

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LOMBER RADİKÜLOPATİLERDE TRANSFORAMİNAL
EPİDURAL STEROİD İLE EPİDURAL STEROİD ve
HİYALURONİDAZ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gökçer UĞUR

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. İbrahim AŞIK

ANKARA

2008

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Reanimasyon ve Algoloji Anabilim Dalı' ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen sayın Doç. Dr. İbrahim Aşık' a, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Anesteziyoloji Reanimasyon ve Algoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Filiz Tüzüner şahsında tüm öğretim üyelerine, bu tez çalışmasının maddi desteğini sağlayan başta sayın Prof. Dr. Asuman Uysalel olmak üzere tüm ARUD yönetimine, tez çalışmamın yazım aşamasında yardımını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Ali Abbas Yılmaz' a ve her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökçer UĞUR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması.....	3
Akut ağrı.....	7
Kronik ağrı.....	8
Ağrı Ölçüm Yöntemleri.....	10
Bel Ağrısı	12
Bel Ağrısında Patofizyoloji.....	14
Anatomi.....	16
Ağrıda Non Opioid Farmakolojik Girişimler.....	20
1. Antidepresanlar:	20
2. Antikonvülzanlar:.....	21
3. Nöroleptikler:	21
4. Kortikosteroidler:	21
Transforaminal Yöntem ve Tarihçesi.....	22
1. Transforaminal Epidural Uygulamalarda Teknik.....	22
2. Transforaminal Uygulamanın Endikasyonları	27
3. Transforaminal Yöntemde Komplikasyonlar.....	28
4. Transforaminal Uygulamada Steroidler.....	30
Hiyaluronidaz.....	33
Lokal Anestezikler	35
Lokal Anesteziklerin Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri	36
Lokal Anestezik Toksisitesi.....	37
Levobupivakain.....	39
Epidural Fibrozis.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	75
7. ÖZET.....	76
8. SUMMARY	78
9. KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metilisoxazole-4-propionikasit
BAI	:Bel Ağrısı İndeksi
NMDA	:N-metil-D-aspartat
FDA	Federal Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)
GABA	: γ -amino bütirik asit
GTP	:Guanozin trifosfat
HYALASE	:Hyaluronidaz
INR	:International Normalisation Ratio
iv	:İntravenöz
μm	:Mikrometre
mm	:Milimetre
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASSSS	:North American Spine Society Satisfaction Scale (Memnuniyet Skalası)
NRS	:Numerik Rating Skalası
NSAID	:Non-steroidal Anti Inflatuar drugs
OLBPDI	:Oswestry Bel Ağrısı Değerlendirme Formu
RLM	:Roland-Morris Bel Ağrısı Sorgulama
SSS	:Santral sinir sistemi
SPSS	:Statistical Package for Social Science
ST	:Safe triangle
VLF	:Ventriküler lateral funikulus

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Sık kullanılan kortikosteroidler.....	33
Tablo 2.2 Sinir liflerinin tipleri ve fonksiyonları.....	35
Tablo 2.3. Lokal anesteziğin gruplaması.....	37
Tablo 3.1 Numerik Derecelendirme Skalası (NRS).....	46
Tablo 3.2 Bel Ağrısı İndeksi (BAI).....	47
Tablo 3.3. Fonksiyonel Rating Skalası.....	48
Tablo 3.4. Oswestry Bel Ağrısı Değerlendirme Formu (OLBPDI).49-	50
Tablo 3.5. Rolland-Morris Bel Ağrısı Sorgulama Formu (RMLBPQ).	51
Tablo 3.6. McGill Ağrı Sorgulama-Kısa Form..	52
Tablo 3.7. Hasta memnuniyeti indeksi (North American Spine Society; NASS)..	53
Tablo 4.1. Demografik veriler.....	55
Tablo 5.1. Kaudal, interlaminar ve transforaminal enjeksiyonların dezavantajları...	67
Tablo 5.2 Epidural steroid enjeksiyonda başarısızlığın nedenleri.....	68
Tablo 5.3. Transforaminal epidural steroid uygulamalarının etkinliği...	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1. Bel ağrısına neden olan yapılar.....	16
Şekil 2.2. Vertebral kanal.....	17
Şekil 2.3. Safe triangle (ST) (Güvenli Üçgen Bölge)	23
Şekil 2.4. Transforaminal uygulamada kontrast yayılımı.....	24
Şekil 2.5. S ₁ kökte kontrast yayılımı.....	25
Şekil 2.6. Transforaminal enjeksiyonlarda kontrast yayılım paternleri.....	26
Şekil 2.7. İntravenöz enjeksiyon.....	29
Şekil 4.1. “NRS-otururken” ölçümlerinin karşılaştırılması	56
Şekil 4.2. “NRS-ayakta” ölçümlerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.3. “NRS-yürürken” ölçümlerinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.4. “BAI-Bel Ağrısı İndeksi”	59
Şekil 4.5. “Oswestry Bel Ağrı İndeksi”.....	60
Şekil 4.6. “Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası”.....	61
Şekil 4.7. “McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu”.. ..	62
Şekil 4.8. Grup 1 ve Grup 2 için “Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi”.....	63

GİRİŞ ve AMAÇ

Bel ağrısı medikal ve sosyoekonomik problemlere yol açan bir sorundur^{1,2,3,4,5} . Neredeyse herkesin zaman zaman bel ağrısı şikayeti olsa da, toplumun sadece az bir kesimi kronik bel ağrısı şikayeti ile doktora başvurmaktadır. Akut bel ağrısından şikayet eden hastaların ancak % 8'inde kronik bel ağrısı izlenmektedir⁶. Hastaların yarısından fazlasında günlük yaşamlarında ve iş yapabilme yeteneklerinde kısıtlılık mevcuttur. İntervertebral disk hernisi lumbosakral radikülopatinin en sık sebebidir ve hastaların % 10-15'inde cerrahiye ihtiyaç duyulur⁷. Hastaların büyük çoğunluğu ise konservatif tedaviye yanıt verir⁸. Bel ağrısı ve/veya radikülopati için sıkça kullanılan konservatif tedaviler arasında oral medikasyonlar, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve epidural steroid uygulamaları sayılabilir. Cerrahi dışı tedavilere yatak istirahati, oral medikasyonlar, bel korsesi kullanımı, fizik tedavi de eklenmektedir.

Bel ağrısı için epidural steroid uygulaması ilk olarak 1952 senesinde Robecchi ve Capra tarafından tanımlanmıştır⁹. Epidural steroid enjeksiyonları kaudal, interlaminar veya transforaminal olarak uygulanabilir. Epidural steroid uygulamalarının % 20 den % 100'e kadar değişen başarı oranları bildirilmektedir¹⁰ .

Kronik ağrıya neden olan epidural fibrozis cerrahiye de içeren tedavi yöntemlerine cevap vermeyen modern tıbbın sık karşılaşılan bir sorunudur. Epidural aralıkta adezyonlar cerrahi, disk hernisi, disk parçalanması, enfeksiyon ,vertebral korpus fraktürü, araknoidit, mekanik instabilite, pseudomeningosel, travma gibi pek çok etyolojiye bağlı olarak görülebilir¹¹. Epidural fibrozisin kronik ağrıya yol açtığı üzerinde durulmaktadır. Epidural fibrozis; araknoidit olsun veya olmasın genellikle spinal cerrahi sonrası görülen bir komplikasyondur ve başarısız cerrahi sendromu (failed back sendromu) başlığı altında tanımlanır. Her iki durum da genellikle spinal destek yapıların manüplasyonu sonucu oluşur. Her iki durum da inflamatuvar reaksiyon sonucunda sinir dokusunun skar doku içine sıkışması ve sinir kökü basısı ve gerilimine bağlıdır. Bu durum genelde lumbal bölgede ve kauda ekinada görülür.

Bulgu ve semptomlar; bel ağrısı, radiküler ağrı, sfinkter yetmezliği, kısıtlı hareket, kas spazmı, kontraktür, motor ve refleks değişimler gibi çoklu sinir kökü bası bulgularıdır. Tipik olarak ağrı sürekli ve yanıcı tarzdadır. Bazı durumlarda ağrı ve kısıtlılık ciddidir. Analjezik bağımlılığına bu hastalarda sıkça rastlanmaktadır.

Hyaluronidaz bağ dokusundaki hiyaluronik asidi yıkarak geçirgenliği artırır ve verilen ilacın dağılımına yardımcı olur. İlaç hiyaluronik asidin C₁ glukozamin ve C₄ glukronik asit arasındaki glukozamin bağına hidrolize ederek parçalar. Bu durum hücreler arası viskoziteyi azaltır. Sonuçta enjekte edilen ilacın dağılım ve emilimi artar. Lokal anestezi sırasında hiyaluronidaz, anestezi etki alanını genişletmek ve anestezi başlangıç süresini hızlandırmak için kullanılır. Opere olmayan hastalarda da epidural aralıkta disk hernisi, disk parçalanması, vertebral korpus fraktürü, araknoidit, mekanik instabilite, pseudomeningosel, travma gibi nedenlerle epidural adezyonlar oluşabileceği bilindiği için bu hasta grubunda da hiyaluronidazın, oluşması muhtemel skar dokusunun yıkımına yol açarak ve steroid ile lokal anesteziğin yayılımını artırarak kronik ağrı kontrolünün etkinliğini artırabileceği düşünüldü..

Bu çalışmada kronik bel ağrısı olan cerrahi girişim uygulanmamış hastalarda transforaminal yolla verilen steroid ve lokal anestezi ile steroid, lokal anestezi ve hiyaluronidazın ağrı kontrolündeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yeni bin yılda kronik ağrı hala sık görülen ve tedavide zorluklarla karşılaşılan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır^{12,13,14}. Kronik ağrının iyi anlaşılabilmesi için tanı, tedavi yöntemleri ve modern pratikte kullanılan ilaçların iyi bilinmesi gerekir. Kronik ağrıda yaşam kalitesini bozan; uyku bozukluğu, sinirlilik, yaşama isteğinde azalma, iyileşme umudunda azalma gibi durumlar görülür¹⁵. Bu durum özellikle bel ağrısı olan yaşlı kadın hastalarda bilişsel, sosyal ve ailevi iletişimi bozarak bir ölüm kalım meselesi haline gelir.

Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması

Diğer bilinçli duyular gibi, normal ağrı algılanması da reseptör gibi davranan, uyarıyı alıp sonra onu santral sinir sistemine ileten özelleşmiş nöronlara bağlıdır. Duyu sıklıkla protopatik (noksiyus) veya epikritik (noksiyus olmayan) olarak tanımlanır. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, propriyosepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın lifli miyelinli sinir lifleri ile iletilir. Buna karşılık protopatik duyu (ağrı) yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince hafif miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleri ile iletilir.

Ağrının algılanmasından temelde sorumlu olan iki tip sinir lifi mevcuttur. Bunlar kalın, miyelinli ve hızlı iletimli A β lifleri ile yavaş iletimli, ince miyelinli A δ ve miyelinsiz C tipi liflerdir. Keskin ağrılar kalın liflerle taşınmaktadır (mekanik uyarılar sonucu oluşan ağrılar). C tipi lifler ise yanıcı ve inatçı ağrıdan sorumludur (İnflamasyon sonucu oluşan ağrı). Ciltteki doku hasarı ile birlikte A δ ve C afferentlerinin değişik hücre cisimlerinde lokalize olmuş terminal son uçları aktive olur. Visseral dokular da C afferent liflerden zengin olup, ayrıca A δ liflerini de içermektedirler. Bu lifler nosiseptif uyarı oluşturabilecek hastalıklar, inflamasyon, kontraksiyon, iskemi vs. durumlarında uyarılırlar .

Travma, hastalıklar, inflamasyon gibi sebeplerle hasarlı dokudan, nosiseptörleri çevreleyen ekstrasellüler sıvıya endojen kimyasal maddeler (Sitokinler, serotonin, lökotrienler, sinir büyüme faktörleri, inflamatuvar nörotransmitterler, hidrojen iyonları, norepinefrin, bradikinin, histamin, potasyum iyonları, prostoglandinler, pürinler) salınır. Bu nosiseptörler aktive edildiklerinde noksiyus uyarıyı dorsal spinal boynuz taşır. Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik afferent liflerin hücre cismi (1.nöron) arka kök gangliyonlarında yer alır. Buradan çıkan lifler spinal korda girerek substantia gelatinozada arka boynuz hücreleri ile sinaps yaparlar (2.nöron). Bu nöronun aksonları ise kontrlatel spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. 2. sıra nöronları ise 3. sıra nöronları ile talamik nukleusta sinaps yapar. Bu nöronun uzantıları da internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral girusun postsantral girusuna ulaşan projeksiyonlar gönderir. Birinci nöronun spinal kord arka boynuzunda sinaps yaptıkları yerde gri cevher “rexed laminaları” denilen 10 laminaya ayrılmıştır. Ağrı iletiminde substantia gelatinoza adını alan lamina II ve III ‘ün yeri vardır. Bu seviyelerde γ -amino bütirik asit (GABA), endojen opioidler (enkefalin), asetil kolin, $\alpha 2$ -agonistler ve serotonin gibi inhibitör nörotransmitterler önemli rol oynamaktadır. Substantia gelatinozada bulunan enkefalinerjik ara nöronlar enkefalin ve substans-P salınımını azaltarak presinaptik, ayrıca 1.nörondan 2.nörona iletimi baskılayarak postsinaptik iletimi baskırlar. 2.nöron aksonları rexed laminaları arasından substantia gelatinozayı geçerek karşı tarafta spinoretiküler, spinotalamik ve spinomezensefalik traktuslardan oluşan ventriküler lateral funikulusa (VLF) bağlantı yaparlar. VLF’nin lateral parçası (neospinotalamik sistem) lateral talamus ve serebral korteksle ilişkili olup, ağrılı uyarıların lokalizasyonu ve yer/zaman ilişkisinin analiz edilerek algılanmasında önemlidir.

Dorsal boynuz nöronlarının alıcı alan özelliklerinin değişebilir olduğu bilinmektedir. Primer duyuşal liflerden gelen sinaptik akım normal şartlarda postsinaptik hücrelerden aksiyon potansiyeli deşarjı oluşturabilmesi için çok düşük amplitüdedir. Postsinaptik eksitatör potansiyellerin aksiyon potansiyeli eşik değerini aşabilmesi için tekrarlaması veya sumasyonu gerekmektedir. Alıcı alanın bir bölümünde, genellikle merkezinde yeterli uyarıların hücrede bir aksiyon potansiyeli oluşturabilecekleri “ateşlenme zonu” oluşur. Bunun çevresinde ise aksiyon

potansiyeli oluşturmamayan, eşik altı periferik akımlarla oluşturulan “subluminal zon” bulunur. Bu mekanizma “alıcı alan plastisitesi” sayesinde nöronların artan eksitabilitesi ile, eşik altı akımların eşik üstü cevaplara çevrilebilmesine uygun bir ortam sağlar. Sonuçta artmış eksitabilite, alıcı alan yüzeyinde genişleme, eşik üstü uyarılara oluşan cevabın süresi ve şiddetinde artış ve eşik değerinin düşmesi ile mekanoreseptör cevaplarında artış gözlenir.

Sinaptik sinyal mekanizmasında, postsinaptik etkilerden sorumlu üç iyonotropik glutamat reseptörü mevcuttur. Bunlar α -amino-3-hidroksi-5-metilsoxazole-4-propionikasit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve kainat reseptörleridir. Bu reseptörler santral sinir sisteminde sinaptik sinyal mekanizmasında mediasyon ve modulasyonda önemli rol oynayan eksitatör nörotransmitterlerin reseptörleridir. Glutamaterjik nöronlarda bu üç reseptör de bulunmasına rağmen, sinaptik dağılımları farklılık gösterir. Eksitatör sinapsların çoğunda NMDA reseptör konsantrasyonu yüksek, buna karşılık AMPA reseptör konsantrasyonu düşüktür. Kainat reseptörlerinin ise eksitatör sinapslarda glutamata postsinaptik cevap oluşumunda, ayrıca presinaptik inhibitör nörotransmitter olan γ -amino bütirik asit (GABA) salınımının regülasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir.

Son yıllarda santral sensitizasyonda rol oynayan nörotransmitterler ve mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır. Santral sensitizasyonda ilk basamak dorsal boynuz nöronlarında A δ ve C lifleri ile oluşan yavaş sinaptik potansiyellere bağlıdır. Bu potansiyeller A β lifleri ile oluşturulan yavaş sinaptik potansiyellerden 2000 kez daha uzundur. Bu yavaş potansiyel oluşumundan, nosiseptör akson terminalleri, eksitatör aminoasit transmitter glutamat, nöropeptidler ve özellikle taşıkininler, substans-P ile nörokinin A' nın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu yavaş potansiyeller uzun dönemde düşük frekansta tekrar eden nosiseptör akımlar ile potansiyel sumasyona neden olurlar. Böylece progresif olarak artan ve uzun süren depolarizasyon oluşmasına neden olurlar. Bu kümülatif depolarizasyon NMDA reseptörlerinin glutamat ile ve muhtemelen taşıkinin reseptörlerinin P maddesi ve nörokinin A ile aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile ligand ve voltaj bağımlı iyon kanallarıyla Ca akımı, GTP bağı protein aktivasyonu, spinal nöron hücrelerinde

ikincil haberci seviyelerinde fosforile edici protein ve protein kinaz aktivasyonunun artması gibi değişiklikler meydana gelir. Substans P' ye cevap olarak oluşan protein kinaz aktivasyonunun spinal nöron NMDA reseptörleri üzerine, bu reseptörlerin Mg blokajına duyarlılığını azaltarak etkinliğini arttırıp, pozitif feed back etki oluşturdukları gösterilmiştir. İkincil haberciler erken gen aktivasyonu ile proteinlerin ekspresyon seviyelerini değiştirerek indirekt olarak etkilerler. Son yıllarda cerrahi uyarı başlamadan önce nosiseptörlerin bloke edilmesinin santral sensitizasyonu önleyerek daha etkin analjezi sağlayacağı düşünölmektedir.

Ağrı sadece bir duyu değil aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Assosiation for the Study of Pain) ağrıyı “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla tanımlanan, hoş olmayan duygusal veya duygusal deneyim” olarak tanımlamaktadır. Bu tanımlama ağrının objektif, fizyolojik duyu yönü ve subjektif, duygusal ve psikolojik komponentleri arasındaki ilişkiyi tanımlar.

Nosisepsiyon terimi nosi'den (Latince zarar veya yaralanma) gelir, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur, fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Bu nedenle ağrıyı klinik olarak iki kategoriye ayırmak yararlıdır. Birincisi esas olarak nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve ikincisi de nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla major rol oynadığı kronik ağrıdır. Ağrı Nosisepsiyon; transdüksiyon (dönüşüm), transmisyon (iletim), modulasyon ve persepsiyon (algılama) olmak üzere dört fizyolojik olayı içerir.

Transdüksiyon; Noksius uyarıların duygusal sinir uçlarında elektrik aktivitesine dönüşmesi

Transmisyon; Duyusal sinirler boyunca impulsların nakledilmesi

Modölasyon; Çeşitli nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifiye edilmesi

Persepsiyon; Dönüşüm, iletim ve modölasyonun kişiye özgü psikolojik etkileşime girdiği son olaydır. Bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır.

Akut ağrı

Akut ağrı hasarlanma bir hastalık durumu veya kas yada organların anormal fonksiyonları sonucunda oluşan noksiyus uyarı olarak tanımlanabilir. Genellikle nosiseptiftir. Nosiseptif ağrı doku hasarını lokalize etmeye ve sınırlamaya yarar. Bu tip ağrı tipik olarak şiddetle orantılı bir nöroendokrin stresle birlikte gelir. En sık formları arasında posttravmatik, postoperatif, obstetrik ağrı, miyokard enfarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı ağrısı sayılabilir. Akut ağrı genellikle kendini sınırlar, tedavi ile birkaç gün yada haftada geçer. Kaynak ve özelliklerine göre iki tip (somatik ve visseral) ağrı mevcuttur.

