik sinirleri çapının 1/3-1/2'si sıkıştırılacak şekilde cerrahi ipek iplikle bağlandı (silk; Carelife, Jiangsu, China) (Resim 6).



Resim 6. Tavşanlarda nöropatik ağrı modeli oluşturulması

Tüm hayvanların cilt insizyonu 3-0 cerrahi ipek iplikle kapatıldı (Resim 7).



Resim 7. Cilt insizyonunun kapatılması

İşlem sonrası deney hayvanları, rastgele herbiri 7 tavşandan oluşan 3 gruba ayrıldı.

Grup I (Sham grubu): PRF kanülü konularak herhangi bir işlem yapılmadan 6 dakika sonra PRF kanülü geri çekilen hayvanlar (n=7).

Grup II (RF grubu): Siyatik sinir üzerine PRF kanülü konularak 6 dakika içinde 3 kez, 120 saniye, 42 °C PRF uygulanan hayvanlar (n=7).

Grup III (Kriyoablasyon grubu): Siyatik sinir üzerine kriyoablasyon probu konularak 2'şer dakika aralıklarla, toplam 3 kez -50 °C'de soğutma işlemi uygulanan hayvanlar (n=7).

Cerrahi prosedür gerçekleştirildikten sonra deney hayvanları, herbiri için ayrılmış kafeslere tek tek konuldu. Deney hayvanlarını bakımı aynı odada 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık olacak şekilde, ortam ısısı ve beslenme rejimleri aynı olmak kaydıyla, optimum yaşam koşulları sağlandı.

Siyatik sinir ligasyonu yapıldıktan 10 gün sonra, hem hot plate testi hem de elektronik algometre ile allodini, hiperaljezi, normoaljezi ve hipoaljezi yönünden karşılaştırılarak nöropatik ağrı gelişip gelişmediği değerlendirildi; 2. ölçümde bulunan değer ile bazal değer arasındaki farka bakıldı. Her 3 grupta da siyatik nöropatik ağrı geliştiği belirlendi.

3.4. PRF VE KRİYOABLASYON UYGULAMASI

Siyatik sinir ligasyonunun 10. gününde, hayvanların mekanik ve termal uyarıya cevapları alındıktan sonra , gecedan aç bırakılan hayvanlara aynı şekilde anestezi sağlanarak, siyatik sinir proksimaline PRF ve kriyoablasyon uygulandı.

Pulse radyofrekans termokoagulasyon uygulaması, radyofrekans dalgaları üreten bir lezyon jeneratörü (Neurotherm, Morgan Automation, UK), 5 mm uzunluğunda 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 8).



Resim 8. PRF lezyon jeneratörü, RF iğnesi ve Elektrokoter plağı

Kriyoablasyon ise 600 psi'de CO₂ gazı ile çalışan kriyoablasyon cihazı (Universal Cryo-Unit, Eren Medikal, Erzurum, Türkiye)'na bağlı, uç kısmı 2 mm olan ve -50 °C soğukluğa ulaşabilen bir prob ile tavşanlara uygulandı (Resim 9).



Resim 9. Kriyoablasyon cihazı

Hayvanlar anestezi sonrası lateral dekübit pozisyonunda yatırıldıktan sonra, sol gluteal bölgeleri elektrikli traş makinesi ile traş edildi. Grup I (Sham grubu) ve Grup II (RF grubu)'deki tavşanların kulaklarına elektrokoter plağı yapıştırıldı. Küçük bir insizyon ile siyatik sinir ortaya konularak, cerrahi iplikle bağlanan yerin hemen üzerine RF kanülü yerleştirdi (Resim 10). Grup II'deki tavşanlara 6 dakika içinde, 3 kez, 42 °C PRF uygulandı. Grup I'deki tavşanlara ise RF iğnesi aynı sürelerde uygulanmasına rağmen akım verilmedi.



Resim 10. Siyatik sinire RF kanülü yerleştirilmesi

Grup III (Kriyoablasyon grubu)'deki tavşanlara, bağlanan siyatik sinir bölgesi üzerine kriyoablasyon probu yerleştirilerek -50 °C'de, 2'şer dakika aralıklarla toplam

3 kez dondurma işlemi uygulandı. Her dondurma siklusundan sonra 30 saniye süren defrost (erime) işlemi gerçekleştirildi (5) (Resim 11).



Resim 11. Kriyoablasyon uygulaması

Tüm grupların termal ve mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri aynı ölçüm metodları kullanılarak işlem sonrası 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerde ölçülerek kaydedildi. Tüm ölçümler hayvanların uyumunu en iyi koşullarda sağlayabilmek amacıyla gündüz 09.00 ile 15.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Pulse radyofrekans termokoagülasyon ve kriyoablasyon uygulanmasından 4 hafta sonra termal ve mekanik uyarıya cevapları değerlendirilen hayvanlara, yüksek doz (200 mg/kg) intraperitoneal tiyopental enjeksiyonu uygulanarak, deney hayvanları sakrifiye edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına Kolmogorov Simirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA, niceliksel verilerin alt analizinde ise Tukey test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümleri karşılaştırılmada ise Örneklem T test uygulandı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Tavşanların ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında; Grup I'de 3828,6±403,0 gram, Grup II'de 3814,3±241,0 gram ve Grup III'de 3642,9±382,3 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Deneklerin ağırlıklarının karşılaştırılması

	Sham	PRF	Kriyoablasyon	p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Ağırlık	3828,6 ± 403,0	3814,3 ± 241,0	3642,9 ± 382,3	0,553

ANOVA

4.1. TERMAL HİPERALJEZİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Siyatik sinir ligasyonu öncesi alınan bazal değerler karşılaştırıldığında; Hot Plate testine sol pençe çekme süreleri, Grup I'de 15,36±0,78 saniye, GrupII'de 15,54±1,15 saniye ve Grup III'de 16,14±0,88 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Siyatik sinir ligasyonu sonrası 10. günde alınan ilk kontrol ölçümlerinde; Hot Plate testine sol pençe çekme süreleri Grup I'de 3,07±0,18 saniye, Grup II'de 3,47±0,45 saniye ve Grup III'de 3,51±0,43 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Siyatik sinir ligasyonu öncesi alınan bazal değerler ile siyatik sinir ligasyonu sonrası alınan kontrol ölçümleri karşılaştırıldığında; Hot Plate testi ile termal uyarıya pençe çekme süreleri, siyatik sinir ligasyonu öncesi Grup I'de 15,36±0,78 saniyeden siyatik sinir ligasyonu sonrası 3,07±0,18 saniyeye, Grup II'de 15,54±1,15 saniyeden 3,47±0,45 saniyeye ve Grup III'de ise 16,14±0,88 saniyeden 3,51±0,43 saniyeye

düşmüştü. Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ve bu nöropatik ağrı gelişimi lehine yorumlandı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Pulse radyofrekans termokoagülasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 1. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri; Grup I'de $3,16\pm 0,20$ saniye, Grup II'de $4,56\pm 0,44$ saniye ve Grup III'de $4,70\pm 0,64$ saniye olarak ölçüldü. Grup II ve Grup III'de termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri 1. günde Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III'de 1. günde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6) (Grafik 1).

Pulse radyofrekans termokoagülasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 7. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri; Grup I'de $3,14\pm 0,19$ saniye, Grup II'de $4,91\pm 0,41$ saniye ve Grup III'de $4,73\pm 0,43$ saniye olarak ölçüldü. Grup II ve Grup III'de termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri 7. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III'de 7. günde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6) (Grafik 1).