Somatik ağrı da yüzeysel ve derin olarak iki gruba ayrılır. Yüzeysel somatik ağrı cilt, subkutanöz dokular ve müköz membranlardan kaynaklanan nosiseptif uyarı nedendir. Karakteristik olarak iyi lokalize edilir ve keskin, batma, oyulma veya yanma hissi olarak tanımlanır. Derin somatik ağrı kaslar, tendonlar, eklem veya kemiklerden kaynaklanır. Yüzeysel somatik ağrının aksine genellikle künt ve daha az lokalize edilebilmesiyle karakterizedir.

Visseral ağrı bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. 4 alt gruba ayrılır:

1. Gerçek lokalize visseral ağrı
2. Lokalize pariyetal ağrı
3. Yansıyan visseral ağrı
4. Yansıyan pariyetal ağrı

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın ve orta hattadır. Genellikle bulantı, kusma, kan basıncında ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile ilgilidir. Pariyetal ağrı tipik olarak keskindir ve genellikle organın etrafında veya yansıyan uzak bir bölgede bıçaklanma hissi olarak tanımlanır. Kutanöz bölgelere yansıyan visseral veya pariyetal ağrı dokuların embriyojenik gelişim ve migrasyonu ve santral sinir sisteminde visseral ve somatik afferent uyarıların konverjansı kaynaklıdır.

Kronik ağrı

Kronik ağrı akut hastalığın genel seyirinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır; bu süre 1-6 ay arasında değişir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya ikisinin kombinasyonu olabilir. Ayırt edici bir özelliği psikolojik mekanizmaların veya çevresel faktörlerin sıklıkla majör rol oynamasıdır. Kronik ağrısı olan hastalarda nöroendokrin stres yanıt baskılanmıştır veya bulunmaz. Belirgin uyku veya affektif bozukluklar vardır. Nöropatik ağrı klasik olarak paroksizmal ve yanıcı karakterdedir ve hiperpati ile birliktedir. Kronik ağrının en sık rastlanan çeşitleri arasında kas iskelet sistemi bozuklukları, kronik visseral bozukluklar, periferik sinirler, sinir kökleri veya dorsal sinir kökü gangliyonundaki lezyonlar (kozalji, fantom ekstremitte ağrısı), santral sinir sistemi lezyonları ve sinir sistemini invaze eden kanserler bulunur. Muskuloskeletal bozukluk ağrılarının çoğu primer olarak nosiseptifken nöral bozukluklardaki ağrılar nöropatiktir. Bazı bozukluklarda (kanser ve kronik bel ağrısı) ağrı genellikle bu ikisinin karışımıdır

Kronik ağrının tanımı aslında tartışmalıdır. Bonica, kronik ağrıyı akut bir hastalığa bağlı bir ayı geçen veya herhangi bir yaralanma ile ilişkili kronik patolojiye bağlı sürekli ağrı veya aylar veya yıllar süren ağrı çekilen dönemler olarak tanımlamıştır¹⁶. Pek çok durumda kronik ağrı, rutin ağrı tedavi metodlarıyla kontrol altına alınamayan dirençli ağrı olarak anlaşılır. Ağrı olağan dışı durumlarda görülen ve periferden yukarı, serebral yapılara sinir iletim mekanizmalarının tümünü kullanarak taşınan hoş olmayan duygu olarak da tanımlanmaktadır¹⁷. Ağrı spesifik nosiseptörler aracılığıyla taşınır. Spesifik nosiseptörler, hasarlanmadan sensoriyel liflere veya nöropatik ağrıda olduğu gibi hasardan santral sinir sistemine veya nosiseptif ağrıda olduğu gibi C ve Aδ lifleriyle bağlanarak ağrıyı iletirler¹⁸. Kronik ağrı kronik bir hastalıktır ve bu şekilde düşünülerek tedavisi yapılmalıdır.

Kronik ağrı periferik, santral veya psikolojik mekanizmaların kombinasyonu sonucunda ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı periferik ve santral mekanizmaları içerir.

Santral mekanizmalar genellikle periferik sinirlerin, dorsal kök gangliyonlarının veya daha santral yapıların parsiyel lezyonları ile ilişkilidir. Periferik mekanizmalar spontan deşarjları içerir; reseptörlerin mekanik, termal veya kimyasal uyarılara hassaslaşmasına ve adrenerjik reseptörlerin sayı ve duyarlılığın artması söz konusudur. Nöral inflamasyon da bulunabilir. Lokal anestezipler veya antikonvulzanların sistemik uygulanmasıyla travmatize veya sensitize nöronlarda spontan ateşleme olduğu gösterilmiştir. Sempatik sinir sistemi periferik ve santral mekanizmalarla ağrısı olan bazı hastalarda major rol onuyor gibi görülmektedir. Bazı hastalarda sempatik sinir bloklarının etkili olması bunu destekler. Psikolojik mekanizmalarla çevresel faktörler kronik ağrıda nadiren tek mekanizmadır. Fakat sıklıkla diğer mekanizmalarla ilişkilidir. Psikojenik ağrısı olan hastalar erken yaşta büyük anksiyete, vücuda zarar gelme korkusu, sevdiğini kaybetme korkusu yaşamışlardır ve hayatın sonraki döneminde anksiyete ağrı olarak algılanır.

A.B.D.'de her on yetişkinden dördünün günlük yaşamlarında ağrı deneyimi yaşadıkları bilinmektedir (%42). Elliott ve ark. 4 yıllık bir çalışma sonunda kronik ağrının nispeten yüksek insidansla ve düşük iyileşme oranıyla seyrettiğini bildirmiştir¹⁹. Elliott ve ark. tüm popülasyonun %8.3'ünde kronik ağrı olduğunu bildirirken iyileşme oranını % 5.4 olarak bildirmiştir. Verhaak ve ark. 15 epidemiyolojik çalışmadan yaptıkları derlemede kronik ağrının ortalama %15 oranında görüldüğünü saptamışlardır²⁰. Kronik ağrı şikayetleri özellikle yaşlı, kadın cinsiyette daha sık görülmekle birlikte Barajas ve ark. genç popülasyonda da %27.1 oranında ağrı prevalansı olduğunu raporlamışlardır²¹.

Hayat boyunca spinal ağrının prevalansı %65-80 olarak bilinmektedir^{22,23,24}. Cassidi ve ark. ve Cote ve ark. Kanada halkında bel ağrılarının genel bir sağlık problemi olduğunu yayınlamışlar. Hastalarının %47'si bel ağrısından şikayet ettiğini bildirmişlerdir. Modern bilgiler ışığında bel ağrısının prevalansı %32-79 olduğu raporlanmıştır^{25,26,27}.

Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Hastayı hekime getiren ağrının ortak bir dille ölçülebilmesi, terapötik girişimlere karar verme ve tedavilerin etkinliğini değerlendirme açısından oldukça önemlidir. Ancak ağrı subjektif bir deneyimdir ve psikolojik,kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirmesi zordur. Ağrı şiddeti ağrının objektif değerlendirilmesinde en önemli parametredir ve ölçümünde genellikle kişinin geçmişindeki deneyimlerinden yararlanır. Ağrı ölçümünde kullanılan yöntemler tek ve çift boyutlu yöntemler olmak üzere iki grup altında incelenebilirTek Boyutlu Yöntemler

Kategori Skalaları

Bu tip skalaların sözel yanıtı olanlarında hastadan ağrısını tanımlayan kelimeleri seçmesi istenir. Örnek olarak Merzak ve Targerson tanımlayıcı kelime olarak hafif,can sıkıcı,rahatsız edici, korkunç,çok şiddetli gibi kelimeleri sıralamışlardır. Bunun dışında ağrının değerlendirilmesi için yüz ifadelerini resimleyen bir skala geliştirilmiştir. Ayrıca ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş dört nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur. Hastaların ağrıyı değerlendirirken listedeki mevcut kelime sayısına bağımlı olması ve uç kelimeler yerine ortada yer alan kelimeleri kullanma eğiliminde olması nedeni ile ağrı şiddetinin tam olarak değerlendirilmesi zordur.

Sayısal Skalalar

Numerik Rating Skala (NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm yöntemidir. Hastalar 0'ın ağrının hiç olmadığı, 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada hangi şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolay anlaşılır. Ancak sadece ağrının boyutunu ifade eder.

Vizüel Analog Skala (VAS): Ağrı şiddetinin ölçülmesinde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir. 10 cm uzunluğunda yatay veya dikey bir

çizginin bir ucunda ağrının olmadığı, diğer ucunda ise en şiddetli ağrının olduğu varsayılarak hastanın o andaki ağrısını bu çizgi üzerinde işaretlemesi istenir. VAS' ın en önemli avantajı uygulamanın kolay olması, yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi, hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi ve oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde hasta uykulu iken çok güvenilir değildir. Ayrıca değerlendirme anlaktır ve ağrı tek boyutlu olarak yani yalnız şiddeti ile değerlendirilir.

Çok Boyutlu Yöntemler

Mc Gill Ağrı Anketi (MPQ): Melzack ve Targerson tarafında ağrının niteliğini saptamak amacı ile geliştirilmiştir. MPQ semptomları tarif eden kelimeler listesidir ve ağrıyı üç ana boyutta tanımlamaya çalışır.

- 1-Duyusal-diskriminatif (nosiseptif yolaklar)
- 2-Motivasyonel-affektif (retiküler ve limbik yapılar)
- 3-Kognitif-değerlendirici (serebral korteks)

MPQ'nun kısa formu

West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri

Kısa ağrı envanteri

Ağrı Tanı ve Ölçümünde Objektif Yöntemler

- 1-Elektrodiagnostik yöntemler
 - Elektromiyografi (EMG)
 - Somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP)
 - Motor uyarılmış potansiyel (MEP)
 - Görsel uyarılmış potansiyel (VEP)
 - İşitsel uyarılmış potansiyel (AEP)
 - Elektroensefalografi (EEG)

2-Radyolojik yöntemler

Tanıya yönelik: -Direkt grafiler

-Ultrasonografi (USG)

-Bilgisayarlı Tomografi (BT)

-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Tedaviye yönelik: -Flouroskopi

-Anjiyografi

3-Termografi

Bel Ağrısı

Bel ağrısı oldukça yaygın bir şikayettir ve tüm dünyada en önemli iş günü kaybı nedenidir. Hayat boyu bel ağrısı prevalansının % 84'ün üzerinde olduğu bilinmektedir. (European Guideines for the Management of Chronic Non-Specific Low Back Pain November 2004). Dejeneratif disk hastalığı, lumbosakral zorlama en sık nedenlerdir. Kalçadaki hastalıklar da sırt ağrılarını taklit edebilir. Faset eklem kaynaklı ağrı,sakroiliak ağrı, disk hernisi, disk parçalanması, annüler yırtık, spinal stenoz, miyofasial sendrom bel ağrılarının çeşitlerindedir. Pozitif Patrick bulgusu kalça hastalığına bağlı ağrının bel ağrılarından ayrılmasında kullanılır. Bulgu aynı taraf topuğun karşı taraf diz üzerine konulması ve aynı taraf uyluğa bastırılması sırasında kalçada ağrı duyulması olarak tanımlanır.

Fibröz halkanın ve arka longitudinal bağın zayıflığı ve dejenerasyonu, nukleus pulposusun arkaya spinal kanala herniasyonuna neden olabilir. Disk hernilerinin %90' ı L₅-S₁ veya L₄₋₅' te olur. Semptomlar genellikle fleksiyon hasarlarından sonra ortaya çıkar. Diskte hernileşme genellikle arka-yana doğru olur. Sıklıkla o dermatom boyunca ağrı oluşturacak şekilde (radikülopati) bitişik sinir köklerini sıkıştırır. Bazen "siyatik" terimi kullanılır, çünkü alt lomber sinir köklerinin sıkışması siyatik sinir boyunca ağrı oluşturur. Gerçek siyatik sinir basısına bağlı ağrı bunların ancak %1-2'sini oluşturur. Disk materyali fibröz halka ve longitudinal bağdan dışarı çıktığında, serbest fragmanlar spinal kanal veya intervertebral foraminada sıkışır; ağrı dejenere diskten açığa çıkan glikoproteinlere karşı oluşan bir kimyasal reaksiyon nedeniyle de

oluşabilir. Disk ağrısı eğilme, uzanma, uzun süre oturma, hapşırma, öksürme ile artar. Diskin arka longitudinal bağdan çıkması kalçalara yayılan bel ağrısı yapabilir. Sinir kökü basısını saptamak için düz bacak uzatma testleri kullanılabilir. Hasta supin pozisyonda iken etkilenen taraftaki bacak kaldırılır ve ağrının oluşturduğu açı not edilir. Hastaların %75' inden fazlası cerrahi olmadan tedavi edilir. Tedavide NSAID' lar oldukça yararlıdır. Tedavide multidisipliner yaklaşım gerekir. Fizik tedavi, NSAID' lar ve antidepresanlar kullanılır.

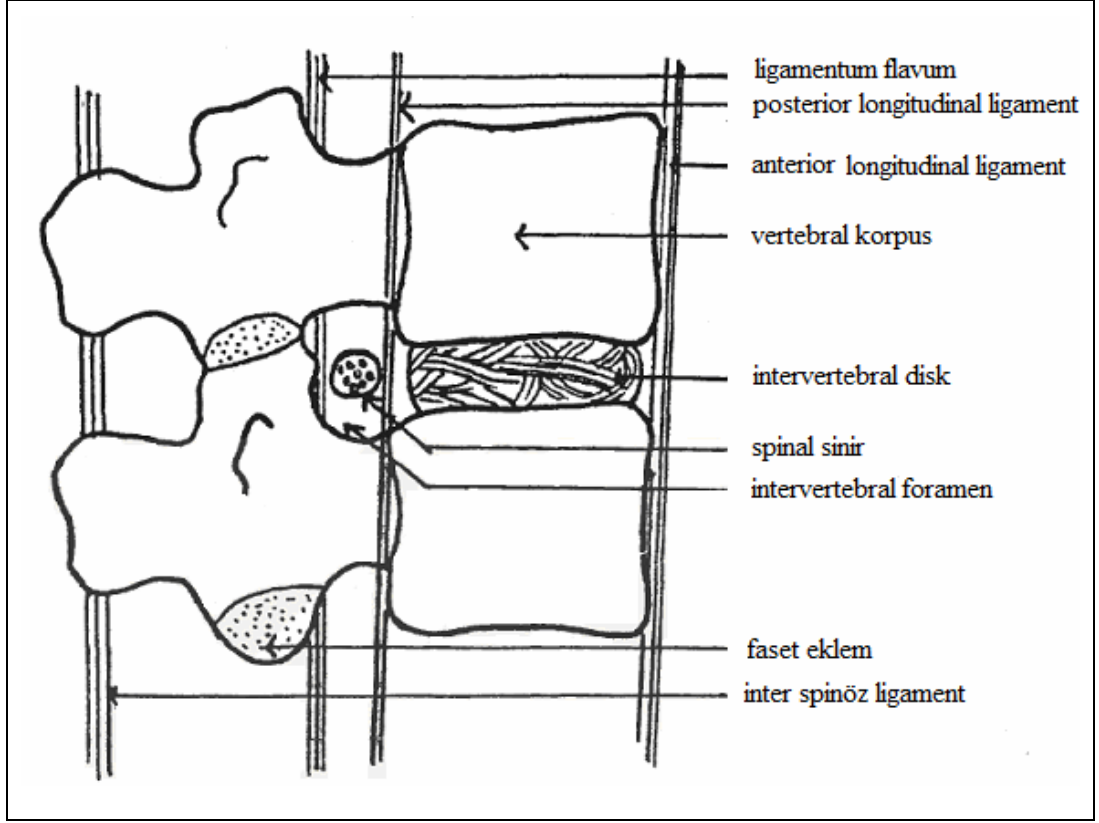
Kronik bel ağrısının tedavisinde epidural yolla kortikosteroid uygulaması en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Sinir kökü basılarına bağlı ağrılarda en etkin semptomatik tedavi epidural steroid enjeksiyonlarıdır. Lumbar epidural boşluğa kaudal, interlaminar veya transforaminal yöntemlerle ulaşılabilir. Epidural kortikosteroidlerin etkinliği, yayınlarda % 18'den % 100'e kadar değişiklik göstermektedir. Bel ağrısı için epidural steroid uygulaması ilk olarak 1952 senesinde Robecchi ve Capra tarafından tanımlanmıştır⁹.

Disk herniasyonunu takiben yapılan patolojik çalışmalar inflamasyon olduğunu göstermektedirler. Epidural steroid enjeksiyonları tek başına lokal anestezi uygulamasından etkindir. Ağrının başladığı ilk iki haftada yapılan enjeksiyonlar daha etkilidir. En yaygın olarak metilprednizolon asetat ve triamsinolon diasetat kullanılır. Fistül oluşmasını önlemek için iğne çekilmeden önce steroidden temizlenmelidir. Steroidin anti inflamatuvar etkisi 12-48 saat içinde başlayana kadar lokal anestezi ağrıyı hızla geçirir. Ağrı sık olarak enjeksiyonu takiben geçici olarak şiddetlenir. Eğer ilk epidural uygulamada yanıt yoksa 2-4 hafta sonra ikinci bir enjeksiyon yapılabilir. Transforaminal epidural steroid enjeksiyonunun translaminar teknikten daha başarılı olduğu bildirilmiştir⁹.

Bel Ağrısında Patofizyoloji

Bel ağrıları disk, sinir kökü, dura, kaslar, ligamentler, fasyalar ve faset eklemden kaynaklanabilir²⁸. Lumbar disk herniasyonu kaynaklı ağrı sinir kökü kompresyonu ve anulus veya posterior longitudinal ligamentteki nosiseptörlerin stimülasyonu sonucunda oluşabilir (Şekil 2.1). Mixter ve Barr' ın 1934'te intervertebral disk hernisini tanımlamalarından bu yana pek çok çalışmanın da desteklediği üzere disk hernisi bel ağrılarının en sık nedeni olarak gösterilmektedir²⁹. Ancak modern bulgular disk hernisinin bel ağrılarının en sık nedeni olmakla birlikte bu ağrının küçük bir yüzdesini teşkil ettiğini göstermektedir. Sadece diske bağlı kompresyon veya kitle etkisinin bel ağrısındaki tek mekanizma olamayacağı bilinmektedir³⁰. Pek çok çalışma disk hernisinin boyutuyla semptomların düzelmesinin ilişkili olduğunu söylese de bu her zaman doğru değildir. Semptomların düzelmesine rağmen kompresyonun devam edebileceği gösterilmiştir^{31,32}. Buna ek olarak bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile kanıtlanmış disk hernilerinin asemptomatik olabileceği de gösterilmiştir^{33,34}. Radiküler ağrı için parsiyel aksonal hasar, nöroma formasyonu, fokal demyelinizasyon, intranöral ödem ve bozulmuş mikrosirkülasyonu da içeren pek çok mekanizma öne sürülmüştür^{35,36,37,38}. Bir diğer teori de disk ve sinir kökünde kimyasal iritasyon ve inflamasyondur. Bunun mekanik faktör olsun veya olmasın bir ağrı jeneratörü işlevi gördüğü öne sürülmektedir^{39,40}. İnflamatuar etkiye kanıtlar nükleus pulposustan dorsal kök ganglionuna ilerleyen A δ ve B β liflerindeki baskılanmış akımlar ile gösterilmiştir^{39,41}. Ek olarak, nükleus pulposusun mekanik kompresyon olmaksızın epidural boşluğa geçişi ile azalmış sinir iletim hızı gözlenmiştir^{37,38}. Fosfolipaz A₂ ve immün reaktivite ile ilişkili olan, nükleus pulposusun epidural boşluğa geçişi sırasında oluşan mekanik hiperaljezi; disk materyalinde nitrik oksit seviyesi ile ilişkili olan ve anulus fibrosus ve nükleus pulposusun epidural boşluğa geçişi sonucunda oluşan termal hiperaljezi ve mekanik hipoaljezi^{42,43}; nükleus pulposusun basısı sırasında oluşan azalmış dorsal kök gangliyon kan akımı; yine nükleus pulposusun sinir kökü üzerinde basısı sonucu oluşan dorsal kök gangliyonunda endonöral sıvı basınç artışı⁴⁰; ve ezilmiş disk materyali sonucunda oluşan nitrik oksit bel ağrısından sorumlu tutulan etmenler olarak tanımlanmıştır⁴⁴. Her ne kadar nükleus pulposus ve sinir kökü arasındaki

inflatuar reaksiyonun disk hernisine bağlı bel ağrısında önemli bir role sahip olduğu bilirse de patojenik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır^{35, 44, 45, 46, 47}. Kimyasal hasarla dorsal kök gangliyonundaki sensoriyel nöronların hasarlandığı bilinmektedir⁴⁸. Lee ve ark. hasarlanmış sinir kökü modelinde yüksek fosfolipaz A₂ seviyelerini göstermişlerdir ve epidural steroidlerin etkinliği bu fosfolipaz A₂ aktivitesinin inhibisyonu olarak ileri sürölmektedir. Çalışmalar epidural steroid enjeksiyonlarının disk ve sinir kökünde kimyasal iritasyon ve inflamasyonu azaltarak klinik etkinliğinin olduğunu ileri sürmektedirler^{48,49}. Ek olarak, nükleus pulposusa epidural yaklaşımın sinir kökünde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir⁵⁰. Metilprednizolonun nükleus pulposusun epidural boşluğa doğru yer değiştirilmesi sonucu oluşan sinir kökü hasarını azalttığı bildirilmiştir. Benzer olarak epidural olarak uygulanan betametazonun da termal hiperaljezide etkinliği gösterilmiştir⁵¹. Minamide ve ark. tarafından tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan intervertebral disk hernisinin spontan rezorpsiyonu için steroid ve lipopolisakkarid etkinliği araştırılmış ve sonuçta lipopolisakkaridin intervertebral disk rezorpsiyonunu azalttığı, yüksek doz steroidin ise bu durumu yavaşlattığı görölmüştür⁴⁹.