Pulse radyofrekans termokoagülasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 14. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri; Grup I'de $3,49\pm 0,29$ saniye, Grup II'de $5,80\pm 0,37$ saniye ve Grup III'de $5,13\pm 0,43$ saniye olarak ölçüldü. Grup II ve Grup III'de termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri 14. günde Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II'nin 14. günde termal uyarıya pençe çekme süreleri, Grup III ortalamaları ile karşılaştırıldığında ise Grup II'de 14. gün termal uyarıya pençe çekme süreleri, Grup III'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$) (Tablo 6) (Grafik 1).

Pulse radyofrekans termokoagülasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 21. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri; Grup I'de $2,96\pm 0,42$ saniye, Grup II'de $6,27\pm 0,42$ saniye ve Grup III'de $6,53\pm 0,43$ saniye olarak ölçüldü. Grup II ve Grup III'de termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri 21. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III'de 21.

günde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6) (Grafik 1).

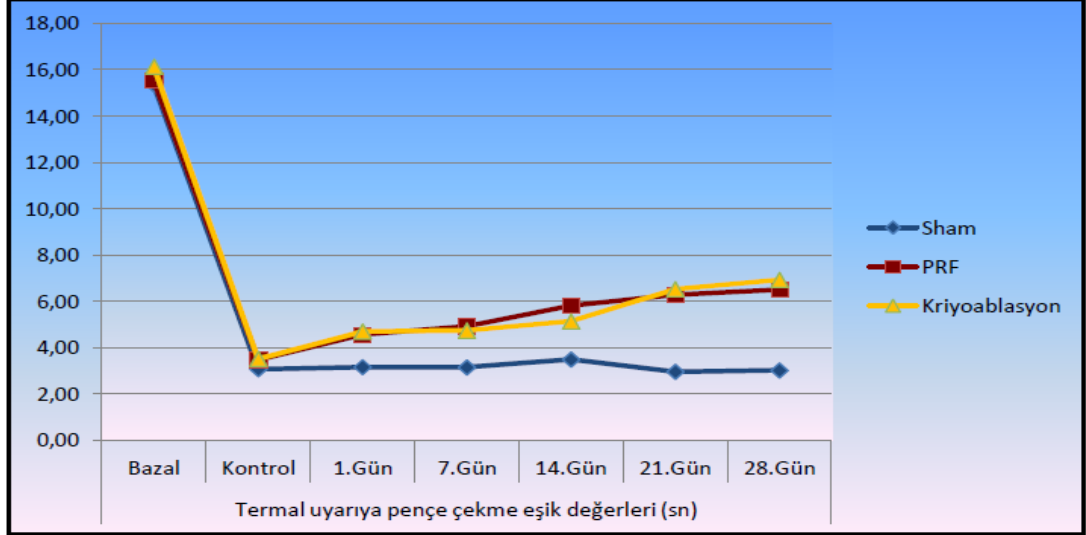
Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 28. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri; Grup I'de $3,01\pm 0,32$ saniye, Grup II'de $6,50\pm 0,43$ saniye ve Grup III'de $6,93\pm 0,43$ saniye olarak ölçüldü. Grup II ve Grup III'de termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri 28. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III'de 28. günde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6) (Grafik 1).

Tablo 6: Grupların Hot Plate testi ile değerlendirilen termal uyarıya pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması

		Sham	PRF	Kriyoablasyon	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri (sn)	Bazal	15,36 ± 0,78	15,54 ± 1,15	16,14 ± 0,88	0,295
	Kontrl	3,07 ± 0,18	3,47 ± 0,45	3,51 ± 0,43	0,077
	1.Gün	3,16 ± 0,20	4,56 ± 0,44	4,70 ± 0,64	0,000
	7.Gün	3,14 ± 0,19	4,91 ± 0,41	4,73 ± 0,43	0,000
	14.Gün	3,49 ± 0,29	5,80 ± 0,37*	5,13 ± 0,43	0,000
	21.Gün	2,96 ± 0,42	6,27 ± 0,42	6,53 ± 0,43	0,000
	28.Gün	3,01 ± 0,32	6,50 ± 0,43	6,93 ± 0,43	0,000
ANOVA (Tukey test)					

* $p< 0.05$ Grup III ile karşılaştırıldığında.

Grafik 1: Grupların Hot Plate testi ile saptanan pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması



Grup içi değerlendirmelerde:

Grup I'in termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 1. gün verileri kontrol değerleri ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Ancak 1-7. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Grup II'nin termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; kontrol-1. gün, 1-7. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişim göstermişti ($p<0,05$) (Tablo 7).

Grup III'ün termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; kontrol-1. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişim göstermişti ($p<0,05$). Ancak bu grubun 1-7. günlerinde termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hot Plate testi ile ölçülen termal uyarıya pençe çekme sürelerinin grup içi değerlendirilmesi

Termal uyarıya pençe çekme eşik değerleri (sn)	Sham Ort.±s.s.	PRF Ort.±s.s.	Kriyoablasyon Ort.±s.s.	p
Ölçümler Arası Değişim				
Bazal-Kontrol	-12,29 ± 0,63	-12,07 ± 1,20	-12,63 ± 0,64	0,492
Değişim p	0,000	0,000	0,000	
Kontrol-1.Gün	0,09 ± 0,04	1,09 ± 0,07	1,19 ± 0,76	0,000
Değişim p	0,001	0,000	0,006	
1.Gün-7.Gün	-0,01 ± 0,04	0,36 ± 0,11	0,03 ± 0,76	0,260
Değişim p	0,356	0,000	0,924	
7.Gün-14.Gün	0,34 ± 0,45	0,89 ± 0,39	0,40 ± 0,00	0,016
Değişim p	0,091	0,001	0,008	
14.Gün-21.Gün	-0,53 ± 0,58	0,47 ± 0,37	1,40 ± 0,00	0,000
Değişim p	0,053	0,015	0,008	
21.Gün-28.Gün	0,06 ± 0,60	0,23 ± 0,08	0,40 ± 0,00	0,210
Değişim p	0,808	0,000	0,008	

ANOVA (Tukey test) / Eşleştirilmiş örneklem t test

4.2. MEKANİK HİPERALJEZİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Siyatik sinir ligasyonu öncesi alınan bazal değerler karşılaştırıldığında; elektronik algometre ile değerlendirilen sol pençe çekme süreleri, Grup I'de 11,86±2,12 gram, Grup II'de 11,71±2,06 gram ve Grup III'de 12,14±1,57 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 8).

Siyatik sinir ligasyonu sonrası 10. günde alınan ilk kontrol ölçümlerinde; elektronik algometre ile değerlendirilen sol pençe çekme süreleri Grup I'de 3,86±1,07 gram, Grup II'de 3,57±1,13 gram ve Grup III'de 3,71±0,95 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 8).

Siyatik sinir ligasyonu öncesi alınan bazal değerler ile siyatik sinir ligasyonu sonrası alınan kontrol ölçümleri karşılaştırıldığında elektronik algometre ile mekanik uyarıya pençe çekme süreleri; siyatik sinir ligasyonu öncesi Grup I'de 11,86±2,12 gramdan siyatik sinir ligasyonu sonrası 3,86±1,07 grama, Grup II'de 11,71±2,06 gramdan 3,57±1,13 grama, Grup III'de ise 12,14±1,57 gramdan 3,71±0,95 grama düşmüştü.

Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$) ve bu nöropatik ağrı gelişimi lehine yorumlandı (Tablo 8) (Grafik 2).

Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 1. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri; Grup I'de $5,43\pm 0,79$ gram, Grup II'de $6,29\pm 0,76$ gram ve Grup III'de $6,14\pm 0,69$ gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 7. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri; Grup I'de $5,00\pm 1,00$ gram, Grup II'de $7,57\pm 0,98$ gram ve Grup III'de ise $7,29\pm 0,76$ gramdı. Grup II ve Grup III'de mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri 7. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise bu iki grubun 7. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 14. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri; Grup I'de $5,29\pm 0,76$ gram, Grup II'de $8,71\pm 0,76$ gram ve Grup III'de ise $8,57\pm 0,98$ gramdı. Grup II ve Grup III'de mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri 14. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise bu iki grubun 14. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 21. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri; Grup I'de $5,86\pm 0,69$ gram, Grup II'de $9,86\pm 1,07$ gram ve Grup III'de ise $9,57\pm 0,53$ gramdı. Grup II ve Grup III'de mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri 21. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise bu iki grubun 21. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

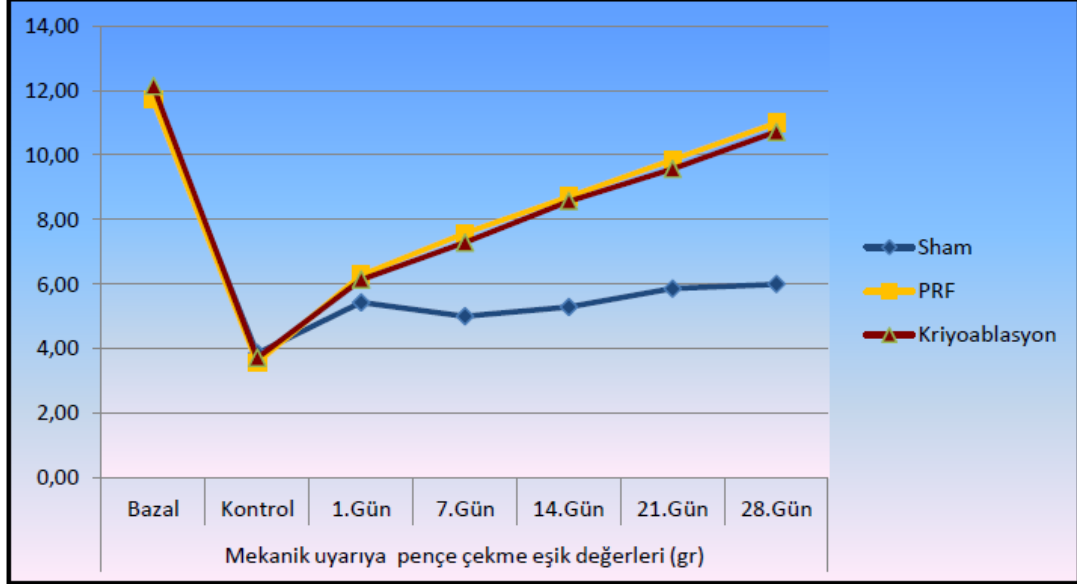
Pulse radyofrekans termokoagulasyon ve kriyoablasyon uygulaması sonrası 28. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri; Grup I'de $6,00 \pm 0,58$ gram, Grup II'de $11,00 \pm 1,15$ gram ve Grup III'de ise $10,71 \pm 1,11$ gramdı. Grup II ve Grup III'de mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri 28. günde Grup I'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise bu iki grubun 28. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

Tablo 8: Grupların elektronik algometre ile ölçülen mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması

		Sham	PRF	Kriyoablasyon	
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	p
Mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri (gr)	Bazal	11,86 ± 2,12	11,71 ± 2,06	12,14 ± 1,57	0,915
	Kontrol	3,86 ± 1,07	3,57 ± 1,13	3,71 ± 0,95	0,880
	1.Gün	5,43 ± 0,79	6,29 ± 0,76	6,14 ± 0,69	0,097
	7.Gün	5,00 ± 1,00	7,57 ± 0,98	7,29 ± 0,76	0,000
	14.Gün	5,29 ± 0,76	8,71 ± 0,76	8,57 ± 0,98	0,000
	21.Gün	5,86 ± 0,69	9,86 ± 1,07	9,57 ± 0,53	0,000
	28.Gün	6,00 ± 0,58	11,00 ± 1,15	10,71 ± 1,11	0,000

ANOVA (Tukey test)

Grafik 2: Grupların elektronik algometre ile saptanan pençe çekme eşik değerlerinin karşılaştırılması



Grup içi değerlendirmelerde:

Grup I'in mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 1. gün verileri kontrol değerleri ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Ancak 1-7. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri anlamlı değişim göstermemişti ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Grup II'nin mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; kontrol-1. gün, 1-7. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişim göstermişti ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Grup III'ün mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri günler arası karşılaştırıldığında; kontrol-1. gün, 1-7. gün, 7-14. gün, 14-21. gün ve 21-28. günlerde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişim göstermişti ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Elektronik algometre ile ölçülen mekanik uyarıya pençe çekme sürelerinin grup içi değerlendirilmesi

Mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri (gr)	Sham Ort.±s.s.	PRF Ort.±s.s.	Kriyoablasyon Ort.±s.s.	p
Ölçümler Arası Değişim				
Bazal-Kontrol	-8,00 ± 2,08	-8,14 ± 1,07	-8,43 ± 0,79	0,850
Değişim p	0,000	0,000	0,000	
Kontrol-1.Gün	1,57 ± 0,53	2,71 ± 0,49	2,43 ± 1,51	0,098
Değişim p	0,000	0,000	0,005	
1.Gün-7.Gün	-0,43 ± 0,53	1,29 ± 0,49	1,14 ± 0,69	0,000
Değişim p	0,078	0,000	0,005	
7.Gün-14.Gün	0,29 ± 0,49	1,14 ± 0,38	1,29 ± 0,76	0,008
Değişim p	0,172	0,000	0,004	
14.Gün-21.Gün	0,57 ± 0,79	1,14 ± 0,38	1,00 ± 0,58	0,212
Değişim p	0,103	0,000	0,004	
21.Gün-28.Gün	0,14 ± 0,38	1,14 ± 0,38	1,14 ± 0,69	0,002
Değişim p	0,356	0,000	0,005	

ANOVA (Tukey test) / Eşleştirilmiş örneklem t test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı oluşturulan tavşanlarda PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin antihiperalezik ve antiallodinik özellikleri araştırılmış ve bu yöntemlerin tedavinin 1. gününden itibaren etkin olduğu gösterilmiştir. Bu iki metod birbiri arasında karşılaştırıldığında ise; 14. günde termal uyarıya tedavi yanıtının PRF ile kriyoablasyona göre istatistiksel açıdan daha anlamlı olduğu kanıtlanmış ancak 1, 7, 21 ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Mekanik uyarıya tedavi yanıtında ise; bu iki grupta, günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Nöropatik ağrı; gerek hekimler, gerekse hastalar açısından çeşitli zorluklar gösteren ağrı sendromlarının başında gelen, hastadan hastaya değişen yakınmaların yanısıra, çok geniş bir yelpazede yer alan ve farklı nedenlerle oluşmuş birçok ağrılı durumu ifade etmek için kullanılan bir kavramdır. Nöropatik ağrı tedavisi doğru tanı konduktan sonra bile çok büyük zorluklar içermektedir (58). Bu nedenle bu çalışmada, nöropatik ağrı tedavisine ışık tutabilmek amacıyla PRF ve kriyoablasyon yöntemleri araştırılmıştır.