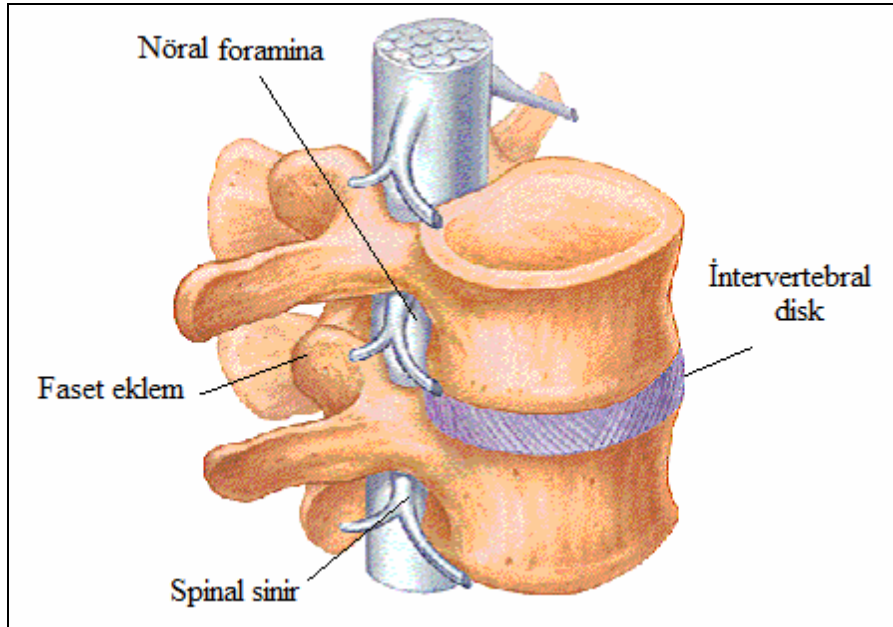
Şekil 2.1. Bel ağrısına neden olan yapılar

Anatomi

Spinal bölge anatomik olarak anterior, nöroaksiyel ve posterior olmak üzere 3 bölgeye ayrılır⁵². Anterior kompartmanı vertebral korpus ve intervertebral disk oluştururken, nöroaksiyel kompartmanda epidural boşluk ve nöral yapılar mevcuttur. Posterior kompartmanda ise faset eklemler ve vertebral ark yapıları bulunmaktadır. Epidural enjeksiyonlar anterior ve nöroaksiyel kaynaklı ağrıların tanı ve tedavisinde kullanılır. Nöroaksiyel kompartman posterior longitudinal ligament, ligamentum flavum epidural ve epiradiküler membranları da içeren spinal kanalın tüm ligamentöz ve kemik yapılarını içine alır.

Vertebral foramenler vertebral kanal adı verilen süreğen bir kanal oluştururlar (Şekil 2.2). Vertebral kanalın ön yüzü vertebra korpuslarının arka yüzü, disk arka

yüzeyleri ve posterior longitudinal ligament, arka duvarı vertebra laminaları, yan duvarları vertebraların pedikülleri tarafından oluşturulur. Pediküller arasındaki birbirine karşılık gelen superior ve inferior vertebral çentiklerin karşılıklı gelmesiyle oluşan intervertebral foramina vertebral kanalın lateral duvardaki boşluğunu oluşturur⁵³. Her bir intervertebral foramen önden intervertebral disk, ön yukarıdan üçte bir vertebral korpus, ön aşağıdan geri kalan vertebral korpus ve arkadan vertebral lamina, faset eklem ve yukarı ve aşağıdan pediküller ile sınırlanır⁵³. Vertebral kanalın tabanı ise posterior longitudinal ligament, lamina ve ligamentum flavum tarafından sınırlanan dural sak tarafından oluşturulur.



Şekil 2.2. Vertebral kanal

Epidural aralık dural sak ve vertebral kanalın osseoligamentöz yapıları arasında bulunur. Epidural aralık; foramen magnumdan sakral hiatusa kadar uzanım gösteren, duramater ile ligamentum flavum ve çevredeki vertebral arka ait periost arasındaki potansiyel bir boşluktur. Yetişkinde spinal kord L₁-L₂ seviyesine kadar uzanım gösterirken, dural sak sakral kanal boyunca S₂ seviyesine kadar ve sakral hiatus boyunca S₄-S₅ seviyesine kadar uzanım gösterir. Epidural boşluk epidural membran adı verilen ince areolar bir konnektif doku ile doldurulmuştur⁵⁴. Bu membran lamina

yüzeylerini arka ve lateralden de pedikülleri örter. Önden vertebra gövdelerini ve posterior longitudinal ligamana kadar uzanır⁵⁵. Bazı otörler bu membranın ekstrude olan disk materyalinin anterior epidural aralıktan çıkmasına engel olduğunu düşünmektedirler^{56,57}. Epidural aralık dorsal ve lateral kompartmanlara ayrılarak tanımlanır. Lateral kompartman anterior ile posterior bölümlere ayrılmaktadır.^{58,59}. Anterior epidural aralık; önden vertebral korpusun arka duvarı, intervertebral disk, posterior longitudinal ligament ve arkadan tekal sak ile sınırlanır. Bu kompartmanı ikiye bölen bir septum bulunduğu söylenmektedir⁶⁰. Posterior epidural aralık ise; önden tekal sak, arkadan ligamentum flavum ve vertebral ark ile sınırlandırılmaktadır. Hogan ve ark.larının kriyomikrotom ile yaptıkları çalışmaya göre anterior epidural aralıkta bulunan venler nadiren orta hattı geçerler. Ligamentum flavum özellikle kör interlaminar girişimlerde posterior epidural aralığın bulunmasında önemli olan kalın ve esnek bir yapıdır. Kaudal ve interlaminar enjeksiyonlar kişiden kişiye değişen lateral duvar esnekliği ve dural sak boyutu nedeniyle tahmin edilemeyen lateral akım sebebiyle istenilen segmental blok düzeyine ulaşılamayabilir^{59,61,62}. Nöral ark hizasında epidural boşluğun genişliği üst servikal bölgede 1.5-2 mm'den, en geniş olan lumbar seviyede 5-6 mm'e çıkar ve daha sonra sakral bölgede 2 mm'e kadar azalmaktadır. Epidural boşluk orta hatta en geniş olacak şekilde üçgen şekilli bir yapıya sahiptir ve faset eklemlere doğru ilerledikçe giderek daralmaktadır.

İntervertebral foramina yukarıdan ve aşağıdan ardışık iki vertebraya ait pediküller, önden vertebral korpus ve intervertebral disk ve arkadan faset eklem kapsülü ile sınırlandırılmaktadır. Sinir kökleri foraminada çıkarken dura tarafından bir örtü şeklinde örtülmüştür (dural sleeve). Dural sak ve sinir kök kılıfı meningovertebral ligament veya diğer adıyla Hofmann ligamentleriyle vertebra gövdesine ve pediküllere tutunurlar. Nöral foramenden çıkan sinir kökünün yönü çıktığı seviyeye göre farklılık göstermektedir. Lumbar bölgede sinir kökleri aşağı doğru ilerlerler ve foraminayı lateral düzlemde terk ederler. Lumbar sinir kökleri pedikül altında dikey düzleme 40-50°'lik bir açı ile aşağı yönlenerken foramenin üst yarısından bulunurlar. Bu nedenle sinir köküne en yakın mesafeden yapılacak güvenli enjeksiyon için pedikülün hemen altından foraminanın üst yarısında güvenli üçgen bölge (safe triangle) tanımlanmıştır.

Sinovertebral sinir nöral foraminanın lateralinden orijin alır ve spinal kanalın önünden dorsal kök ganglionuna doğru girer. Somatik ventral sinir kökü ve sempatik gri ramus kommunikansın dalıdır. Diskin dış anulusunu posterior longitudinal ligamenti epidural membranları ve duranın innervasyonunu sağlar. Bu nöral yapıların dışında epidural aralıkta venler, arterler, adipoz doku bulunur. Her bir spinal sinir kökü spinal korda dorsal ve ventral kökler ile bağlanır. Daha sonra büyük bir ventral ve daha küçük bir dorsal ramus ile devam eder. Spinal sinir kökleri spinal sinir ile intervertebral foramende bağlantı yapar. Foramenin hemen dışında ventral ve dorsal ramilerine ayrılır. Spinal sinirler oldukça kısadır, genellikle içinde bulunduğu intervertebral foramenin uzunluğunu aşmazlar. Spinal sinire ait dorsal root sensoriyel lifleri içerirken daha kalın olan ventral root spinal korda motor lifleri taşır ancak az miktarda sensoriyel lifler de içermektedir⁶³. Ek olarak L₁ ve L₂ spinal sinirlere ait ventral rootlar pregangliyonik, sempatik, efferent lifler de içermektedirler. Spinal sinir kökleri dural sakı terk ederken intervertebral foramenin üst kısmından dural sak ile sarılmış olarak inferolateral bir yönelimde ilerlerler. Bu çıkış sırasındaki sinir çevreleyen duramater ve araknoid tabakasına dural kılıf (dural sleeve) adı verilir. Bu kılıf sinir kökünü intervertebral foramen ve spinal sinir oluşuncaya kadar çevrelemeye devam eder. Sonrasında spinal sinirin proksimalinde ventral ve dorsal rotların birleşmesinin hemen öncesinde dorsal rotta bir genişleme izlenir. Buraya dorsal root gangliyonu adı verilir. Burası sensoriyel lifler ait hücreler içerir. Gangliyon sinir köküne ait dural kılıfla birlikte intervertebral foramenin yukarı medial bölümünde ilerler. Ancak eğer spinal sinir kısa ise distal yerleşimde seyredebilir. Ek olarak sinir kök çiftleri dural sakdan değişik açılardan çıkabilirler. L₁ ve L₂ sinir kılıfları geniş bir açıyla dural sakı terk ederken daha aşağıda seviyelerde daha dar bir açıyla terk etmektedirler. Bu açı L₁ ve L₂ köklerinde 80° ve 70° iken L₃-L₄' te 60°, L₅' te ise 45°dir.

Spinal sinirlerin anatomisinin bilinmesi spinal enjeksiyonlar için önemlidir. Sonuçta ventral ve dorsal segment dorsal sinir kökleri nöral foramen içerisinde spinal siniri oluşturur. Spinal sinir foramenin hemen dışında dorsal ve ventral ramilerine ayrılır.

Anterior epidural boşlukta posterior boşlukta olmayan foraminal arterler bulunmaktadır. Spinal radiküler arterler de sinir kökü ile birlikte ilerlerler. Torakolumbar bölgede direkt aortadan köken alan ve tipik olarak spinal kanala alt torasik veya üst lomber foramenden giren Adamkiewicz arteri bulunmaktadır. Bu arter spinal kordun ön üçte ikisinin perfüzyonunu sağlamaktadır. Torakolumbar kordun kanlanmasına asendan sakral radiküler arter ve torasik radiküler arter de katkıda bulunabilir.

Ağrıda Non-Opioid Farmakolojik Girişimler

Ağrı tedavisi siklooksijenaz inhibitörleri, opioidler, antidepresanlar, nöroleptik ajanlar, antikonvülzanlar, kortikosteroidler ve lokal anesteziğin sistemik uygulamasını içerir.

Antidepresanlar:

Bu ajanlar antidepresan etkilerinin oluştuğu dozdan daha düşük dozlarda analjezik etki gösterirler. Her iki etki de serotonin, norepinefrin veya ikisinin birden presinaptik geri alımlarının blokajına bağlıdır. Trisiklik ajanlar selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden daha fazla analjezik etkiye sahip görünmektedirler. Antidepresanlar nöropatik ağrısı olan hastalarda en yararlı ajanlardır. (Düzey A kanıtla gösterilmiştir.) Tüm ajanlar yoğun şekilde hepatik ilk geçiş etkisine uğrar ve yüksek oranda proteine bağlanırlar. Ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, konstipasyon gibi antimuskarinik, sedasyon, gastrik pH artışı gibi antihistaminik etkiler açısından farklılıklar gösterirler.

Antikonvülzanlar:

Antikonvülzanlar da özellikle nöropatik ağrısı olan hastalarda kullanışlıdır. Etkilerini voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek gösterirler. Gabapentin ek olarak özgün bazı faydalı etkiler de gösterebilir. Bu ajanın postoperatif ağrıda da etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. En yaygın olarak fenitoin, karbamazepin, valproik asit, klonazepam ve gabapentin kullanılmaktadır.

Nöroleptikler:

Bu ajanlar özellikle refrakter nöropatisi olan, belirgin ajitasyon ve psikosomatik semptomları bulunan hastalarda faydalıdır. En yaygın olarak flufenazin, haloperidol, klorpromazin ve perfenazin kullanılmaktadır. Etkiler mezolimbik bölgedeki dopaminerjik reseptörlerin blokajına bağlı gibi görülmektedir. Ancak istenmeyen ekstrapiramidal yan etkiler oluşturabilir. Uzun süreli yan etkileri arasında akatizi ve tardiv diskinezi bulunur. Antidepresanlarda olduğu gibi antihistaminik, antimuskarinik etkileri vardır.

Kortikosteroidler:

Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve muhtemel analjezik etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Topikal, oral veya paranteral (i.v., subkutan, intraartiküler, epidural) yollarla verilebilirler. Yüksek dozlar ve uzun süre uygulama önemli yan etkilere neden olabilir. Hipotansiyon, enfeksiyona yatkınlık, peptik ülser, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, proksimal myopati, katarakt ve nadiren psikoza neden olurlar. Mineralokortikoid etki ile sodyum retansiyonu ve hipokalemi yapabilirler.

Transforaminal Yöntem ve Tarihçesi

Kaudal epidural enjeksiyon ilk olarak 1901 senesinde Cathelin, Pasquier, Leri ve Sicard tarafından kullanılmıştır^{64, 65, 66}. Cathelin bu uygulamasında kokain kullanırken Viner⁶⁷ 1925 senesinde prokain ile bu uygulamayı tekrarlamış. Bu dönemde interlaminar uygulama hedef bölgeye ulaşım açısından daha tercih edilen bir yöntemken^{68,69,70} daha sonra floroskopik yöntem kullanılmamasına bağlı iğnenin yanlış yerleşimi ve interlaminar yöntemin başarısının düşük olduğuna dair yayınların artması üzerine interlaminar yöntem ve steroidler tartışılmaya başlanmıştır^{71,72}.

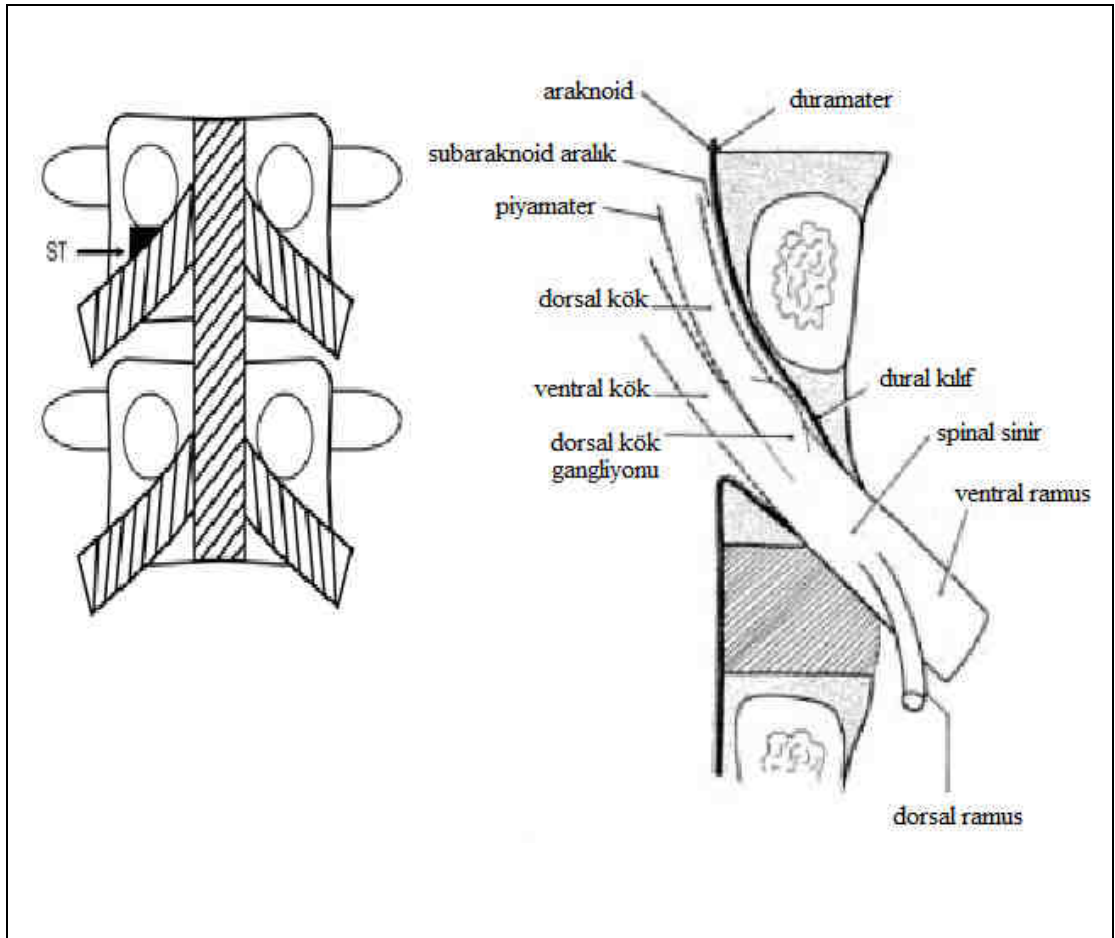
Bu dönemde transforaminal yöntem interlaminar ve kaudal epidural yönetime alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Epidural steroid uygulamaları ilk olarak transforaminal yöntemle yapılmıştır. 1952 senesinde Robecchi ve Capra S₁ sinir köküne periradiküler olarak hidrokortizon enjekte etmişler ve başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir⁹. Daha sonra Lievre ve ark. benzer şekilde transforaminal steroid uygulamasını yayınlamışlar. Macnab ve ark. 1971 senesinde radikülopatide selektif sinir kökü enjeksiyonunun etkin olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır⁷³. Bu tarihten itibaren günümüze kadar selektif sinir kökü bloğu, selektif sinir kökü infiltrasyonu, sinir kökü kılıf enjeksiyonu isimleriyle de bilinen transforaminal epidural enjeksiyonlar radikülopatinin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{74, 75}.