Birçok nöropatik ağrı hayvan modeli, spinal kord veya periferik sinirlerde hasar veya hastalık oluşturmayı amaçlamıştır. İnsanların periferik nöropatik ağrı durumunu taklit eden hayvan modellerinde ise genellikle lezyon siyatik sinirde veya siyatik sinir yakınlarında oluşturulmuştur (37). Bu yüzden bu çalışmada Seltzer ve ark'nın (57) geliştirdiği 'Parsiyel Siyatik Sinir Ligasyonu Modeli' kullanılmıştır. Malmberg ve ark da parsiyel siyatik sinir ligasyonunun uzun dönemli termal

ve mekanik allodiniye neden olduğunu ve maksimal allodininin 3. gün ile 14. günler arasında geliştiğini göstermişlerdir (59). Bu modelde siyatik sinir, kalınlığının 1/3-1/2'si sıkıştırılarak ve tek taraflı olacak şekilde bağlanır.

Choi ve ark (60), ratlarda sol L5 ve L6 dorsal sinir köklerini bağlamak suretiyle oluşturdukları nöropatik ağrı modelinde talidomid ve morfinin etkinliklerini karşılaştırmışlar, von Frey filamentleri kullanarak mekanik allodiniyi değerlendirmişlerdir. Von Frey filamentlerine pençe çekme cevabı 4 gramın altında ise, bu durum nöropatik ağrı lehine yorumlanmıştır. Lee BJ ve ark (61), siyatik sinir ligasyonu ile oluşturdukları rat nöropatik ağrı modelinde, siyatik sinir üzerine uyguladıkları deksametason ve bupivakaini karşılaştırmışlar; mekanik uyarana allodiniye etkiyi von Frey filamentleri ile değerlendirmişlerdir. Dört gramın altında verilen cevaplar 'nöropatik ağrı' olarak yorumlanmıştır. Ancak bu çalışmada, mekanik hiperaljezi ve allodiniye değerlendirmek amacıyla Aksu ve ark (56)'nın geliştirdiği elektronik algometre kullanılmıştır. Bunun nedeni von Frey filamentleri ile 1, 5, 9, 15 ve 75 gram ağırlıklarında basınç uygulanabilirken, elektronik algometre ile 75 gram üzerindeki değerlerde de (3000 grama kadar) ölçüm yapılabilmektedir. Ayrıca elektronik algometre, von Frey filamentlerinin otomatikleştirilmiş versiyonudur.

Hayvan modellerinde, termal hiperaljezi Hot plate gibi radyant ısı testleriyle ölçülebilir (54). Aksu ve ark (56); siyatik nöropatik ağrı meydana getirdikleri tavşanlarda, nöropati gelişimini termal stimulus oluşturabilen Hot plate testi ile değerlendirmişlerdir. Bu nedenle bu çalışmada da, termal uyarıya pençe çekme süreleri Hot plate testi ile belirlenmiştir.

Radyofrekans termokoagülasyon, ısıyı kullanarak kontrollü doku destrüksiyonu (termokoagülasyon) yapan eski bir tedavi yöntemidir. Radyofrekans termokoagülasyon ile, sinir hasarının klinik işaretlerine sebep olmaksızın ağrı transmisyonu modüle edilerek, ağrı duyumu azaltılır (40). Ancak bu prosedür termal destrüksiyonu içerdiğinden dolayı, bitişik nöral dokuda uzun süreli ve hatta kalıcı sensöryal ve motor kayıp riskini beraberinde getirmekte (39) ve hatta nadiren de olsa nöropatik ağrı oluşumuna neden olabilmektedir (62). Kronik ağrı tedavisinde

radıofrekansa alternatif, nöron hasarı yapmayan veya minimal nöral hasara neden olan PRF; hem hasta, hem klinisyen, hem de çevre için kolay ve güvenilir bir metoddur. Pulsed radyofrekans termokoagulasyon sırasında elektrod uç sıcaklığı 42 °C'yi aşmaz; bu seviye nöron hasarı yapan seviyenin altındadır. Böylece ısı lezyonu gelişmez (63, 64). Pulse radyofrekans termokoagulasyon yönteminin, geleneksel RF yöntemine göre daha güvenilir bir tedavi yaklaşımı olduğu düşünülerek bu çalışmada PRF metodu nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilmiştir.

Birçok klinik çalışmada, nöropatik ağrı tedavisinde perkutanöz PRF uygulamanın etkin olduğu saptanmıştır. Balog (65), nöropatik ağrısı olan 4 hastaya 10 dakika boyunca transkutanöz PRF uygulayarak başarılı sonuçlara ulaşmıştır. Başka bir vaka sunumunda, oksipital nevralkji için oksipital sinire 4 dakika süresince perkutanöz PRF uygulayan Navani ve ark (66), 4-5 aylık bir dönemde ağrı tedavisi sağlandığını göstermişlerdir. Özsoylar ve ark (64), L5-6 spinal sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı geliştirilen ratlara, tedavide 2 ve 6 dakika perkutanöz PRF uygulamış, artan PRF süresinin antiallodinik etkisi olmadığını kanıtlamışlardır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan PRF'nin süresi hakkında kesin bir görüş birliğine varılamamasından ötürü, bu çalışmada ortalama bir değer olan 6 dakika (120 saniye, 3 kez) PRF süresi olarak belirlenmiştir.

Kronik ağrı tedavisinde RF kullanımı, birçok nörolitik tekniğe göre oldukça selektif ve güvenilirdir. Bu tekniğin analjezik özelliğinin ise ısınma etkisine bağlı olduğu varsayılmaktadır. Ancak van Kleef ve ark (67), RF'e bağlı gelişen manyetik ve elektiriksel alanın da analjezik etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Radyofrekans tedavisi sonrasında duyusal geri dönüş, ağrı duyumundan daha erken gözlenir bu nedenle analjezik etkinlik sadece ısı lezyonuna bağlanamamıştır.

Noksiyus stimulusa karşı nöronal aktiviteyi değiştirebilen c-Fos proteini, PRF'nin analjezik etkinliğinden de sorumlu tutulmuştur. Higuchi ve ark (39), ratların DRG'lerine 120 saniye süresince PRF uygulamışlar ve PRF'nin spinal kord gri madde superfisiyal laminada c-Fos ekspresyonunu aktive ettiğini göstermişlerdir. Diğer yandan Van Zundert ve ark (68) da DRG'ye 120 saniye ve 8 dakika PRF

uygulamışlar, spinal kord gri cevherde c-Fos ekspresyonu görülmediğini ve nöronal aktivite yönünden fark olmadığını saptamışlardır.

Hagiwara ve ark (69)'nın çalışmasında, 5-HT₃ serotonin reseptörlerinin ve noradrenerjik inen inhibitör yolların da PRF'nin analjezik etkinliğinde rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada; α_2 adreno reseptör antagonisti olan yohimbinin ve serotonerjik reseptör agonistlerinin intratekal olarak enjeksiyonu, PRF'nin analjezik etkinliğini ortadan kaldırmıştır.

Podhajsky ve ark (70), siyatik sinir üzerine PRF uygulamışlar ve sonuçlarını histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Siyatik sinire uygulanan 42 °C sıcaklık sadece endonöral ödeme neden olmuş ancak sinir dokusu 7. günde normal haline geri dönmüştür. Bu çalışmada PRF'nin miyelin ve aksonal patolojiye neden olmadığı da gösterilmiştir. Tüm bunların sonucunda PRF'nin klinik etkisinin aslında termal hasara bağlı olmadığı kanıtlanmıştır.

Cahana ve ark (71) ise yaptıkları hayvan çalışmasında, hipokampus kesitleri üzerinde, farklı sıcaklıklarda morfolojik ve elektrofizyolojik açıdan PRF ile CRF'yi karşılaştırmışlar, RF probuna 500 μ m'den daha yakın hücrelerde tüm gruplarda sellüler hasar gelişebileceğini ortaya atmışlardır. Ayrıca bu çalışmada PRF ile uyarılmış eksituar iletimde geçici bir inhibisyon saptanmış, sinaptik aktivitenin ise tam geri dönüşü sadece birkaç dakika almıştır. Bu sonuç ile PRF'nin akut nöromoduluar etkisi olduğu söylenebilir. Hipokamustaki uyarılmış sinaptik cevapların şiddetinin, aktive aksonal fibril sayısı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir.

Shabat ve ark (72); en az 6 aydır konservatif tedaviye cevap vermeyen kronik, nöropatik, spinal ağrısı olan 28 hastaya PRF uygulamışlar ve bu hastaları yaklaşık 1 yıl boyunca takip etmişlerdir. Bir yıllık izlem sonucunda hastaların % 68'inin ağrılarında önemli düzelmeler olduğu gösterilmiş ve hastaların hiçbirinde ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir. Ancak sadece 6 hastada işleme bağlı rahatsızlık saptanmış, bu durum 3 haftada spontan olarak düzelmiştir.

İdiyopatik Trigeminal Nevralji tedavisinde CRF ile Gasserian ganglion blokajının etkin bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Erdine ve ark (73)'nin çalışmasında,

idiyopatik trigeminal nevralsi'li 40 hasta rastgele 2 gruba ayrılmış ve hastaların bir kısmı CRF ile tedavi edilirken, diğeri gruba da PRF uygulanmıştır. Hastaların ağrı yoğunluğu değerlendirilirken Vizuel Analog Skala (VAS) ve Hasta Memnuniyet Skalası (PSS) kullanılmıştır. Konvansiyonel RF ile tedaviden sonra, VAS ve PSS skorlarının önemli ölçüde azaldığı saptanmış, PRF grubunda ise sadece 2 hastada ağrı tedavisi sağlanmıştır. Ayrıca PRF grubunda bulunan hastalar 3 ay sonra yeniden ağrı duymaya başlamıştır. Bu çalışma ile PRF'nin idiyopatik trigeminal nevralsi tedavisinde etkin bir yol olmadığını gösterilmiştir.

Özsoylar ve ark (63), ratlarda L5-L6 spinal sinir ligasyonu ile oluşturdukları nöropatik ağrı modelinde, hayvanlara farklı sürelerde PRF uygulamışlar ve tedavinin antiallodinik etki gösterdiğini ancak artan sürenin analjezik etkiye katkıda bulunmadığını kanıtlamışlardır.

Aksu ve ark (56), parsiyel siyatik sinir ligasyonu ile oluşturdukları tavşan siyatik nöropatik ağrı modelinde, tavşanların L5-L6 dorsal kök sinirlerine PRF uygulayarak antihiperalezik ve antiallodinik etki sağlandığını göstermişlerdir.

Ekstremitte amputasyonlarından sonra gelişen, Fantom veya güdük ağrısı olarak nitelendirilen nöropatik ağrı tedavisinde, PRF'nin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ramanavarapu ve ark (74), diz altı amputasyonu sonrası güdük ağrısı gelişen ve geleneksel tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen 2 hastanın L4-L5 dorsal root sinirlerine PRF uygulamışlar, 6 aylık sürede hastalarda etkin ağrı tedavisi sağlamışlardır. Ayrıca bu hastalarda ekstremitte protezi kullanımına adaptasyon da PRF ile artırılmıştır. Wilkes ve ark (75), periferik vasküler hastalık sonucu diz üstü amputasyonu yapılan bir hastanın Fantom ağrısı için siyatik sinire PRF uygulamışlar ve ilk 1 aylık sürede hastanın VAS skorunu 0/10 olarak değerlendirmişlerdir. Hastanın 4 ay boyunca hiç ağrı şikayeti olmamış ve bu sürede hiç ilaç kullanmadığı rapor edilmiştir. Ancak 4 ayın sonunda hastanın ağrıları yeniden başlamış ve işlem tekrarı için hasta yeniden hastaneye başvurmuştur.

Cohen ve ark (45); torakotomi, sternotomi, mastektomi veya diğeri cerrahi prosedürler sonucu kronik torasik ağrısı olan 49 hastanın ağrı tedavilerini PRF veya farmakolojik yöntemlerle yapmışlardır. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış; 1.

grupta 13 hastanın DRG'lerine PRF uygulanmış, 2. grupta 15 hastaya interkostal PRF tedavisi yapılmış ve 3. grupta ise 21 hastada TCA veya antikonvülzanlarla analjezi sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışmanın 6 haftalık sonuçlarında dorsal root PRF tedavisinin bu haftalarda daha etkin olduğu söylene de bu durum istatistiksel olarak gösterilememiştir. Ancak 3 aylık sonuçlar ile dorsal root PRF'nin analjezik etkinliğinin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Analjezi süreleri değerlendirildiğinde interkostal PRF ile ortalama 11.5 hafta analjezi sağlanırken, bu süre dorsal root PRF ile 4.74 ay olarak saptanmıştır. Farmakoterapi ve interkostal PRF'nin analjezik etkinliği karşılaştırıldığında ise gruplar arasında herhangi bir fark gösterilememiştir.

Postherpetik nevralji tedavisi yıllardır antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin) ve antikonvülzanlarla (gabapentin) yapılmaya çalışılmıştır. Kim ve ark (76), inatçı PHN'si olan 49 hastanın dorsal root ganglionlarına PRF uygulamışlar ve 12 aya varan sürede ağrı tedavisi sağlayabilmişlerdir. Özellikle ilk 4 ayda hastaların ağrılarında ciddi rahatlama olduğu gösterilmiştir.

Faset eklem bozuklukları, kronik bel ağrısının önemli nedenlerinden birisidir. Bu eklemler spinal sinirin, dorsal kökünün, medial dalları tarafından innerve edilirler. Tekin ve ark (77), kronik faset eklem ağrısı olan 60 hastada, PRF ve CRF tedavisini karşılaştırmışlar, 6 aylık izlemde CRF grubunda VAS ve Owestry yetersizlik indeksi (ODI) skorlarında önemli azalmalar göstermişlerdir. Ancak PRF ile bu başarı sağlanamamıştır. Ortalama VAS skorları, 1 yılın sonunda PRF ile kontrol grubunda benzer olarak bulunmuş ancak CRF grubunda bu skorların daha düşük olduğu gösterilmiştir. Analjezik gereksinimi kontrol grubunda PRF grubuna göre daha yüksek iken, PRF grubunun analjezik ihtiyacı da CRF grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır (Kontrol> PRF> CRF). Ayrıca hasta memnuniyeti CRF grubunda oldukça iyi iken, diğer gruplarda düşük hasta memnuniyeti gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak, kronik faset eklem ağrılarında CRF ve PRF yöntemlerinin etkin olduğu ancak PRF'nin CRF kadar uzun süreli tedavi sağlamadığı söylenebilir.

Shah ve ark bir vaka sunumunda (78), tonsillektomi sonrası orofarinks, dil kökü ve çenesinde geçmeyen ağrısı olan 84 yaşındaki bir hastanın glossofaringeal sinirine,

floroskopi eşliğinde 3 siklus 120 saniye PRF uygulamışlar; ilk uygulama sonrasında 8.5 ay, ikinci uygulama sonrasında 6 ay ve 3. uygulama sonrasında ise 8 ay analjezik etkinlik sağlamışlardır.