Transforaminal Epidural Uygulamalarda Teknik

Lumbosakral transforaminal epidural enjeksiyonlar floroskopi eşliğinde gerçekleştirilir. Bu teknik ilk olarak Tajima ve ark. tarafından geliştirilmiş⁷⁶. Daha sonra Derby ve ark. tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır.

İşlem genellikle hasta prone pozisyonda iken ve kemik işaret noktalarını belirleyebilmek için floroskopi eşliğinde gerçekleştirilir. İşlem sırasında hasta prone,

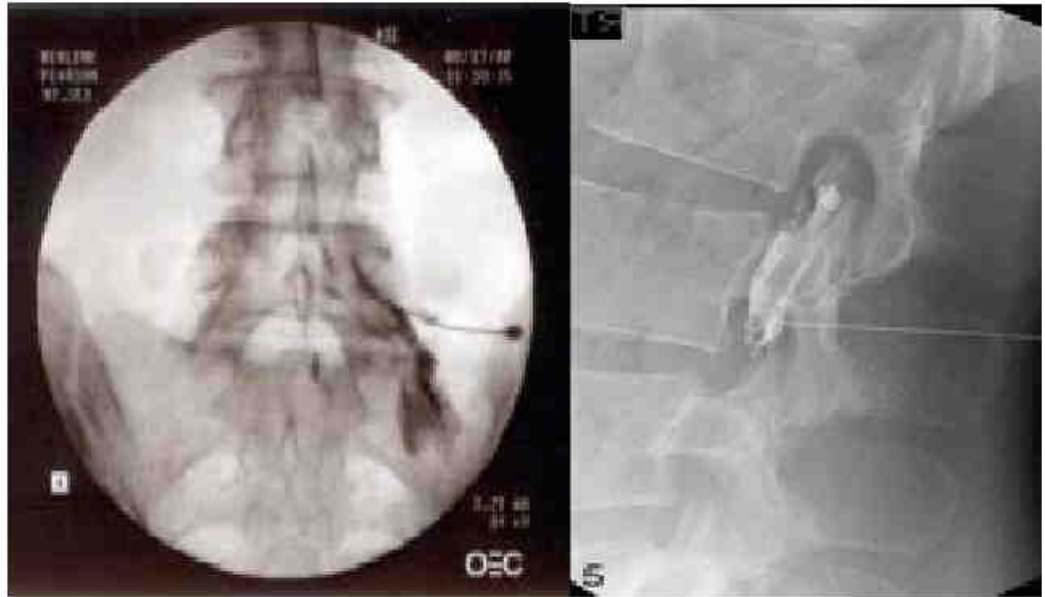
lateral veya yarı lateral pozisyonda yatarken, tek veya çift iğne tekniği ile oblik veya posterior yaklaşım kullanılabilir. Otoriteler genellikle prone pozisyonda tek iğne tekniği ile posterior yaklaşımı önermektedirler. Transforaminal iğne yerleşimi pedikülün aşağı yönünde, hedeflenen sinir kökünün hemen üzerinden saat 6 yönünde yerleştirilir. Bogduk ile Derby ve ark. işlemin daha güvenle yapılabileceği pedikülün yatay tabanı, intervertebral foramenin dış düşey sınırı ve sinir kökü ve dorsal gangliyonu birleştiren diyagonal ile sınırlanan güvenli bir üçgen bölge tanımlamışlardır⁶² (şekil 2.3). İğne yerleşimi bu güvenli üçgen içerisinde olduğu zaman, iğne sinir kökünün yukarı ve dış yerleşiminde olmaktadır.



Şekil 2.3. Safe triangle (ST)

Posterior yaklaşımda; hasta prone pozisyonda yatırılır. Floroskopa spinal prosesler orta hatta olacak şekilde pozisyon verilir. İğne transvers prosesin lateral sınırından ve yine ardışık iki transvers prosesin yarı mesafesinde olacak şekilde hedef bölgeye

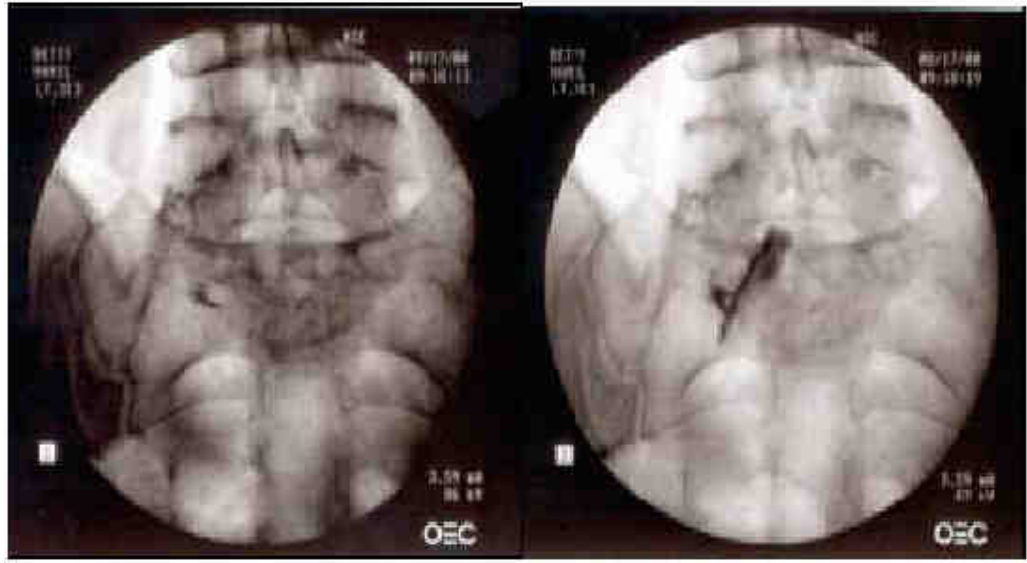
yönlendirilerek ciltten geçilir. Daha sonra transvers prosesin superior artiküler prosesle birleşim yerinin alt sınırına doğru yönlendirilir. İğne transvers prosesin kenarına yönlendirilip daha sonra yavaşça geri çekilerek pedikül tabanına doru da yönlendirilebilir. Ancak iğne bu son yöntem kullanılmadan doğrudan pediküle yönlendirilerek de işlem gerçekleştirilebilir. Bunu takiben küçük hacimde kontrast madde enjekte edilerek sinir kökünde dağılım gözlemlenir. İğne eğer sinir kökünü saran epiradiküler membranı geçmişse, floroskopik olarak kontrastın dağılımına bağlı sinir köküne ait pozitif bir görünüm izlenir (şekil 2.4). Ancak nörograma ait klasik kontrast dağılım paterni her zaman görülemeyebilir. Kontrast dağılımı sinir kökünün anormal pozisyonu veya basısı nedeniyle kompresif vertebral osteofitler veya lateral disk herniasyonu gibi bölgesel patolojileri de ortaya koyabilir⁷⁷. Başarılı kontrast dağılımı gözlemlendikten sonra kortikosteroid ve lokal anestezi karışımı enjekte edilerek işlem tamamlanır.



Şekil 2.4. Transforaminal uygulamada kontrast yayılımı

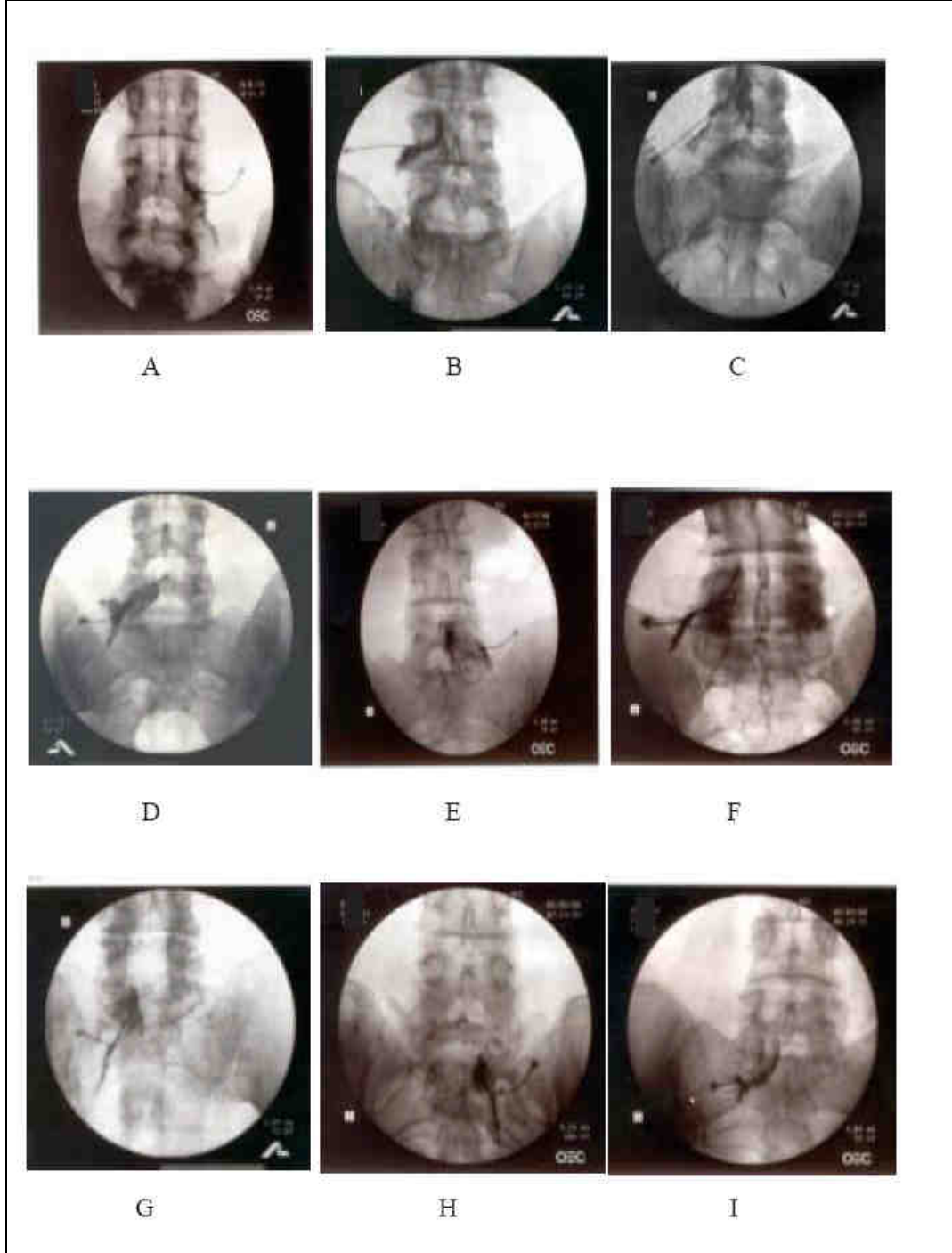
S₁ sinir köküne yaklaşımda da tek iğne tekniği kullanılır. Hasta yine prone pozisyonda yatırılır ve S₁ foramen floroskop ile bulunur. Oval S₁ pedikülünün hemen altında küçük bir radyolüsen daire izlenir. Anterior ve posterior foraminaların ayırt edilebilmesi için floroskop ile sefalokaudat yönden bakmak gerekebilir.

İğne dikkatlice S₁ pedikülünün lateral ve inferioruna doğru ilerletilir. Daha sonra posterior foraminadan pedikülün iç kenarına doğru yavaşça ilerletilir. Posterior ve anterior foramina ve pelvis içerisine girmemek için çok dikkatli olmak gerekmektedir. Posterior sakral kemiğe ilk temas S₁ foraminaya girmeden önce ilerlenecek derinlik ve iğne yönü açısından fikir verir. Kontrast dağılımı ile iğnenin yeri doğrulanır (şekil 2.5). Lokal anestezi ve kortikosteroid karışımı uygulanır.



Şekil 2.5. S₁ kökte kontrast yayılımı

Lumbar transforaminal epidural enjeksiyon oblik yaklaşımla gerçekleştirilecekse hasta ve floroskop hedeflenen sinir kökü tarafındaki pedikülün oblik projeksiyonu görülebilecek şekilde pozisyon verilir⁷⁸. Superior artiküler proses vertebranın anterior ve posterior kenarları arasında izlenene; ve artiküler prosesin tabanının pedikül ile aynı hatta olmasına dikkat edilir. İğne superior artiküler prosesin üzerine, pedikülün tabanına yönlendirilerek pedikül altındaki kemik dokuya ulaşılan kadar yavaşça ilerletilir. Bunu takiben kontrast madde yavaşça verilir. Sinir köküne kontrast yayılımı gözlenir. Yukarıda anlatılan tekniklerin uygulanması sırasında hastada parestezi oluşursa iğne 1 mm kadar dikkatlice geri çekilir. Sonrasında kontrast madde enjekte edilir. Değişik tiplerde dağılım paternleri görülebilmektedir (şekil 2.6).



Şekil 2.6. Transforaminal epidural steroid enjeksiyonlarında değişik kontrast yayılım paternleri

A-C: L4 selektif

D-F: L5 selektif

G-I: S1 selektif

Transforaminal Uygulamanın Endikasyonları

Transforaminal epidural enjeksiyonlar tanısal amaçlarla lokalize nöral iritasyonda, diskojenik ağrıda ve cerrahi sonrası sendromda endikedir. Pek çok araştırmacı geçmişte körleme yapılan interlaminar ve kaudal steroid enjeksiyonlarının endikasyonlarını incelemiş ancak hayal kırıcı korelasyon ve sonuçlara ulaşmışlardır^{79,80}. Transforaminal enjeksiyonların tanısal amaçlı kullanımı disk hernisi ve nörolojik defisiti olan hastaların büyük bölümünün ağrılarının nedeninin klinik bulgular, görüntüleme ve nörofizyolojik yöntemlerle açıklanamaması nedeni ile ortaya çıkmıştır^{81,82}. Dahası transforaminal enjeksiyonlar ağrı merkezlerine başvuran kesin tanı alamamış hastaların % 40-67' sinde, 1/3000'de oranında görülen psikojenik ağrının ayırıcı tanısında ve psikosomatik ağrı tanısı almış hastalarda organik neden varlığını göstermede de endikedir. Psikosomatik ağrı tanısı almış hastaların %98' inde daha sonra organik bir neden gösterilmektedir.

Her ne kadar disk hernilerinin %90'ı kendiliğinden rezorbe oluyorsa da disk hernisi olan hastalarda cerrahiden kaçınmak için transforaminal steroid uygulaması sık kullanılan bir yöntemdir. Bunun nedeni ağrının diskin doğrudan sinir köküne basmasından çok sinir kökündeki inflamasyon nedeniyle oluşmasıdır. Epidural olarak sinir kökü yakınına verilen steroid bu inflamatuvar yanıtı azaltabilmektedir.

Diskektomi geçiren hastalarda disk hernisi olmadan radikülopatinin tekrarladığı durumlarda hastalar transforaminal uygulamalardan fayda görmektedirler. Bu hastalarda ağrının nedeni olarak skar dokunun sinir üzerine bası yapması gösterilmektedir. Bu grup hastada tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulabilmektedir.

Bunlara ek olarak diski innerve eden sinuvertebral sinir ve perinöral dokunun iritasyonu durumlarında da yöntem etkin olarak kullanılmaktadır.

Transforaminal epidural enjeksiyonlar nöroaksiyel kompartmanda bası veya inflamasyona bağlı kronik spinal ağrı tedavisinde endikedir. Ancak yapısal anomalilerin tedavisinde etkili olmayabilir veya ağrıyı daha da arttırabilir. Transforaminal epidural steroidlerin kronik bel ağrısı tedavisinde endikasyonuna ve etkinliğine ait kanıt ve bulgulara göre uygulamada steroid kullanımına yapılan itirazlar diğer epidural uygulamalarda steroid kullanılmasına ait tartışmalara oranla daha azdır.

Transforaminal Yöntemde Komplikasyonlar

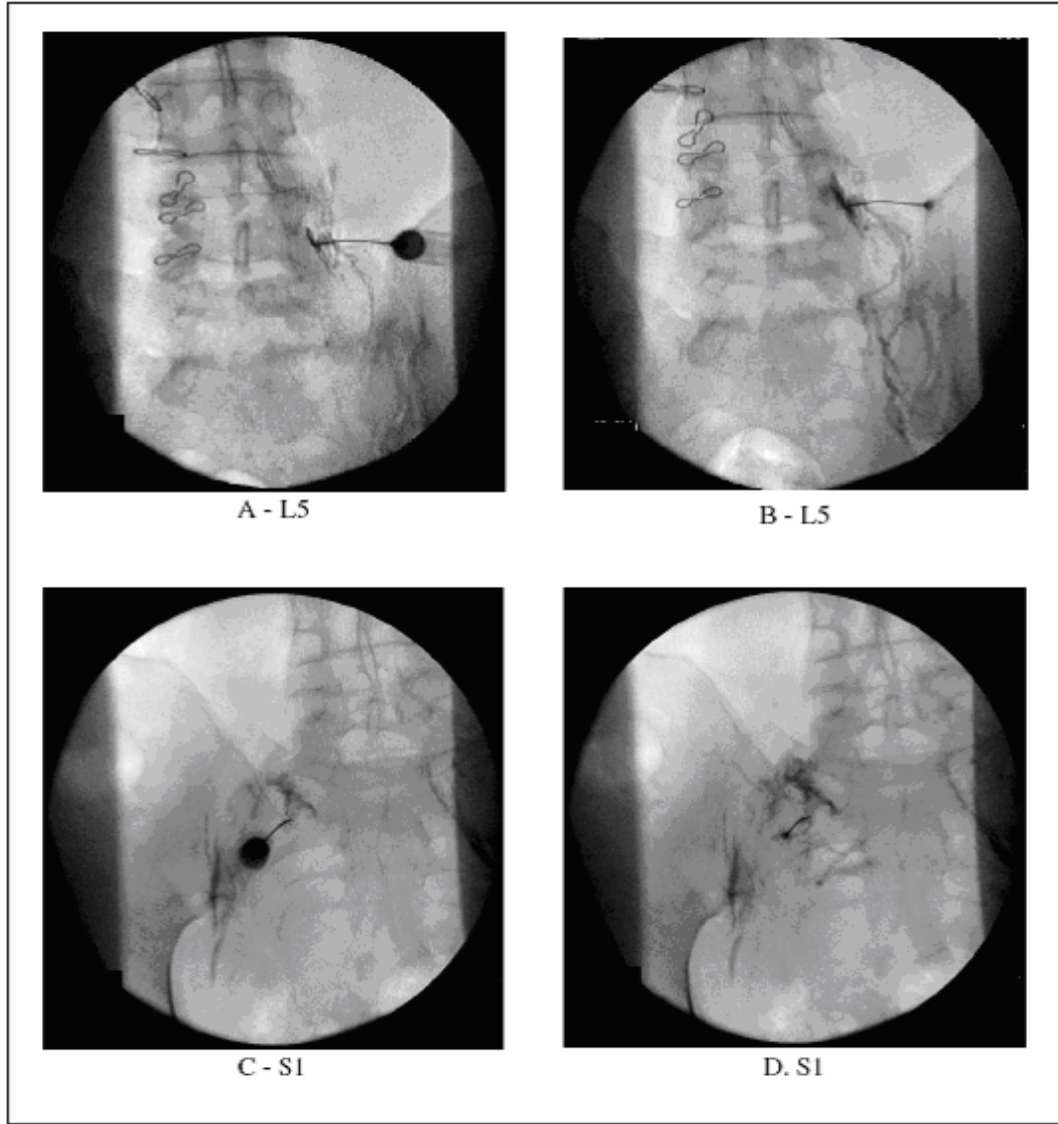
Transforaminal epidural steroid uygulamasının en sık komplikasyonları dural hasarlanma, enfeksiyon ve steroidlerle ilişkilidir. Abram ve O' Connor epidural steroid uygulamasına bağlı 2 menenjit vakası bildirmişlerdir⁸³. Transforaminal epidural steroid enjeksiyonlarının komplikasyonlarına ait yayınlanmış bir derleme bulunmamaktadır.

Manchikanti ve ark. hastaların %10 oranında döküntü, %4 oranında kilo artışı, raporlamışlar. Subaraknoid hasar, araknoidit, paralizi, güç kaybı, mesane disfonksiyonu veya diğer komplikasyonlar bu hastalarda izlenmemiştir. Steroidlere ait yan etkiler bu ilaçların kimyasal ve farmakolojik özelliklerine bağlıdır. Yine Manchikanti ve ark. steroide ait yan etkilerin hedef bölgeye yapılan steroid hacmi çok küçük olduğu için nadiren görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Yine Manchikanti ve ark. prospektif olarak hastaların 1. yıl sonunda kilo alımı ve kemik kitle dansitesini incelemişler. Ancak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Flushing kortikosteroidlerin kullanımına bağlı diğer bir yan etkidir. Clifford ve ark. flushing görülme insidansını %11 olarak bildirmişlerdir⁸⁴.

Nadir görülen diğer bir komplikasyon da paraplejidir. Ancak bildirilen parapleji vakalarının hemen hepsi floroskopi kullanılmayan vakalarda görülmüştür^{85,86,87}.

Floroskopik yöntemle yapılan transforaminal lumbosakral epidural uygulamalarda %8.9' dan %21.3' e kadar değişiklik gösteren intravasküler uygulama bildirilmiştir. Smuchk ve ark. floroskopik yöntemle epidural ve vasküler bölgeye enjeksiyon insidansını %8.9 olarak görmüşler. Sadece intravasküler enjeksiyon oranını ise %4.2 olarak belirlemişler⁸⁸. İntravenöz enjeksiyon yapılan hastalarda floroskopi kullanma zamanı diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (şekil 2.7).



Şekil 2.7. İntravenöz. enjeksiyon

Epidural abse transforaminal steroid uygulamasına bağlı yine nadir görülen bir komplikasyondur. Kabbara ve ark. uygulamayı takiben 11 gün sonra metisilin dirençli stafilokokkus aureusa bağlı bir abse vakasını bildirmişler. Hasta cerrahi müdahale ve vankomisin tedavisi sonrasında 1 yıllık süre iinde sağlığına kavuşmuştur. Enfeksiyondan cilt florasına uygun antisepsiyon yapılmaması sorumlu tutulmuştur⁸⁹.

Anterior epidural boşlukta posterior boşlukta olmayan foraminal arterler bulunmaktadır. Bu nedenle transforaminal uygulamalarda spinal kordu besleyen anastomozlar yapan arteriyel ağın başlangıcı olan foraminal arterlerin hasarlanma riski mevcuttur.

Transforaminal Uygulamada Steroidler

Epidural enjeksiyon uygulamalarında tartışmalı konu steroid uygulanmasıdır. Literatürde epidural uygulamalara ait komplikasyonlar genellikle steroid kullanımına odaklanmıştır. Ancak steroidlerin hedef bölgeye spesifik olarak uygulanması nedeniyle düşük doz kullanıldıkları göz ardı edilmektedir. oğu eleştiri steroidlerin patofizyolojideki rolünün ve farmakolojik özelliklerinin iyi anlaşılabilmesi nedeniyle taraflı olarak yapılmıştır. oğu eleştiri de kişisel tercihler ve deneyimler ön planda tutulmuştur. Şu andaki kanıtlar ışığı altında ağrının devam etmesi durumunda transforaminal epidural steroid uygulaması en az iki aylık aralıklarla yapılabilir. Ek olarak, transforaminal epidural enjeksiyonlarının etkinliğinin kısa olduğuna dair iddialar da gerçekçi değildir. Transforaminal epidural steroid uygulamasının etkinliği cerrahi müdahale, krleme interlaminar epidural uygulaması ve rehabilitasyon programlarının etkinlik sresinden anlamlı derecede farklı değildir.

Transforaminal epidural enjeksiyonların tanıdaki rolü halen tartışmalı ise de tedavideki rolü iyi bilinmektedir. Tedavi amaçlı uygulandığında dural sinir kök kılıfının iki segment kaudal ve bir segment yukarı kısmının anestezisini sağlar.

Radiküler ağrısı olan bir hastada bu tür bir etkinlik başarılı olmasının ötesinde tatmin de edicidir. Bazı otörler ağrı tedavisinde ve fonksiyon düzelmesi açısından transforaminal uygulamanın uzun dönem etkinliği olduğunu söylemekteyse de⁹⁰ bazı klinisyenler bu etkinliğin rehabilitasyona izin veren kısa bir pencere dönemine izin verdiğini ileri sürmektedirler^{91,92}. Ek olarak, transforaminal yöntemle tedavi amaçlı daha yüksek hacimler de kullanılabilir.

Epidural steroidler bel ağrıları ve radikülopatide sıkça kullanılmaktadır. Transforaminal epidural steroid uygulamalarının santral sinir sistemi hasarına yol açtığına dair az sayıda rapor bulunmaktadır. Bu durumu açıklayan bir mekanizmaya göre sinir kökünü besleyen segmental arterin veya doğrudan vertebral arterin steroid partikülleri ile tıkanmış öne sürülmektedir⁹³.

Honorio ve ark. transforaminal epidural uygulanan steroidlerin partikül büyüklüklerini değişik dilusyonlarda ve lokal anestetik karışımlarıyla karşılaştırmışlar; deksametazon sodyum fosfat, betametazon sodyum fosfat'ın partikülsüz, betametazon opak ve partiküllü, olduğunu bildirmişlerdir. Metilprednizolon ve betametazon sodyum fosfat/betametazon asetat'ın (karışım) ise istatistiksel olarak anlamlı biçimde büyük partiküller içerdiklerini göstermişlerdir. Metilprednizolon ve betametazon sodyum fosfat/ betametazon asetat'ın triamsinolon ile karışımının ise partikül büyüklüğü değişimi açısından istatistiksel farkı olmadığı söylenilmektedir. Ayrıca metilprednizolon, triamsinolon'un salin veya lokal anestetik ile dilue edilmesinin de partikül büyüklüğünü değiştirmediğini ancak betametazon ile lidokain karışımında partikül büyüklüğünün arttığını göstermişlerdir⁹⁴.

Deksametazon metilprednizolon, triamsinolon ve betametazona benzer şekilde çok az mineralokortikoid aktivitesine sahiptir⁹⁵. Deksametazon ve betametazonun metilprednizolon ve triamsinolona oranla daha yüksek olan glukokortikoid aktivitesi teorik olarak daha yüksek kan glukoz değerlerine neden olabilir. Eğer partiküllü olmayan bir steroid tercih edilecekse deksametazon iyi bir tercih olarak ileri

sürülmektedir. Ancak teorik olarak iyi çözünen steroidlerin spinal kanaldan hızlıca temizlendiği ve daha kısa etki süresi olduğu da söylenmektedir ⁹⁶. Soluble steroidler hayvan deneylerinde intratekal verildiğinde konvülziyonlara yol açmaktadır. Deksametazonun epidural etkinliğine ait tartışmalar mevcuttur. Dreyfuss ve ark. triamsinolona oranla deksametazonun daha az ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan etkinliği olduğunu söylemişlerdir.

Metilprednizolon ve triamsinolon epidural uygulamalarda sık kullanılan steroidlerdir. Özellikle triamsinolon mükemmel anti-inflamatuar etkisi, sodyum retansiyonuna yol açmaması ve uzun raf ömrü nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak değişik steroidlerin epidural etkinliğini karşılaştıran herhangi bir çalışma şu ana kadar bulunmamaktadır.

Betametazon sodyum fosfat kısa etkili, partikülsüz bir steroiddir. Ancak bu ilacın da transforaminal epidural kullanımda etkinliğine dair bir bilgi bulunmamaktadır. 1000 µ' dan büyük partiküllerin derin servikal arterlere ve kısmen de vertebral arterde tıkanıklığa yol açabilir. Teorik olarak partikül büyüklüğü 1000µ olan bir madde kan damarlarına giremez ancak steroidler gibi solüsyon içerisinde çözüldükten sonra damar içerisine girip tıkanıklığa yol açabilir. Steroidlerin saklanması kullanılan polietilen glikol ve benzil alkol gibi maddelerin nörotoksitesisi olabileceği sorgulanmaktadır. Polietilen glikolün %20'den yüksek konsantrasyonlarında A, B, C liflerinde geri dönüşümlü olarak aksiyon potansiyelinde azalma olmaktadır. Benzil alkolde de 16 ay içerisinde geçen flask paralizi vakası bildirilmiştir. Metilprednizolon %3 polietilen glikol ve %0,9 benzil alkol içerirken triamsinolon asetonit sadece benzil alkol içermekte, triamsinolon diasetat ise yine polietilen glikol ve benzil alkol içermektedir. Deksametazon ve betametazon ise bu kimyasalları içermez. Ancak deksametazon lokal anesteziyelere karşı alerjik reaksiyonu arttırabilen metilparaben ve sodyum bisulfat içerir. Transforaminal yaklaşım için betametazon sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak arteriolar tıkanıklık ve doku hasarının oluşmasını engellemek için partikülsüz bir steroid tercih edilecekse deksametazon tercih edilebilir. Değişik steroidler ve etkinlikleri tablo 2.1' de görülmektedir.

Tablo 2.1. Sık kullanılan kortikosteroidler

İlaç	Veriliş yolu	Glukokortikoid aktivite	Mineralokortikoid aktivite	Eşit doz (mg)	Yarı ömür (saat)
Hidrokortizon	O,İ,T	1	1	20	8-12
Prednizon	O	4	0.8	5	12-36
Prednizolon	O,İ,	4	0.8	5	12-36
Metilprednizolon	O,İ,T	5	0.5	4	12-36
Triamsinolon	O,İ,T	5	0	4	12-36
Betametazon	O,İ,T	25	0	0.75	36-72
Deksametazon	O,İ,T	25	0	0.75	36-72

O;Oral, İ; Enjekte edilebilir, T; Topikal

Hiyaluronidaz

Hiyaluronidaz büyük baş hayvanların testiküler dokusundan elde edilen bir protein enzimidir. Beraberinde enjekte edilen ilaçların absorpsiyon ve dağılımına yardımcı olmak amacıyla kullanılır. Özellikle oftalmik cerrahide lokal anesteziyle birlikte kullanılmaktadır. İlaç yaşlı kanser hastalarında dehidratasyonu önlemek için sıvıların subkütanöz olarak verilmesi sırasında (hipodermoklizis), radyoopak ajanların emiliminin düzenlenmesi amacıyla subkütanöz ürografide, antineoplastik ajanların veya diğer iritanların damar dışına çıkmaları durumunda nonfarmakolojik tedaviye destek olarak kullanılır. Hiyaluronidaz ilk defa FDA tarafından 1948'de onaylanmıştır.

Borders ve Raftery moleküler ağırlığını 61.000 olarak bildirmişler, daha sonra Khorlin ve ark. 14.000 ve 55.000 ağırlıklı alt ünitelerini tanımlamışlardır. Enzim pH: 4.5-6 arasında etkindir. Fe^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} , Cu^{+2} enzimin inhibitörleridir. Sodyum klorid stabilizör olarak kullanılabilir.

Hyaluronidaz bağ dokusundaki hyaluronik asidi yıkarak geçirgenliği artırır ve subkütanöz olarak verilen ilacın dağılımına yardımcı olur. İlaç hyaluronik asidin C1 glukozamin ve C₄ glukronik asit arasındaki glukozamin bağınyı hidrolize ederek parçalar. Bu durum hücreler arası viskoziteyi azaltır. Sonuçta enjekte edilen ilacın dağılım ve emilimini artırır. Dağılım oranı verilen enzim miktarına ve verilen ilacın hacmine bağlıdır. Lokal anestezi sırasında hyaluronidaz anestezi etki alanını genişletmek ve anestezi başlangıç süresini hızlandırmak için kullanılır.

Hyaluronidaz intravenöz yol dışında tüm parenteral yollardan uygulanabilir. İnsanlarda farmakokinetiği ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Klirensi ile ilişkili bilgi azdır. Bazı memeli türlerinin kanlarının hyaluronidazı etkisiz hale getirdiği gözlenmiştir. Hyaluronidazın antijenik olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan büyük doz uygulamalarda nötralizan antikör oluşumu izlenmiştir. Hyaluronidaz uygulamasını takiben 48 saatte dermal bariyer eski haline döner. Enzimin ticari formları 2-8°C de 6-12 ay muhafaza edilebilir.

Yan etki olarak en sık enjeksiyon yerinde iritasyon bildirilmiştir. Hipodermoklizis sırasında ödeme yol açabilir. % 0.1 den daha az sıklıkta ürtiker, anjiödem benzeri alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Yüksek dozlarda salisilat, kortizon, ACTH, östrojen veya antihistaminik kullanan hastalarda daha yüksek dozlarda hyaluronidaz gereksinimi olmaktadır. Bu ilaçlar dokuların hyaluonidaza karşı direnç göstermelerine neden olurlar. Enzim dopamin ve alfa agonistlerin absorpsiyonunu artırdığından, bu ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır. Enzim enfekte alana enfeksiyonun yayılımını artırabileceğinden uygulanmamalıdır. Enzim hızla etkinliğini yitirdiğinden iv. yolla kullanımı faydasızdır. Uzun dönem hayvan çalışmalarında enzimin karsinojenik, mutajenik etkilere yol açmadığı gözlemlenmiştir. Gebelerde, emziren annelerde ve geriatric yaş grubunda kullanımına dair yeterli çalışma yoktur. Doz aşımı durumunda hastalarda lokal ödem, ürtiker, eritem, döküntü, bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon görülebilir.

Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, sodyum iyonlarının hücre içine girişini engelleyerek, depolarizasyona engel olurlar. Uygun yoğunlukta verildiğinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini aksonal membran seviyesinde geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Lokal anestezikler sodyum kanallarına bağlandıklarında istirahat membran potansiyelini ve eşik değerini değıştirmezler, depolarizasyon hızını yavaşlatırlar. Aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar ve sonunda tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar sodyum akışına yol açmaz ve anestezi meydana gelir.

Sinir lifinin kalınlığı ve myelinizasyonu lokal anesteziklere sensitiviteyi belirleyen en önemli etkidir. Lokal anestezik etkisi, ince ve miyelinsiz liflerde, kalın ve miyelinsiz liflerden daha hızlı ve düşük konsantrasyonlarda görülür (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Sinir Liflerinin Tipleri ve Fonksiyonları

<u>Grup</u>	<u>Çap</u>	<u>Myelin</u>	<u>Fonksiyon</u>
A-Alfa	12-20 µm	+++	Motor/refleks aktivite
A-Beta	5-12 µm	++	Motor/dokunma/basınç
A-Gama	5-12 µm	++	Kas tonusu (Kas içcikleri afferenti)
A-Delta	1-4 µm	++	Sensoriyel (Ağrı,ısı)
B	1-3 µm	+	Vasküler düz kaslarda pregang. sempatik
C	0,5-1 µm	-	Ağrı/ısı

Lokal Anesteziklerin Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri

Lokal anestezik aktivitesini etkileyen faktörler; lipid çözünürlüğü, proteine bağlanma ve pKa değerleridir. Anestezik etkiden asıl sorumlu olan faktör lipid çözünürlüğüdür. Lipid çözünürlüğü arttıkça etkinlik artmaktadır.

Proteine bağlanma lokal anesteziklerin etki süresini belirler. Yüksek oranda proteine bağlanan lokal anestezikler, doku proteinlerine ve sodyum kanallarına sıkıca bağlı olduklarından vasküler emilim yoluyla dokudan uzaklaştırılmaları zaman alır ve bu nedenle etki süreleri uzundur.

pKa lokal anestezinin iyonize ve non-iyonize formlarının eşit konsantrasyonlarda bulunduğu pH değeridir. pKa arttıkça herhangi bir pH' da bulunan non-iyonize form konsantrasyonu azalır. Bu da aktif konsantrasyonun azalmasına neden olur. Sonuç olarak etki başlama süresi uzar.

Lokal anesteziklerin hem iyonize hem de non-iyonize formları sodyum kanallarını bloke edebilir. Ancak non-iyonize formlar, iyonize formlara göre sodyum kanallarına 1000 kat daha fazla bağlanır. Klinik uygulamada kullanılan lokal anestezikler iki grup altında incelenir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Lokal anesteziklerin gruplaması

<u>Amid Grubu</u>	<u>Ester Grubu</u>
Dibukain	-Kokain
Mepivakain	-Prokain
Lidokain	-Klorprokain
Bupivakain	-Tetrakain
Prilokain	-Ametokain
Etidokain	
Ropivakain	

Lokal Anestezik Toksisitesi

Lokal anestezik toksisitesi lokal veya sistemik olabilir.

1. Lokal Toksisite

Lokal anesteziğe yüksek konsantrasyonda ve uzun süreli maruziyet sonucu özellikle ince liflerdeki iletimin geri dönüşsüz olarak durması sonucu lokal nörotoksik etki gözlenebilir. Bu ilacın sitotoksik etkisidir.

Lokal anesteziğe kas içine enjekte edildiklerinde konsantrasyona bağlı olarak iskelet kasında lokal nekroza yol açarlar. Bu etki en fazla yüksek konsantrasyonda bupivakainle görülür ve kas dokusu bu nekrozu ortalama iki haftada tamir eder.

2. Sistemik Toksisite

Sistemik toksisite en fazla SSS'de görülür. KVS toksisitesi daha nadir ancak daha ciddi reaksiyonlardır.

Santral Sinir Sistemi Toksisitesi:

Lokal anesteziğin SSS'ne etkileri bifaziktir. Düşük dozlarda serebral kortekste inhibitör yolları bloke ederek eksitasyona yol açarlar. Doz arttıkça hem eksitator hem inhibitör yollar bloke olur ve genel bir SSS depresyonu gözlenir. SSS'de sırası ile; dilde ve başta uyuşma, bulanık görme, kulak çınlaması, tremor, yüzde ve ekstremitelerin distalinde kas seğirmeleri, bilinç kaybı, tonik-klonik konvülsiyonlar, koma, solunum depresyonu, KVS depresyonu gibi etkiler ortaya çıkar. Doza ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak eksitator reaksiyonlar görülmeden doğrudan inhibitör reaksiyonlar görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi:

Kan lokal anesteziğin konsantrasyonu arttıkça kalpte iletim zamanı uzar. Çok yüksek dozlarda sinoatrial iletim defekti olur ve sonuçta sinus bradikardisi ve sinusal arrest görülür. (Negatif kronotrop etki) AV nodundaki depresyon, PR mesafesinin uzamasına ve AV noda tam blok gelişmesine neden olabilir. Yine bu etki ile QRS kompleksi genişler. Lokal anesteziğin kalp kasının kasılma gücünü %25 oranında azaltırlar. (Negatif inotrop etki)

Bazı lokal anesteziğinlerle (Bupivakain) intravenöz enjeksiyonu takiben kardiyovasküler kollaps bildirilmiştir. Kollaps kardiyovasküler iletim, SSS yapıları ve damar duvarındaki etkilenme sonucudur ve ciddi bradikardi ile kendini gösterir. Acil resüsitasyon ile geri döndürülebilir.