İnsanoğlu soğuk uygulamanın ağrı tedavisinde kullanımını binlerce yıldır bilmektedir. Bu konu hakkında ilk yazılı bilgiler bize Hippocrates'ten kalmıştır. Hippocrates, ağrı tedavisi için yara üzerine kar uygulamıştır (5). Soğuk ile akut doku hasarı -20 °C'de gelişir ama bu derecede doku nekrozu oluşmaz. Doku nekrozu gelişme ihtimali -60 °C ve altındaki sıcaklıklarda daha yüksektir (53).

Kriyoablasyon, bazen bir tedavi şekli olmaktan çıkıp, sinir hasarına neden olabilen zararlı bir prosedüre dönüşebilir. Sıcaklığın derecesi ne kadar azalır ve uygulama süresi ne kadar artarsa, sinir hasarı o kadar fazla olur ve geri dönüşüm için gereken süre de o kadar fazla olacaktır. Yapılan bir çalışmada Linqiu Zhou ve ark (79), tavşan siyatik sinirinde -20, -60, -100, -140 ve -180 derecelerde kriyolezyon oluşturarak, somatosensoryal uyarılmış potansiyellerini (SEP) ve duysal iletim hızını (SCV) değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda -60 °C ve altındaki sıcaklıklarda SEP ve SCV'nin kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca SEP ve SCV'nin ancak postoperatif 40. günden itibaren geriye döndüğü tespit edilmiştir. Kriyolezyon oluşturulan tavşanların ayaklarında, -60 °C ve altındaki sıcaklık dercelerinde, plantar fleksiyon gelişmiş, bu ekstremitelerinin aktiviteleri azalmış ve bu hayvanlarda düşük ayak meydana gelmiştir. Bu nedenle kriyoablasyon sırasında uygulanan sıcaklık oldukça önemlidir ve sinir hasarına neden olmamak için bu çalışmada -60 °C üzerinde bir sıcaklık tercih edilmiştir.

Dondurma siklusununun 3 dakikadan uzun sürmesi tedavi açısından herhangi bir yarar sağlamamaktadır. Sikluslar arası yeterli erime (defrost) zamanı (20 saniyeden uzun ama 40 saniyeden kısa olmalı), bir sonraki dondurma işlemi sırasında daha fazla alanın etkilenmesine izin vermektedir (5). Bu çalışmada dondurma siklusları 2 dakika, erime süresi ise 30 saniye olarak belirlenmiştir (İkişer dakika aralıklarla, toplam 3 kez kriyoablasyon uygulanmıştır).

Kriyoanaljezi; postoperatif ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan periferik sinirleri dondurma tekniğidir. Paradoksik olarak aynı teknik DeLeo ve ark (80)'nin

çalışmasında nöropatik ağrı modeli oluşturabilmek için kullanılmış ve çalışmanın sonucunda siyatik kriyoneörolizis ile ratlarda mononöropati modeli geliştirilmiştir. Siyatik kriyoneörolizis sonrasında tüm hayvanlarda değişen derecelerde ototomi (Periferik sinir hasarı gelişen hayvanların, denerve ekstremitelerine saldırımları ve ondan kurtulmaya çalışmaları) gözlemlenmiş ve belki de gelişen nöropatik ağrıdan ototominin sorumlu olabileceği düşünülmüş ancak nöropatik ağrı tam olarak ototomi ile ilişkilendirilememiştir. Çünkü hayvanların duyuşsal algıları geri döndüğünde ototominin en üst düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Ağrı sinyallerini duyuşsal sinir liflerinden santral sinir sistemine götüren P maddesi, peptid yapılı bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda spinal kordda da P maddesi bulunmaktadır. Yapılan rat çalışmalarına göre; periferik kriyoterapinin spinal kordun dorsal boynuzunda santral etkileri olduğu söylenmiş ve dorsal boynuz P maddesi miktarının kriyoterapi ile azaldığı gösterilmiştir (81). Bu durum kriyoablasyonun, P maddesi üzerinden de analjezik etkinliği olduğunu göstermektedir.

Zakrzewska ve ark (82), paroksizmal trigeminal nevralsisi olan 475 hastanın 145'ine kriyoablasyon, 265'ine RF tedavisi uygulamışlar ve 65 hastaya da mikrovasküler dekompresyon yapmışlardır. Bu hastaların izlemleri yaklaşık 10 yıl süresince devam etmiştir. Kriyoterapi sonrasında komplikasyon gelişimi oldukça nadir olmasına rağmen, RF uygulanan hastaların % 88'inde uzamış duyuşsal kayıp, % 8'inde Anaesthesia Dolorosa ve % 15'inde ise göz problemleri gözlemlenmiştir. Mikrovasküler dekompresyon yapılan hastaların % 11'inde 8. kranial sinir problemleri ortaya çıkarken, % 1'i ise mortaliteyle sonuçlanmıştır. Hiçbir kriyoneöroablasyon hastasında Anaesthesia Dolorosa gelişmemiştir. Kriyoablasyon hastalarının duyuşsal kayıp alanları da oldukça sınırlıdır ancak RF hastalarının % 62'sinde duyuş kaybı hayatlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Nally (83), trigeminal nevralsi nedeniyle kriyoablasyon uygulanan 211 hastayı, 22 sene boyunca izlemiş, çalışmanın sonucunda kriyoneöroablasyonun uzun süreli ağrı tedavisinde etkin olduğunu kanıtlanmıştır.

Tonsillektomi, sıklıkla uygulanan cerrahi prosedürlerden biri olmasına rağmen, ağrı tedavisi, tonsillektomilerde önemli bir problemdir. Sinir irritasyonu, inflamasyon ve

faringeal kas spazmı postoperatif tonsillektomi ağrısıyla ilişkili olabilir. Robinson ve Purdie'nin randomize kontrollü çalışmasında (84), 59 hasta kriyoablasyon ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış, kriyoablasyon grubunda glossofaringeal sinir tonsiller fossada dondurulmuştur. Tedavi sonucunda, kriyoablasyon grubunda 10 gün süresince ağrı tedavisi sağlanmış, hastaların iş ve okullarına dönüşleri kontrol grubuna göre ortalama 4 gün daha kısa zaman almıştır.

Torakotomi, pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilen ağrılı bir prosedürdür ve cerrahi sonrasında atelektazi, pnömoni gibi komplikasyonlar gelişebilir. Post-torakotomi ağrı sendromu ve interkostal nevralji torakotominin diğer komplikasyonları arasında yer alır. Etkin bir analjezi pulmoner komplikasyonları ve postorakotomi ağrı sendromu gelişme ihtimalini azaltabilir veya bu komplikasyonların oluşmasını engelleyebilir (85).

Epidural analjezi, post-torakotomi ağrı tedavisinde oldukça etkin bir yöntemdir. Ju ve ark (86), post-torakotomi ağrı kontrolünde epidural analjezi ile interkostal kriyoanaljeziyi karşılaştırmışlar, gruplar arasında hareket veya dinlenme halinde analjezi açısından herhangi bir fark gösterememişlerdir. İki grupta da kronik ağrı gelişme insidansı benzerdir ancak kriyoablasyon grubunda, allodini benzeri ağrı gelişme insidansı postoperatif 6. ve 12. aylarda epidural grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Belki de kriyoneuroablasyon, nöropatik ağrı insidansını artıran bir faktör olarak nitelendirilebilir.