Kalp üzerindeki diğer bir etki aritmojenik *etkidir*. Lokal anesteziğin düşük dozda sistemik olarak kullanıldıklarında antiaritmik etki göstermelerine rağmen yüksek dozda aritmojenik etkiye sahiptirler. Bu etki özellikle Bupivakain ile gözlenmektedir.

Lokal anesteziğin periferik vasküler sistem üzerine etkisi; Düşük konsantrasyonda damar düz kasında myojenik kasılma ve bazal tonusta artma sonucu

vasokonstriksiyon şeklindeyken yüksek konsantrasyonda myojenik aktivitenin inhibe olması nedeni ile vasodilatasyon ile sonuçlanır .

Diğer Sistemik Etkiler:

Methemoglobinemi

Prilokainin karaciğerde O-toluidine dönüşerek hemoglobini okside etmesi ile oluşur. 600 mg ve üzerindeki prilokain dozlarında ortaya çıkar ve metilen mavisi ile tedavisi mümkündür.

Allerji ve Hipersensitivite

Aminoester grubu ilaçlar, allerjik bir bileşik olan para-amino-benzoik-asit türevleri olduğundan belli oranda alerji oluştururlar. Amid grubu lokal anesteziklerle de alerji bildirilmişse de oranı çok daha düşüktür.

Levobupivakain

Lokal anestezikler, sodyum iyonlarının hücre içine girişini engelleyerek, depolarizasyona engel olurlar. Uygun yoğunlukta verildiğinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini aksonal membran seviyesinde geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Lokal anestezikler sodyum kanallarına bağlandıklarında istirahat membran potansiyelini ve eşik değerini değiştirmezler, depolarizasyon hızını yavaşlatırlar. Aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar ve sonunda tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar sodyum akışına yol açmaz ve anestezi meydana gelir.

Levobupivakain amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Levobupivakain, rasemik bupivakainin S-enantiyomeridir. Levobupivakain çözeltileri, obstetrik paraservikal blok ve bier blok haricinde bütün bloklarda kullanılabilir. Düşük yoğunlukta motor blok yapmadan analjezi sağlar. Diğer lokal anestezikler gibi

sinirlerde elektriksel eksitasyon eşiğini yükselterek sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impuls üretimini ve iletimini bloke ederler. Anestezinin ilerlemesi; etkilenen sinir liflerinin çapı, miyelinizasyonu ve iletim hızı ile ilişkilidir. Klinik olarak sırasıyla; ağrı, sıcaklık, dokunma, propriyosepsiyon ve iskelet kas tonusu kaybı izlenir.

Levopubivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar vardır ^{97, 98}. 15 mg levobupivakainin intratekal verilmesinden sonra duysal blok zamanı 6.5 saattir.

Levopubivakainin düşük dozlarda daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür ⁹⁹. Bupivakain benzeri anestezik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir ¹⁰⁰.

Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain; glukronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyonu uzar. Levobupivakain sitokrom P450(CYP) sistemi tarafından metabolize edilir ¹⁰¹.

En sık görülen advers olaylar (ilacın nedenselliğinden bağımsız olarak; uygulama yolu belirtilmemiştir): hipotansiyon (%31), bulantı (%21), postoperatif ağrı (%18), ateş (%17), kusma (%4), anemi (%12), pruritus (%9), ağrı (%8), baş ağrısı (%7), konstipasyon (%7), baş dönmesi (%6) ve fetal distrestir (%5) . Advers olaylar amid tipi lokal anestetiklerle beklenenler için tipiktir.

Levobupivakainin sistemik emilimi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkilere neden olabilir. Terapotik dozlarla ulaşılabilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite, ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonlarında atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümle sonuçlanan kardiyak

aretle görülebilir. Yine sistemik emilimi takiben merkezi sinir sisteminde stimülasyon veya depresyonu görülebilir. Hastalarda genellikle huzursuzluk, tremor, ürperme ve konvülzyon gibi merkezi sinir sistemi stimülasyonu bulguları izlenir. İlacın yanlılıkla i.v. yoldan verilmesi, kardiyak aretle sonuçlanabilir. Uygun tedaviye rağmen % 97' e varan proteine yüksek afiniteyle bağlanma özelliği nedeniyle uzun süreli resüsitasyon uygulaması gerekebilmektedir. Amid tipindeki diğer lokal anestezipler gibi levobupivakain de bölünmüş dozlarda yapılmalıdır.

Levobupivakainin ortalama konvulzif dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkileri daha azdır. Hayvan çalışmalarında konvülzyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁰². Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının da daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁰³

Epidural Fibrozis

Kronik ağrıya neden olan epidural fibrozis cerrahiyi de içeren tedavi cevap vermeyen modern tıbbın sık karşılaşılan bir sorunudur^{104,105,106}. Epidural aralıkta adezyonlar cerrahi (failed back sendromu), disk hernisi, disk parçalanması, enfeksiyon, vertebral korpus fraktürü, araknoidit, mekanik instabilite, pseudomeningosel, travma gibi pek çok etyolojiye bağlı olarak görülebilir. Epidural fibrozisin kronik ağrıya yol açtığı üzerinde durulmaktadır^{107,108}. Genel olarak skar dokusunun sinirdeki histolojik hasardan sorumlu olduğu kabul edilen görüştür^{109,110}. Skar dokusu epidural aralığın lateral, ventral ve dorsal bölümünde bulunabilir. Ventral bölümde skar dokusu disk ve/veya vertebra korpusu nedeniyle oluşur¹¹¹. Hasar görmüş disk glikoprotein, immünglobulin-G ve fosfolipaz gibi antijenik maddelerin salınımına yol açabilir¹¹². Bu kimyasalların uzamış salınımı daha önceden sessiz olan nosiseptörlerin

inflatuar cevaba karşı duyarlılaşmasına neden olabilir. Nukleus pulpozus hasarlanmasında olduğu gibi defektler nedeniyle skar dokusu oluşabilir ve bu nedenle ortaya çıkan kronik bel ağrısı ve radiküler ağrı cerrahiye de dirençlidir. Kronik bel ağrısı fibrozis nedeniyle bir pozisyonda sabitlenen sinir dokusunun gerilim ve kompresyonuna bağlı olarak mekanik bel ağrısını taklit edebilir.

Sinir köküne bası olsun veya olmasın histolojik düzeyde olan hasar dirençli radiküler semptomlara neden olabilir. Ventral epidural aralıktaki mekanik ve kimyasal iritasyona duyarlılığı yüksek olan yapılar nedeniyle bel veya ekstremité ağrısı oluşur. Bu yapılar; ventral dura, posterior longitudinal ligament, vertebral periost ve dural bağları içerir. Ventral epidural aralık sinovertebral sinir ve nosiseptif inflamasyonun kontrolünde önemli role sahip sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Bu kompleks sinir ağı bölgenin duyarlılığını artırır ve kronik bel ağrısına neden olur¹¹.

Epidural fibrozis genelde lumbar bölgede ve kauda ekinada görülür. Klinik olarak dorsal kök kompresyonunda hareketle oluşan kesici tipte bir ağrı görülür. Radiküler elementlerin gerilimine bağlı da radiküler ağrı görülebilmektedir. Ventral kök kompresyonuna bağlı ağrıya oldukça farklıdır. Bu ağrı derin sızlama tarzında bir ağrıdır ve genellikle kas spazm ve krampları ile birliktelik gösterir. Bulgu ve semptomlar; bel ağrısı, radiküler ağrı, sfinkter yetmezliği, kısıtlı hareket, kas spazmı, kontraktür, motor ve refleks değişimler gibi çoklu sinir kökü bası bulgularıdır. Analjezik bağımlılığına bu hastalarda sıkça rastlanmaktadır.

Lumbar epidural boşluk ve foramenin anatomisini inceleyen pek çok çalışma vardır . Foraminal dural yapışıklıkların L₅-S₁ gibi daha aşağı segmentlerde daha sık olduğu görülmüştür. Bu yapışıklıklar çıkan sinir kökünü sinir kanalına sabitleyerek radiküler semptomların oluşumunda önemli bir role sahiptirler.

Ventral dural yapışıklıklar aynı zamanda durayı posterior longitudinal ligament ve foramina arasına bağlar. Bu durum belde duyulan ağrının nedenidir. Bel ağrısında düz bacak kaldırma testi yapılır. Bu manevrayla ventral duranın gerilmesi sağlanmaktadır. Spencer ve ark. ekstratekal aralıkta posterior sinir kökünün inferior pediküle tutunmasını sağlayan ligamentleri belirlemişlerdir¹¹³. Posterior longitudinal ligament ve vertebral periosta gerilim uygulandığında bel, bacak ve kalçada ağrı ortaya çıktığı görülmüştür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı kliniğinde Aralık 2007-Nisan 2008 tarihleri arasında daha önce opere olmamış olan ve 6 haftadan uzun bacak, sırt ve bel ağrısı şikayetiyle başvuran ASA I-III sınıfı 18-70 yaş arası 60 hastada transforaminal epidural yolla steroid + lokal anestezi ile transforaminal epidural steroid + lokal anestezi + hyaluronidazın ağrı kontrolündeki etkinlikleri prospektif, randomize ve çift kör olarak izlenildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastalar rastgele olarak 2 gruba ayrıldı.

Grup 1; Deksametazon asetat sodyum serum fizyolojik içinde 8 mg +5mg levobupivakain + 1500 U Hiyaluronidaz (toplam 5 cc olacak şekilde salin ile sulandırıldı.)

Grup 2; Deksametazon asetat sodyum serum fizyolojik içinde 8 mg + 5mg levobupivakain (toplam 5 cc olacak şekilde salin ile sulandırıldı.)

Levobupivakain, hyaluronidaz, deksametazona karşı bilinen alerjisi olan hastalar, yakın zamanda lomber bölge cerrahisi geçiren hastalar, çok geniş nükleus pulpozusu olan hastalar, kan şekeri regülasyonu bozuk olan diabetik hastalar, son 6 ay içinde epidural steroid yapılan hastalar, progresif norolojik defisiti olan hastalar, koagülasyon bozukluğu olan hastalar (INR> 1,5; trombosit< 10000/mm³), oral steroid kullanan hastalar, lomber bölgede epidural girişimi engelleyecek herhangi bir lezyon veya enfeksiyonu olan hastalarla, gebe olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların Numerik Rating Skalası (NRS) ile bel ağrılarının şiddeti (otururken, ayakta, yürürken) her iki grupta da on puan üzerinden işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1.ay, 2. ay, 3. aylarda hesaplandı (Tablo 3.1). Hastaların bel ağrılarının şiddeti Bel Ağrısı İndeksi (BAI)¹¹⁴ ile her iki grupta da , işlem öncesi, işlem sonrası 1.hafta, 1.ay, 2. ay, 3. aylarda onbeş puan üzerinden hesaplandı (Tablo 3.2). Buna ek olarak hastaların Fonksiyonel Rating İndeks (FRI)¹¹⁵ ile bel ağrılarına bağlı maluliyetleri her iki grupta da (kırk puan üzerinden) yüzde olarak işlem öncesi, işlem sonrası 1.hafta , 3. aylarda belirlendi. Daha sonra başlangıca göre yüzde değişim

olarak hesaplandı (Tablo 3.3). Oswestry Bel Ağrısı Değerlendirme Formu (OLBPDI)¹¹⁶ ile bel ağrısına bağlı maluliyetleri her iki grupta da işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1.ay, 2. ay, 3. aylarda elli puan üzerinden hesaplandı (Tablo 3.4). Hastaların Roland-Morris Bel Ağrısı Sorgulama Formu (RMLBPQ)-Türkçe versiyonu¹¹⁷ ile bel ağrılarının şiddeti her iki grupta da işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1.ay, 2. ay, 3. aylarda yirmi dört puan üzerinden hesaplandı (Tablo 3.5). Hastaların Kısa McGill Ağrı Sorgulama Formu¹¹⁸ ile ağrılarının tipi ve şiddeti her iki grupta da işlem öncesi, işlem sonrası 1.hafta , 3.aylarda belirlendi (Tablo 3.6) ve son olarak işlem sonrası 3. ayın sonunda hastalar Hasta Memnuniyet İndeksi (North American Spine Society Memnuniyet Skalası-NASS) ¹¹⁹ ile değerlendirildi (Tablo 3.7)

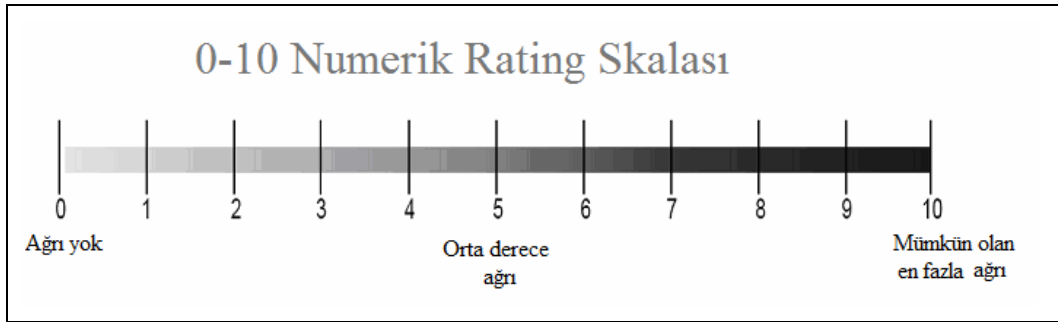
Tüm hastalar işlem öncesi en az 8 saat aç kalmaları konusunda bilgilendirildi. Ameliyathaneye alınan hastalara premedikasyon amacı ile 0.5 mg atropin ve dolantin 25 mg intramusküler olarak uygulandı. 10 dakika bekledikten sonra hastalar operasyon odasına alındı. Tüm hastalar operasyon odasına alındıktan sonra 3 derivasyonlu elektrokardiyogram, pulse oksimetri ve non-invaziv kan basıncı ölçümü (Viridia CMS M1166A, Hewlett-Packard, Almanya) ile monitorize edildi. Hastalara yüz maskesi ile %100 oksijen uygulandı. Aynı anda tüm hastaların el sırtından 20G intravenöz kanül ile damar yolu açıldı. İşlem süresince kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı, ortalama arter basınçları takip edildi ve periferik oksijen satürasyonu sürekli izlendi.

Hastalar prone pozisyonda yatırıldı. İşlem bölgesi polivinilprolidon iyot ile temizlendi. Uygun vertebral segment skopi eşliğinde belirlendikten sonra girişim yerinde %2' lik 3 cc (60 mg) prilokain (CITANEST®) ile lokal anestezi sağlandı. Floroskopa spinal prosesler orta hatta olacak şekilde pozisyon verildi. İğne transvers prosesin lateral sınırından ve yine ardışık iki transvers prosesin yarı mesafesinde olacak şekilde hedef bölgeye yönlendirilerek ciltten geçildi. Daha sonra transvers prosesin superior artiküler prosesle birleşim yerinin alt sınırına doğru yönlendirildi. Transforaminal iğne (Epimed Blunt Block Needle, INTERNATIONAL INC, Johnstown, NY, ABD) yerleşimi pedikülün aşağı yönünde, hedeflenen sinir kökünün






hemen üzerinden saat 6 yönünde yerleştirilmesi amaçlanarak doğrudan pedikül altına yönlendirildi. Bunu takiben 0.5-1cc kontrast madde Iohexol 300mg/ml (Omnipaque™) enjekte edilerek sinir kökünde dağılım gözlemlendi. 2 cc serum fizyolojik ile 8 mg Dekametazon asetat sodyum (DEKORT®, DEVA,İstanbul), 5mg levobupivakain toplam (CHIROCAIN®, ABBOTT, Norveç) ve hastaların yarsında bu ilaçlara ek olarak 2 cc serum fizyolojik içinde 1500 İÜ Hyaluronidase (HYALASE®, CP Pharmaceuticals, İngiltere) uygulanarak işlem bitirildi. Hastalar işlem sonrası 30 dk gözlemlendi. Çalışma süresince işlem aynı deneyimli uygulayıcı tarafından yapıldı..

Hastalar bulantı, kusma, kaşıntı, huzursuzluk, kulak çınlaması, ağız çevresinde uyuşma, çarpıntı, metalik tat, baş dönmesi, baş ağrısı, enjeksiyon yerinde hematoma, enfeksiyon, döküntü, kilo artışı, subaraknoid hasar, araknoidit, paralizi, parapleji, güç kaybı, mesane disfonksiyonu menenjit, döküntü, kilo artışı, flushing gibi yan etkiler ve komplikasyonlar açısından takip edildi.

Tablo 3.1 Numerik Ağrı Skalası (NRS)



Tablo 3.2 Bel Ağrısı İndeksi (BAI)

Bel Ağrı İndeksi		
1.Test: Fleksiyon  1.Sonuç Sol-Sağ birlikte <input type="text"/>	2.Test: Sol Lat. Fleks.  2.Sonuç Orta hattan sol yana <input type="text"/>	3.Test: Sağ Lat. Fleks.  3.Sonuç Orta hattan sağ yana <input type="text"/>
4.Test: Ekstan.&Sol Yana Eğilme  4.Sonuç Orta hattan sol yana <input type="text"/>	5.Test: Ekstan.&Sağ Yana Eğilme  5.Sonuç Orta hattan sağ yana <input type="text"/>	
TOPLAM SKOR=.		
0: irritasyon yok ve kısıtlanmasız hareket 1: irritasyon var ancak, kısıtlanmasız hareketde ağrı yok 2: ağrı var ancak, kısıtlanmasız hareket mümkün 3: ciddi ağrı ve kısıtlanmış hareket (muhtemel kas kontraksiyonu)		

Tablo 3.3. Fonksiyonel Rating Skalası

<p>1. Ağrı Şiddeti</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Ağrısız Hafif Orta Ciddi Çok Ciddi</p>	<p>6. Eğlence</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Her aktiviteye katılabilir Çoğu aktiviteye katılabilir Bazı aktivitelere katılabilir Nadiren aktivitelere katılabilir Hiçbir aktiviteye katılamaz</p>
<p>2. Uykuya Etki</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Tam Az Bölünmüş Orta bölünmüş Çok Bölünmüş Uykusuz</p>	<p>7. Ağrı Sıklığı</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Ağrı yok Günün % 25 inde ağrı Günün % 50 sind e ağrı Günün % 75 inde ağrı Günün % 100ünde ağrı</p>
<p>3. Kişisel Bakım</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Ağrı yok Yardıma ihtiyaç yok Hafif ağrı Yardıma ihtiyaç yok Orta ağrı işlerini yavaş yapabiliyor Orta ağrı Yardıma muhtaç Ciddi Ağrı Tam yardıma muhtaç</p>	<p>8. Ağırılık Kaldırma</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Büyük yükte ağrı yok Ağır yükte artan ağrı Orta yükte artan ağrı Hafif yükte artan ağrı Herhangi bir yükte ağrı</p>
<p>4. Seyahat (araç kullanma gibi)</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Uzun seyahat Ağrı yok Uzun seyahat Hafif ağrı Uzun seyahat Orta derece ağrı Kısa Seyahat Orta derece ağrı Kısa seyahat Ciddi ağrı</p>	<p>9. Yürüme</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Ağrı yok 1 milden sonra ağrı 0,5 milden sonra ağrı 0,25 milden sonra ağrı Herhangi bir yürümede ağrı</p>
<p>5. Çalışma</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Günlük işini Ve ek iş yapabilir Günlük işini yapabilir Günlük işinin yarısını yapabilir Günlük işin % 25 ini yapabilir Çalışamaz</p>	<p>10. Ayakta Durma</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Ağrı yok Birkaç saatten sonra artan ağrı 1 saat sonra ağrı Yarım saat sonra ağrı Sürekli ağrı</p>

Fonksiyonel derecelendirme indeksi hesaplaması

FRI: (total score/40) X 100%

İşlem öncesi ve sonrası değişimin hesaplanması

Δ FRI = (pre FRI % - post FRI%) / pre FRI%

Tablo 3.4. Oswestry Bel Ağrısı Değerlendirme Formu (OLBPDI)-Türkçe Versiyon

1. Bölüm - Ağrı Şiddeti

Şu anda

- () . hiç ağrım yok
- () . Ağrı çok hafif
- () . Ağrı orta şiddette
- () . Ağrı şiddetli
- () . Ağrı çok şiddetli
- () . Ağrı olabilecek en kötü şiddette

2. Bölüm – kişisel bakım (yıkama giyinme)

- () . Fazladan bir ağrım olmadan kendime bakabiliyorum
- () . Kendime normal olarak bakabiliyorum fakat çok ağrılı oluyor
- () . Kendime bakmak ağrılı oluyor, yavaş ve dikkatli davranıyorum
- () . Biraz yardıma ihtiyacım var, fakat kişisel bakımımı çoğunlukla yapabiliyorum
- () . Kişisel bakımla ilgili işlerin çoğunda her gün yardıma ihtiyacım var
- () . Giyinemiyorum, güçlükle yıkıyorum ve yatakta kalıyorum

3. Bölüm- Ağırlık kaldırma

- () . Fazla ağrı çekmeden ağır yükleri kaldırabiliyorum
- () . Ağır yükleri kaldırabiliyorum ama hayli ağrı oluyor
- () . Ağrı yerden ağır yükleri kaldırmamı engelliyor fakat masa üzerine konduklarında kaldırabiliyorum
- () . Ağrı yerden yükleri kaldırmamı engelliyor ama hafif ve orta derecedeki ağırlıkları masa üzerinden kaldırabiliyorum
- () . Ancak çok hafif ağırlıkları kaldırabiliyorum
- () . Hiçbir şey kaldıramıyorum

4. Bölüm - Yürüme

- () . Ağrı herhangi bir mesafeyi yürümemi engellemiyor
- () . Ağrı bir buçuk km den fazla yürümemi engelliyor
- () . Ağrı 750 m'den fazla yürümemi engelliyor
- () . Ağrı 100m den fazla yürümemi engelliyor
- () . Baston veya koltuk değneğiyle yürüyebiliyorum
- () . Çoğu zaman yataktayım yürüyemiyorum

5. Bölüm - Oturma

- () . Her türlü sandalyede istediğim kadar oturabiliyorum
- () . Alıştığım sandalyede istediğim kadar oturabiliyorum
- () . Ağrı bir saatten fazla oturmamı engelliyor
- () . Ağrı yarım saatten fazla oturmamı engelliyor
- () . Ağrı 10 dakikadan fazla oturmamı engelliyor
- () . Ağrı sürekli oturmamı engelliyor

Tablo 3.4. (devam)

6. Bölüm – Ayakta durma

- () . İstedğim kadar ayakta durabiliyorum
- () . İstedğim kadar ayakta durabiliyorum fakat oldukça ağrı veriyor
- () . Ağrı nedeniyle bir saatten fazla ayakta duramıyorum
- () . Ağrı nedeniyle yarım saatten fazla ayakta duramıyorum
- () . Ağrı nedeniyle 10 dakikadan fazla ayakta duramıyorum
- () . Ağrı ayakta durmamı tamamen engelliyor

7. Bölüm – Uyku

- () . Ağrı nedeniyle uykum hiç bölünmüyor
- () . Ağrı nedeniyle uykum ara sıra bölünüyor
- () . Ağrı nedeniyle 6 saatten az uyku uyuyorum
- () . Ağrı nedeniyle 4 saatten az uyku uyuyorum
- () . Ağrı nedeniyle 2 saatten az uyku uyuyorum
- () . Ağrı uyku uyumamı tümüyle engelliyor

8. Bölüm – Cinsel yaşam (eğer geçerliyse)

- () . Cinsel yaşamım normal ve ağrıya neden olmuyor
- () . Cinsel yaşamım normal ama ağrıya neden oluyor
- () . Cinsel yaşamım hemen hemen normal ama çok ağrılı
- () . Cinsel yaşamım ağrıdan dolayı çok kısıtlı
- () . Cinsel yaşamım ağrı nedeniyle hemen hemen yok
- () . Ağrı cinsel yaşamımı tümüyle engelliyor

9. Bölüm – Sosyal yaşam

- () . Sosyal yaşamım normal ağrım yok
- () . Sosyal yaşamım normal ama ağrının şiddetini artırıyor
- () . Fazla zorlayıcı olan spor gibi aktiviteler dışında ağrının önemli bir etkisi yok
- () . Ağrı sosyal yaşamımı kısıtladı ve evden sık dışarı çıkamıyorum
- () . Ağrı nedeniyle evimden çıkamıyorum
- () . Hiç sosyal yaşamım yok

10. Bölüm – Gezi

- () . Ağrım olmadan gezebiliyorum ve yolculuk yapabiliyorum
- () . Heryere gezi yapabilirim fakat bir hayli ağrı oluyor
- () . Ağrım fazla fakat iki saatin üzerindeki gezileri yapabiliyorum
- () . Ağrı bir saatin üzerindeki seyahatleri yapmamı engelliyor
- () . Ağrı 30 dakika altındaki kısa gezileri yapmamı engelliyor
- () . Ağrı tedaviye gidip gelmek dışında gezi yapmamı engelliyor

Tablo 3.5. Rolland-Morris Bel Ağrısı Sorgulama Formu (RMLBPQ)

1. Bel ağrım yüzünden zamanımın büyük çoğunluğunu evde geçiriyorum
2. Belimi rahatlatmak için sık sık ayakta duruş, oturuş veya yatış şeklimi değiştirmek zorunda kalıyorum.
3. Bel ağrım yüzünden eskisinden daha yavaş yürüyorum.
4. Bel ağrım yüzünden evde yaptığım birçok işi artık yapmıyorum.
5. Bel ağrım yüzünden merdivenleri çıkarken trabzanlara tutunuyorum.
6. Bel ağrım yüzünden dinlenmek için sık sık uzanıyorum.
7. Bel ağrım yüzünden sandalyeden kalkarken bir yere tutunmak ihtiyacı duyuyorum.
8. Bel ağrım yüzünden bazı işlerimi başkalarına yaptırıyorum.
9. Bel ağrım yüzünden eskisinden daha yavaş giyiniyorum.
10. Bel ağrım yüzünden sadece kısa süre ayakta kalabiliyorum.
11. Bel ağrım yüzünden eğilmekten ve çöelmekten kaçınıyorum.
12. Bel ağrım yüzünden sandalyeden kalkarken zorluk çekiyorum.
13. Belim hemen hemen her zaman ağrıyor.
14. Bel ağrım yüzünden yatakta dönmekte güçlük çekiyorum.
15. Bel ağrım yüzünden iştahım azaldı.
16. Bel ağrım yüzünden çoraplarımı giymekte zorluk çekiyorum.
17. Bel ağrım yüzünden sadece kısa mesafeleri yürüyebiliyorum.
18. Bel ağrım yüzünden rahat uyuyamıyorum.
19. Bel ağrım yüzünden bir başkasının yardımıyla giyiniyorum.
20. Bel ağrım yüzünden günün büyük bir kısmını oturarak geçiriyorum.
21. Bel ağrım yüzünden evdeki ağır işleri yapmaktan kaçınıyorum.
22. Bel ağrım yüzünden eskisine göre huzursuz ve sinirliyim.
23. Bel ağrım yüzünden merdivenleri her zamankinden daha yavaş çıkıyorum.
24. Bel ağrım yüzünden zamanın çoğunu yatakta geçiriyorum.

Toplam skor = ..

“Roland Morris Low Back Pain Questionnaire” Değerlendirilmesi

Evet = 1; Hayır = 0;

Toplam 24 puan üzerinden hesaplanmaktadır. Her değerlendirme dönemi için ayrı ayrı hesaplanır ve % değişim olarak değerlendirilir.

Tablo 3.6. McGill Ağrı Sorgulama-Kısa Form; Türkçe versiyon

Durum	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli		
	0		1		2		3		
Zonklama									
Şimşek çarpar gibi									
Bıçak saplanır gibi									
Keskin									
Kramp tarzında									
Kemirici									
Sıcak-yanıcı									
Sancı verici									
Ezici									
Hassaslaştırıcı									
Yarıcı, parçalayıcı									
Yoran, takatsız bırakan									
Hasta edici									
Korkutucu									
Cezalandırıcı-zalimce									
AĞRI									
Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	Dayanılmaz
				9	10				

Tablo 3.7. Hasta memnuniyeti indeksi (North American Spine Society; NASS)

Durum	Skor
Yapılan işlem beklentilerimi karşıladı.,	1
Beklediğim kadar bir düzelme olmadı, ancak aynı sonuç için aynı işlemin tekrar yaptırabilirim.	2
Beklediğim kadar bir düzelme olmadı, ancak aynı sonuç için aynı işlemin tekrar yaptırmam.	3
İşlem önesine göre aynıyım veya daha da kötü durumdayım.	4

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t veya Mann Whitney U testiyle incelendi. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasındaki farkın önemliliği ise Friedman testi ile araştırıldı. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan ölçüm zamanlarını belirlemek için Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Her bir takip zamanındaki ölçümlerin başlangıca göre yüzdesel değişimi ((Takip Zamanı – Başlangıç)/Başlangıç)*100 formülü kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasında değişim yüzdeleri yönünden anlamlı farkın olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında Aralık 2007-Nisan 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı kliniğine daha önce opere olmamış olan ve 6 haftadan uzun bacak, sırt ve bel ağrısı şikayetiyle başvuran ASA I, II, III sınıfı 18-70 yaş arası 60 hastada transforaminal epidural steroid, lokal anestezi ile transforaminal epidural steroid, lokal anestezi ve hiyaluronidazın ağrı kontrolündeki etkinlikleri prospektif, randomize ve çift kör olarak izlenildi. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı.

Grup 1; Lokal anestezi+steroid+hiyaluronidaz

Grup 2; Lokal anestezi+steroid

Çalışmaya alınan hastalar demografik veriler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Vücut ağırlığı bakımından hiyaluronidaz kullanılmayan grup istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha ağır olarak bulundu. Gruplar arasında MRG bulgusu (bel ağrısına neden olan patoloji), MRG'a göre lokalizasyon yeri, girişim yapılan lokalizasyon, hastaya yapılan enjeksiyon sayısı ve komplikasyon görülmesi açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik veriler.

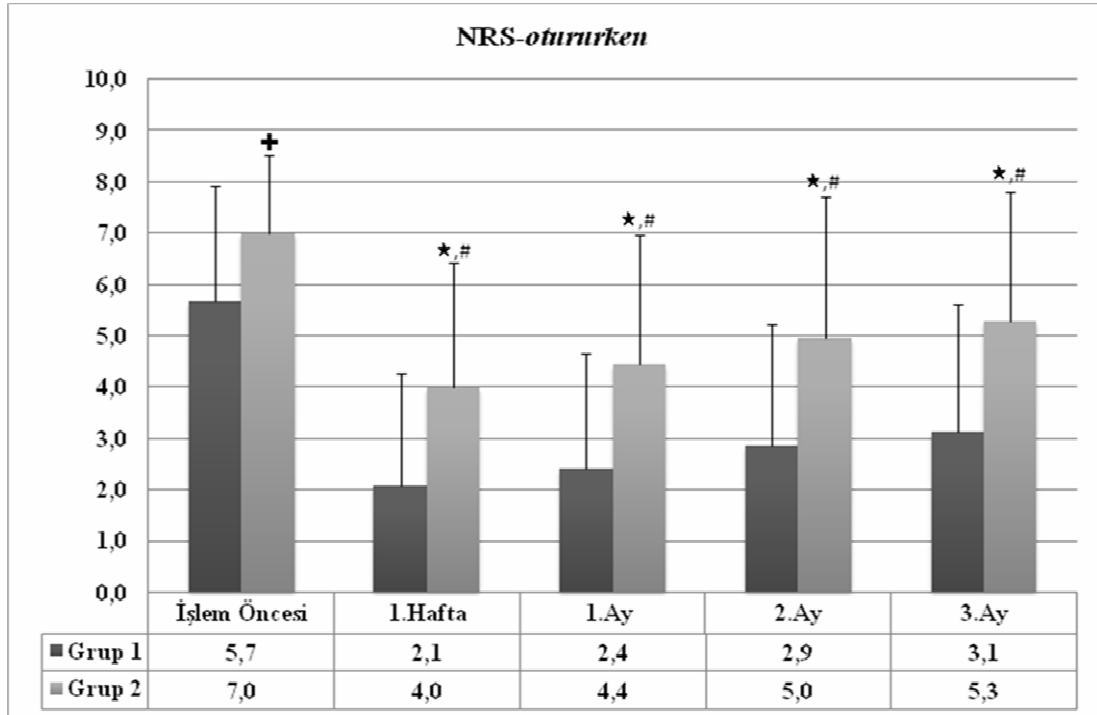
	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p
Yaş (yıl)	53±13	52±13	0.884
Cinsiyet (E/K)	16 / 14	23 / 7	0.058
Boy (cm)	166,3±10,9	164.4±7,06	0.428
Kilo (kg)	69,1±11,6	77,8±15,8	0.020
MRG bulgusu (n=hasta sayısı: %)			
<i>Protüzyon</i>	12 (%40)	13 (%43,3)	0.793
<i>Bulging</i>	18 (%60)	17 (%56,7)	
MRG'a göre lokalizasyon (n=hasta sayısı)			
<i>L₂₋₃</i>	2	2	0.829
<i>L₃₋₄</i>	5	3	
<i>L₄₋₅</i>	11	10	
<i>L_{5-S₁}</i>	12	15	
Girişim yapılan lokalizasyon			
<i>Sol-L₂₋₃</i>	1	2	0.344
<i>Sol-L₃₋₄</i>	3	2	
<i>Sol-L₄₋₅</i>	4	6	
<i>Sol-L_{5-S₁}</i>	5	11	
<i>Sağ-L₃₋₄</i>	2	1	
<i>Sağ-L₄₋₅</i>	7	4	
<i>Sağ-L_{5-S₁}</i>	8	3	
Enjeksiyon sayısı <i>ortanca(min-maks)</i>	2 (2-6)	2 (1-4)	0.604
Komplikasyon (enjeksiyon yerinde ağrı)			
<i>Var</i>	1	2	1
<i>Yok</i>	29	28	

Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve (%) olarak ifade edilmiştir. Grup 1= Hylase uygulanan; Grup 2= Hylase uygulanmayan grup. MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

“NRS-otururken” Değerlendirmesi

Hyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.1’ de verilmiştir. Gruplar arasında ağrı değerlendirilirken “NRS-otururken” için işlem öncesi değeri Hyaluronidaz eklenmeyen grupta, hyaluronidaz eklenen gruba oranla daha yüksek bulundu (sırası ile $5,7 \pm 2,2$; $7 \pm 1,5$) ($p < 0,012$). Hyaluronidaz eklenen grup ve hyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,01$). Gruplar “NRS-otururken” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hyaluronidaz eklenmeyen grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrasında 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri hyaluronidaz eklenen gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Şekil 4.1. Grup 1 ve Grup 2 için “NRS-otururken” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

NRS= Numerik Derecelendirme Skalası;

$p < 0,01$; gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

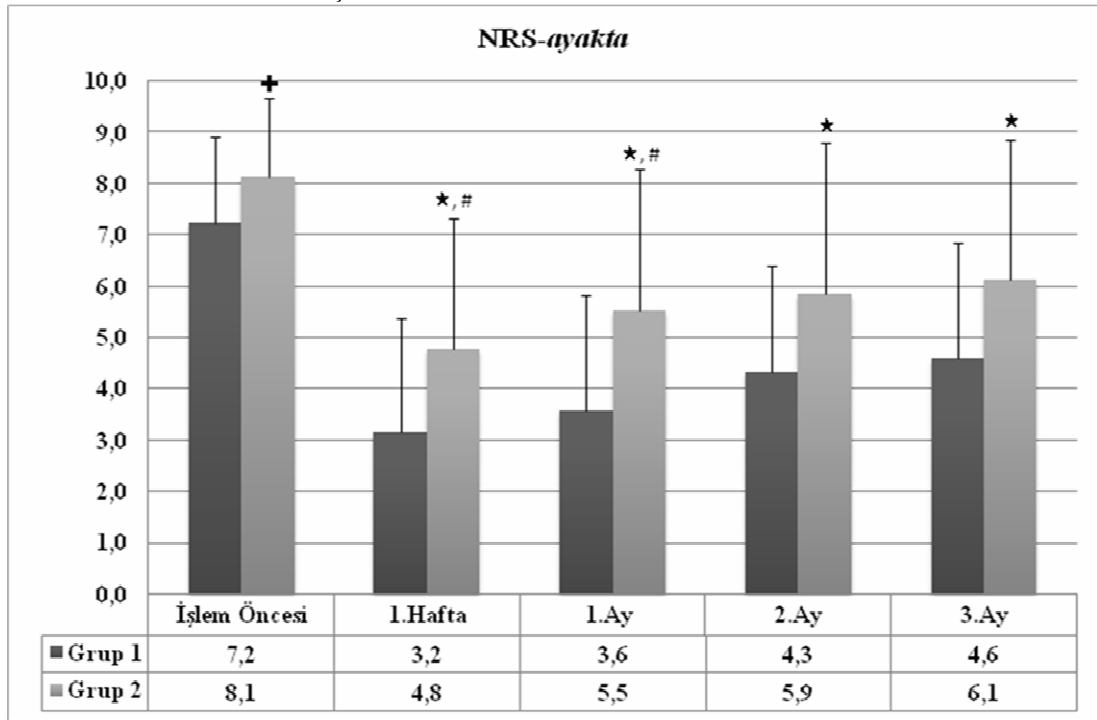
★ $p < 0,01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

✚ $p < 0,012$; her iki grup için işlem öncesi değerler arasındaki fark

“NRS-ayaktayken” Değerlendirmesi

Hiyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.2’ de verilmiştir. Gruplar arasında ağrı değerlendirilirken “NRS-ayakta” için işlem öncesi değeri hiyaluronidaz eklenmeyen grupta,hiyaluronidaz eklenen gruba oranla daha yüksek bulundu (sırası ile $7,2\pm1,7$; $8,1\pm1,5$) ($p<0.031$). Hiyaluronidaz eklenen grup ve hiyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.01$). Gruplar “NRS-ayakta” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hiyaluronidaz eklenmeyen grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrasında. 1 hafta ve 1. ay değerleri hiyaluronidaz eklenen gruptan daha yüksek bulundu ($p<0.01$).