Brichon ve ark (87), parankimal hastalıkları nedeniyle elektif torakotomi geçiren 120 hastada epidural analjezi ile kriyoanaljezi yöntemlerini karşılaştırmışlar ve analjezik etkinliğin epidural analjezi ile çok daha iyi olduğunu kanıtlamışlardır. İntravenöz analjezik gereksiniminin, epidural analjezi grubunda postoperatif ilk 3 günde azalmış olduğu gözlenirken, kriyoanaljezi grubunda sadece operasyon gününde daha az intravenöz analjeziye ihtiyaç duyulmuştur. Aynı çalışmada postoperatif 1, 2, 3 ve 7. günlerde solunum fonksiyonlarından vital kapasite (VC) ve 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) gruplar arasında karşılaştırılmış, epidural analjezi grubunda postoperatif 3. günde FEV_1 'de ve postoperatif 7. günde VC'de anlamlı

artış gösterilmiştir. Kriyoanaljezi de FEV₁ ve VC'de ılımlı bir artışa neden olmuş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır.

Yang ve ark (85), torakotomi uygulanan 90 hastada epidural analjezi ile epidural+kriyoanaljezi yöntemlerini karşılaştırmışlar, operasyonun 1. haftasında epidural+kriyoanaljezi grubunda pulmoner fonksiyonların daha erken iyileştiğini ve ek analjezik gereksiniminin bu grupta daha az olduğunu göstermişlerdir. Ancak postoperatif 6 aylık sürede epidural+kriyoanaljezi yöntemi, sadece epidural analjeziye göre post-torakotomi ağrı sendromu gelişimi açısından herhangi bir fayda sağlayamamıştır.

Orr ve ark (88) ve Pastor ve ark (89), posttorakotomi ağrı sendromunun tedavisinde kriyoablasyon ve parenteral opioidleri karşılaştırmışlar, kriyoanaljezinin ağrı tedavisi ve pulmoner fonksiyonlar üzerinde önemli düzeltici etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Sepsas ve ark (90)'nın çalışmasında, 50 torakotomi hastası rastgele iki gruba ayrılmış, postoperatif analjezi sağlamak amacıyla bir gruba hasta kontrollü analjezi pompası (PCA), diğer gruba ise PCA+kriyoanaljezi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda PCA+kriyoanaljezi grubunda erken postoperatif dönemde morfin gereksinimi azalmıştır. Aynı çalışmada hastaların arteriyel kan gazı analizleri ve pulmoner fonksiyonları da değerlendirilmiş; PCA+kriyoanaljezi grubunda asidotik pH seviyeleri ile daha az karşılaşmıştır. Diğer önemli bir bulgu ise PCA+kriyoanaljezi grubunda, hastaların FEV₁ değerleri postoperatif 2 ay sonra, cerrahi öncesi FEV₁ değerlerine ulaşmıştır. Bu çalışmanın aksine Sook ve ark (91) çalışmasında, torakotomi geçiren 50 hastaya PCA veya PCA+kriyoanaljezi uygulanmış ancak gruplar arasında postoperatif ağrı, analjezik gereksinimi, yan etkiler, respiratuar komplikasyonlar veya posttorakotomi ağrı prevalansı açısından fark bulunamamıştır. Ama aynı çalışmada postoperatif 7. günde PCA+kriyoanaljezi grubunda FEV₁ ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde önemli artışlar gösterilmiştir.

Carmen ve ark (92), PHN veya torakotomi sonrası interkostal nevraljisi olan 43 hastaya kriyoablasyon uygulamış, işlem sonrası ilk 24 saatte hastaların ağrılarında

ciddi azalma saptamışlardır. Kriyönörolizis uygulamasından 3 ay sonra hastaların % 50'si ağrılarının olmadığını belirtmişlerdir. Ancak Jones ve ark (93), PHN tedavisinde kriyoablasyonun beklenen etkiyi sağlamadığını göstermişler ama aynı çalışmada torasik cerrahi skar ağrısında kriyoanaljeziyi etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirmişlerdir.

Sonuç olarak; nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı gündemde olan PRF ve kriyoablasyon yöntemlerinin, analjezik etkinliklerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, her iki yöntemin de nöropatik ağrı üzerine etkin olduğu ancak etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir.

6. SONUÇLAR

- 1.** Siyatik sinir üzerine uygulanan Pulse Radyofrekans Termokoagülasyon yönteminin, siyatik nöropatik ağrı tedavisinde etkin bir yöntem olduğu saptanmıştır.
- 2.** Siyatik sinir üzerine uygulanan Kriyoablasyon yönteminin, siyatik nöropatik ağrı tedavisinde etkin bir yöntem olduğu saptanmıştır.
- 3.** Siyatik nöropatik ağrı tedavisinde, Pulse Radyofrekans Termokoagülasyon ve Kriyoablasyon yöntemlerinin birbirlerine herhangi bir üstünlükleri bulunmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanism of neuropathic pain. Br J Anaesth 2001;87:12-26.
2. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999;353:1959-64.
3. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. J Pain Symptom Manage 2003;25:4-11.
4. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydin S, Sav A, Bilir A. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. Eur J Pain 2005;9:251-6.
5. Trescot AM. Cryoanalgesia in Interventional Pain Management. Pain Physician 2003;6:345-60.
6. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms (2nd ed) IASP Pres, Seattle 1994, pp. 394.
7. Aydınlı I. Ağrının Fیزیopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):8-13.
8. Erdine S. Ağrı (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007, s. 20-48.
9. Katz WA, Rothenberg R. The Nature of Pain: Pathophysiology. J Clin Rheumatol 2005;11:11-5.
10. Raj PP. Practical Management of Pain (2nd ed) Mosby-Year Book, Georgia 1992, pp. 66-76.
11. Erdine S. Ağrı (1. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2000, s. 9-12.
12. Erdine S. Ağrı (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007, s. 145.

13. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:129-36.
14. Xu GY, Huang LY, Zhao ZQ. Activation of silent mechanoreceptive cat C and A δ sensory neurons and their substance P expression following peripheral inflammation. *J Physiol* 2000;15:339-48.
15. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629-32.
16. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105-11.
17. Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM, Hansson P. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999;83:459-70.
18. Aydınlı I, Pekel AF, Dikmen Y, Sun S. Kronik ağrı tedavisinde perinöral morfin. *Ağrı* 1991;3:4.
19. Rittner HL, Brack A, Machelska H et al. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 2001;95:500-8.
20. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system: friend or foe? *Anaesthesist* 2002;51:351-8.
21. Machelska H, Stein C. Pain control by immune-derived opioids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:533-6.
22. Machelska H, Stein C. Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002;95:1002-8.
23. Freeman R. The Treatment of Neuropathic Pain. *CNS Spectr* 2005;10:698-706.
24. Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005;11:111-22.

25. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
26. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004;74:2605-10.
27. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
28. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
29. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *MPain* 2001;94:215-24.
30. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
31. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
32. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.
33. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83.
34. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.

35. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999;80:533-8.
36. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
37. Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:949-65.
38. Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve* 1993;16:1040-8.
39. 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* 2002;50:850-5.
40. Racz GB, Ruiz-Lopez R. Radiofrequency procedures. *Pain Pract* 2006;6:46-50.
41. Cosman ER Jr, Cosman ER Sr. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Med* 2005;6:405-24.
42. Bogduk N. Pulsed radiofrequency. *Pain Med* 2006;7:396-407.
43. Koyyalagunta D, Mazlomdoost D. Radiofrequency and cryoablation for cancer pain. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2010;14:3-9.
44. Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McLarty J, Bogduk N. Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint pain. *Spine* 2000;25:1270-7.
45. Cohen SP, Sireci A, Wu CL, Larkin TM, Williams KA, Hurley RW. Pulsed radiofrequency of the dorsal root ganglia is superior to pharmacotherapy or pulsed radiofrequency of the intercostal nerves in the treatment of chronic postsurgical thoracic pain. *Pain Physician* 2006;9:227-35.

46. Abejón D, Reig E. Is pulsed radiofrequency a neuromodulation technique? *Neuromodulation* 2003;6:1-3.
47. Rhame EE, Levey KA, Gharibo CG. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. *Pain Physician* 2009;12:633-8.
48. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:377-90.
49. Tatli S, Morrison PR, Tuncali K, Silverman SG. Interventional MRI for oncologic applications. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10:159-70.
50. Silverman SG, Tuncali K, vanSonnenberg E et al. Renal tumors: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients. *Radiology* 2005;236:716-24.
51. Baust J, Gage AA, Ma H, Zhang CM. Minimally invasive cryosurgery--technological advances. *Cryobiology* 1997;34:373-84.
52. Evans PJ, Lloyd JW, Jack TM. Cryoanalgesia for intractable perineal pain. *J R Soc Med* 1981;74:804-9.
53. Singh K, Ledet E, Carl A. Intradiscal therapy: a review of current treatment modalities. *Spine* 2005;30:20-6.
54. Abbadie C, Lindia JA, Cumiskey AM et al. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7947-52.
55. Dong H, Sun H, Magal E et al. Inflammatory pain in the rabbit: a new, efficient method for measuring mechanical hyperalgesia in the hind paw. *J Neurosci Methods* 2008;168:76-87.

56. Aksu R, Uğur F, Bicer C et al. The efficiency of pulsed radiofrequency application on L5 and l6 dorsal roots in rabbits developing neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:11-5.
57. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-18.
58. Tüzüner F. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı (1. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri*, Ankara 2010, s. 1722.
59. Malmberg AB, Basbaum AI. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain* 1998;76:215-22.
60. Choi JI, Kim WM, Yoon MH, Lee HG. Antiallodynic Effect of Thalidomide and Morphine on Rat Spinal Nerve Ligation-induced Neuropathic Pain. *Korean J Pain* 2010;23:172-8.
61. Lee JB, Choi SS, Ahn EH et al. Effect of perioperative perineural injection of dexamethasone and bupivacaine on a rat spared nerve injury model. *Korean J Pain* 2010;23:166-71.
62. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd Sitzman B. Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine* 2004;29:1352-4.
63. Ozsoylar O, Akçali D, Cizmeci P, Babacan A, Cahana A, Bolay H. Percutaneous pulsed radiofrequency reduces mechanical allodynia in a neuropathic pain model. *Anesth Analg* 2008;107:1406-11.
64. Tun K, Cemil B, Gurcay AG et al. Ultrastructural evaluation of Pulsed Radiofrequency and Conventional Radiofrequency lesions in rat sciatic nerve. *Surg Neurol* 2009;72:496-500.
65. Balogh SE. Transcutaneous application of pulsed radiofrequency: four case reports. *Pain Pract* 2004;4:310-3.

66. Navani A, Mahajan G, Kreis P, Fishman SM. A case of pulsed radiofrequency lesioning for occipital neuralgia. *Pain Med* 2006;7:453-6.
67. van Kleef M, Spaans F, Dingemans W, Barendse GA, 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* 1993;52:49-53.
68. Van Zundert J, de Louw AJ, Joosten EA et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology* 2005;102:125-31.
69. Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, Noguchi T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: roles of descending adrenergic and serotonergic systems. *Eur J Pain* 2009;13:249-52.
70. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine* 2005;30:1008-13.
71. Cahana A, Vutskits L, Muller D. Acute differential modulation of synaptic transmission and cell survival during exposure to pulsed and continuous radiofrequency energy. *J Pain* 2003;4:197-202.
72. Shabat S, Pevsner Y, Folman Y, Gepstein R. Pulsed radiofrequency in the treatment of patients with chronic neuropathic spinal pain. *Minim Invasive Neurosurg* 2006;49:147-9.
73. Erdine S, Ozyalcin NS, Cimen A, Celik M, Talu GK, Disci R. Comparison of pulsed radiofrequency with conventional radiofrequency in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *Eur J Pain* 2007;11:309-13.
74. Ramanavarapu V, Simopoulos TT. Pulsed radiofrequency of lumbar dorsal root ganglia for chronic post-amputation stump pain. *Pain Physician* 2008;11:561-6.
75. Wilkes D, Ganceres N, Solanki D, Hayes M. Pulsed radiofrequency treatment of lower extremity phantom limb pain. *Clin J Pain* 2008;24:736-9.

76. Kim YH, Lee CJ, Lee SC et al. Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1140-3.
77. Tekin I, Mirzai H, Ok G, Erbuyun K, Vatansever D. A comparison of conventional and pulsed radiofrequency denervation in the treatment of chronic facet joint pain. *Clin J Pain* 2007;23:524-9.
78. Shah RV, Racz GB. Pulsed mode radiofrequency lesioning to treat chronic post-tonsillectomy pain (secondary glossopharyngeal neuralgia). *Pain Pract* 2003;3:232-7.
79. Zhou L, Shao Z, Ou S. Cryoanalgesia: electrophysiology at different temperatures. *Cryobiology* 2003;46:26-32.
80. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain* 1994;56:9-16.
81. Deleo JA, Coombs DW. Autotomy and decreased spinal substance P following peripheral cryogenic nerve lesion. *Cryobiology* 1991;28:460-6.
82. Zakrzewska JM. Cryotherapy for trigeminal neuralgia: a 10 year audit. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991;29:1-4.
83. Nally FF. A 22-year study of paroxysmal trigeminal neuralgia in 211 patients with a 3-year appraisal of the role of cryotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:17-23.
84. Robinson SR, Purdie GL. Reducing post-tonsillectomy pain with cryoanalgesia: a randomized controlled trial. *Laryngoscope* 2000;110:1128-31.
85. Yang MK, Cho CH, Kim YC. The effects of cryoanalgesia combined with thoracic epidural analgesia in patients undergoing thoracotomy. *Anaesthesia* 2004;59:1073-7.
86. Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain* 2008;12:378-84.

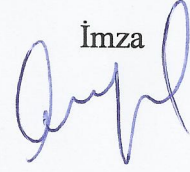
- 87.** Brichon PY, Pison C, Chaffanjon P et al. Comparison of epidural analgesia and cryoanalgesia in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:482-6.
- 88.** Orr IA, Keenan DJ, Dundee JW. Improved pain relief after thoracotomy: use of cryoprobe and morphine infusion. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:945-8.
- 89.** Pastor J, Morales P, Cases E et al. Evaluation of intercostal cryoanalgesia versus conventional analgesia in postthoracotomy pain. *Respiration* 1996;63:241-5.
- 90.** Sepsas E, Misthos P, Anagnostopulu M, Toparlaki O, Voyagis G, Kakaris S. The role of intercostal cryoanalgesia in post-thoracotomy analgesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:814-8.
- 91.** Gwak MS, Yang M, Hahm TS, Cho HS, Cho CH, Song JG. Effect of cryoanalgesia combined with intravenous continuous analgesia in thoracotomy patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:74-8.
- 92.** Green CR, de Rosayro AM, Tait AR. The role of cryoanalgesia for chronic thoracic pain: results of a long-term follow up. *J Natl Med Assoc* 2002;94:716-20.
- 93.** Jones MJ, Murrin KR. Intercostal block with cryotherapy. *Ann R Coll Surg Engl* 1987;69:261-2.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşe ÇAPAR'a ait "Nöropatik ağrı oluşturulan tavşanlarda siyatik sinire uygulanan Pulse Radyofrekans Termokoagulasyon ve Kriyoablasyon yöntemlerinin analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 05.07/2013

İmza



Üye: Prof. Dr. Adem BOYACI İmza

Üye: Prof. Dr. Gülen GÜLER İmza

Üye: Doc. Dr. Fatih UĞUR İmza