Şekil 4.2. Grup 1 ve Grup 2 için “NRS-ayakta” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

NRS= Numerik Derecelendirme Skalası;

gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

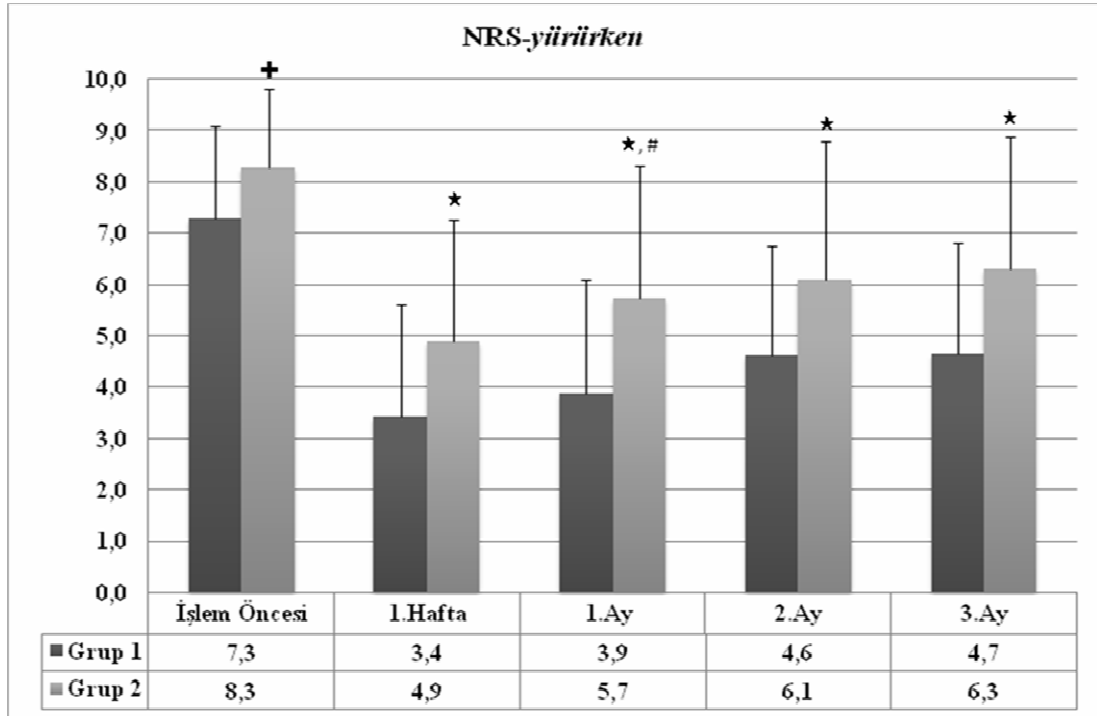
★ $p<0.01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

✚ $p<0.031$; her iki grup için işlem öncesi değerler arasındaki fark

“NRS-yürürken” Değerlendirmesi

Hiyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.3’ de verilmiştir. Gruplar arasında ağrı değerlendirilirken “NRS-yürürken” için işlem öncesi değeri hiyaluronidaz eklenmeyen grupta hiyaluronidaz eklenen gruptan daha yüksek bulundu (sırası ile $7,3 \pm 1,8$; $8,3 \pm 1,5$) ($p < 0,029$). Hiyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen gruplar kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,01$). Gruplar “NRS-yürürken” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında Hiyaluronidaz eklenmeyen grup ölçümlerinden işlem sonrası sadece 1.ay değeri işlem öncesi değere göre değişimi hiyaluronidaz eklenen gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Şekil 4.3. Grup 1 ve Grup 2 için “NRS-yürürken” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

NRS= Numerik Derecelendirme Skalası;

$p < 0,01$; gruplar arası her ölçüm için,

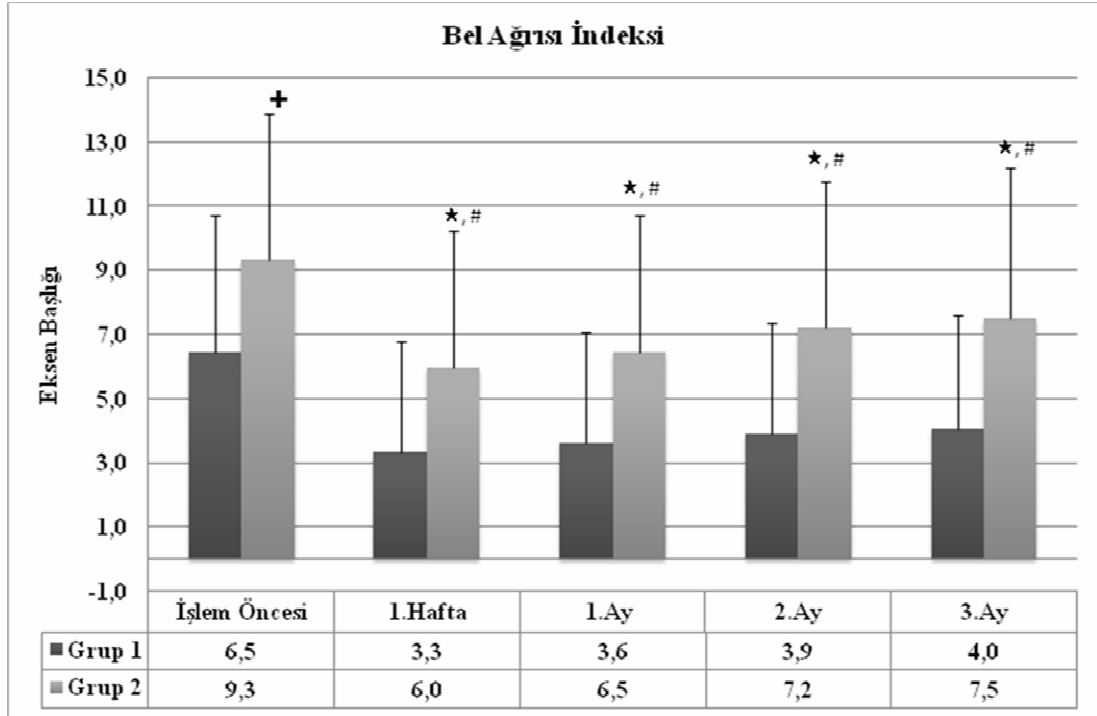
★ $p < 0,01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

† $p < 0,029$; her iki grup için işlem öncesi değerler arasındaki fark

“BAI”; Bel Ağrısı İndeksi Değerlendirmesi

Hiyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.4’ de verilmiştir. Gruplar arasında bel ağrısı indeksi değerlendirilirken işlem öncesi değeri hiyaluronidaz eklenmeyen grup, eklenen gruptan daha yüksek bulundu (sırası ile $6,5 \pm 4,2$; $9,5 \pm 4,5$) ($p < 0,014$). Hiyaluronidaz eklenen grup ve hiyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay BAI değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,01$). Gruplar “Bel Ağrısı İndeksi” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hiyaluronidaz eklenmeyen grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrasında 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri hiyaluronidaz eklenen gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Şekil 4.4. Grup 1 ve Grup 2 için “BAI-Bel Ağrısı İndeksi” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

B AI= Bel Ağrısı İndeksi

$p < 0,01$; gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

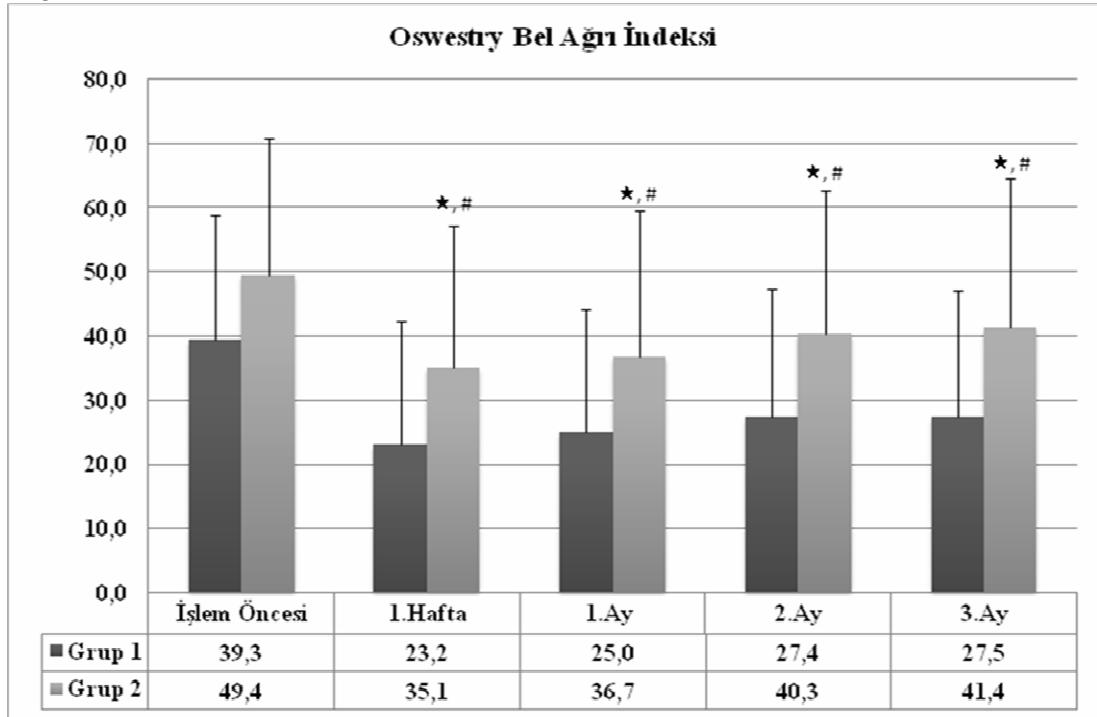
★ $p < 0,01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

✚ $p < 0,014$; her iki grup için işlem öncesi değerler arasındaki fark

Oswestry Bel Ağrısı İndeksi Değerlendirmesi (OLBPDI)

Hyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.5’ de verilmiştir. Gruplar arasında Oswestry bel ağrısı indeksi değerlendirilirken işlem öncesi değerler açısından gruplar 1 arasında fark bulunmadı (sırası ile $39,3 \pm 19,3$; $49,4 \pm 21,5$) ($p < 0,139$). Hyaluronidaz eklenen grup ve hyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay BAI değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,01$). Gruplar Oswestry bel ağrısı indeksi bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hyaluronidaz kullanılmayan grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri hyaluronidaz kullanılan gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Şekil 4.5. Grup 1 ve Grup 2 için “Oswestry Bel Ağrı İndeksi” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

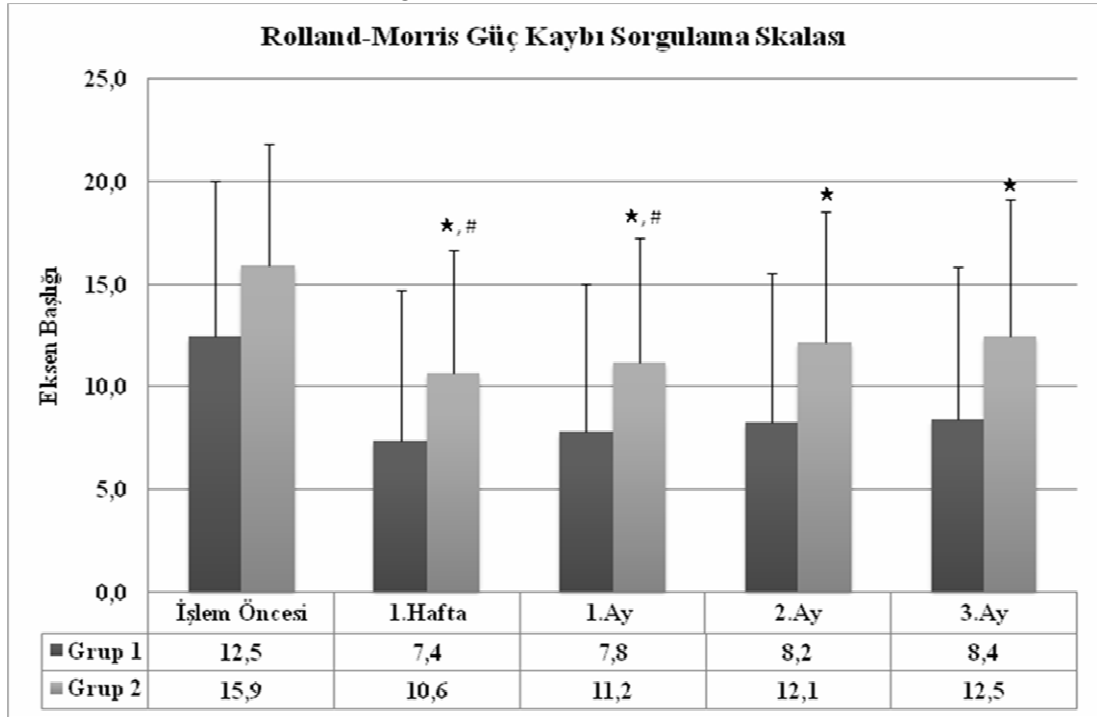
$p < 0,01$; gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

★ $p < 0,01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası (RLM)

Hyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.6 de verilmiştir. Gruplar arasında Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası değerlendirilirken işlem öncesi değeri her iki grup arasında fark bulunmadı (sırası ile $12,5 \pm 7,6$; $15,9 \pm 5,9$) ($p < 0,081$). Hyaluronidaz eklenen grup ve hyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay RLM değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,01$). Gruplar “Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında Hyaluronidaz kullanılmayan grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrası 1. hafta ve 1. ay değerleri hyaluronidaz kullanılan gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Şekil 4.6. Grup 1 ve Grup 2 için “Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

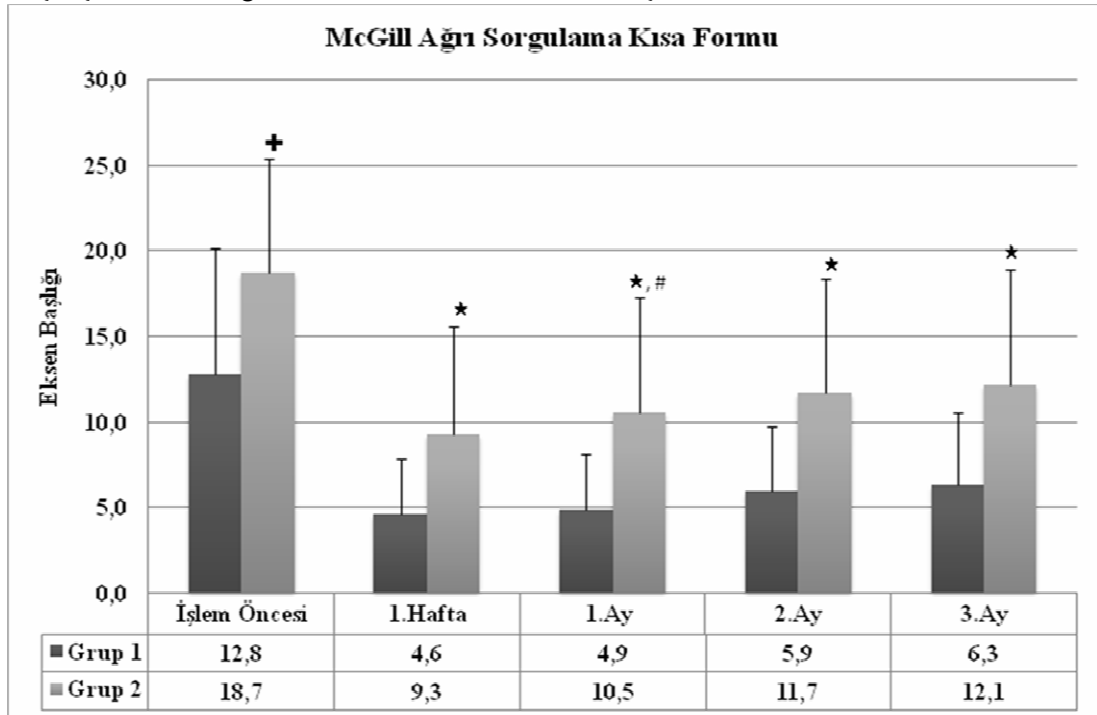
$p < 0,01$; gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

★ $p < 0,01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu

Hyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup için işlem öncesi, , işlem sonrası 1. hafta 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.7’ de verilmiştir. Gruplar arasında bel ağrısı indeksi değerlendirilirken işlem öncesi değeri hyaluronidaz kullanılmayan grupta ,hyaluronidaz kullanılan gruptan daha yüksek bulundu (sırası ile $12,8 \pm 7,4$; $18,7 \pm 6,7$) ($p < 0.001$). Hyaluronidaz eklenen grup ve hyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay McGill değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.01$). Gruplar “McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hyaluronidaz kullanılmayan grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrasında sadece 1. ay değeri hyaluronidaz kullanılan gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0.04$).

Şekil 4.7. Grup 1 ve Grup 2 için “McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Grup 1; Hylase uygulanan grup; Grup 2; Hylase uygulanmayan grup.

$p < 0.04$; gruplar arası her ölçüm için işlem öncesi ile karşılaştırıldığında,

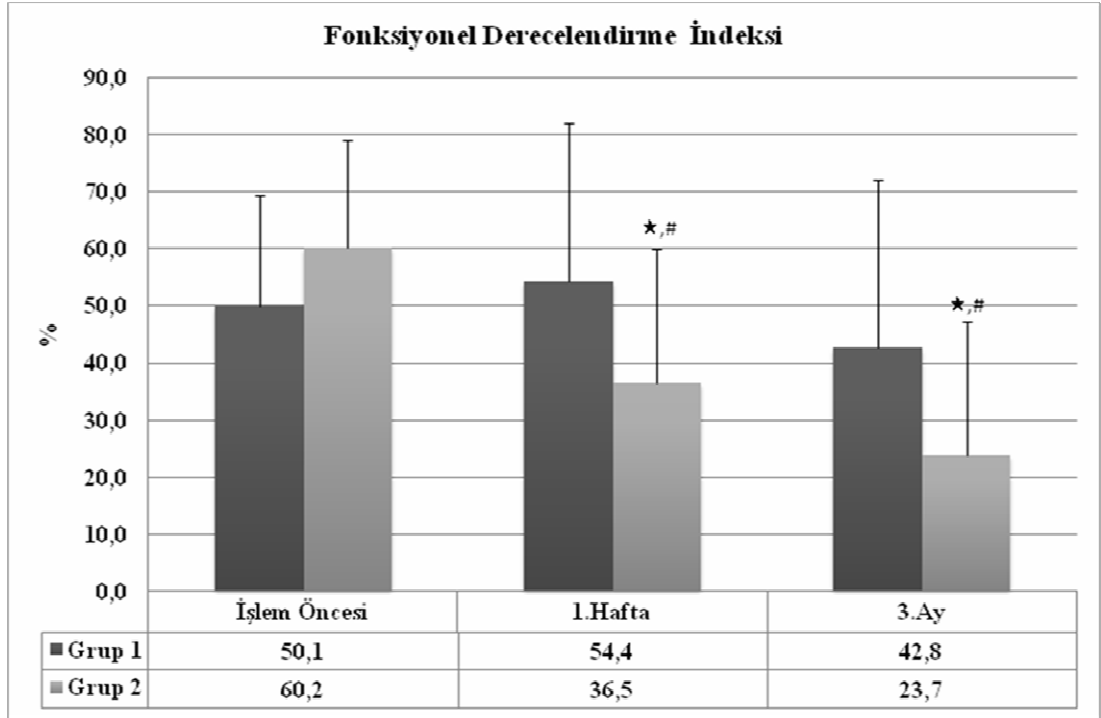
★ $p < 0.01$; gruplar içinde her ölçüm aralığının işlem öncesi değere göre farkı

✚ $p < 0.001$; her iki grup için işlem öncesi değerler arasındaki fark

Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi

Hiyaluronidaz eklenen ve eklenmeyen grup işlem öncesi, işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ölçümleri şekil 4.8’ de verilmiştir. Gruplar arasında “Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi” değerlendirilirken işlem öncesi değeri her iki grup arasında fark bulunmadı (sırası ile 50,1±19,2;60,2±19,2) ($p<0.052$). Hiyaluronidaz eklenen grup ve hiyaluronidaz eklenmeyen grup kendi içinde her ölçüm aralığı için işlem öncesi değerle karşılaştırıldığında her iki grupta da işlem sonrası 1. hafta ve 3. ay FRI değerleri anlamlı olarak farklı bulundu (sırası ile $p<0.008$, $p<0.007$). Gruplar “Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi” bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında hiyaluronidaz kullanılmayan grup ölçümlerinin işlem öncesi değere göre işlem sonrası sadece 1.hafta ve 3.ay değerlerinin % değişimi hiyaluronidaz kullanılan gruptan daha düşük bulundu ($p<0.01$).

Şekil 4.8. Grup 1 ve Grup 2 için “Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi” ölçümlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.



5. TARTIŞMA

Epidural steroidler, lumbosakral disk herniasyonu çevresinde oluşan anormal nosiseptif ve inflamatuvar mediatörlerin neden olduğu sekonder nöroradikülit nedeniyle kullanılmaktadır ¹²⁰. Kortikosteroidler prostoglandin sentezini inhibe ederler, selüler mebranları stabilize ederler ve nosiseptif C liflerinin iletimini bloke ederler. Epidural steroid uygulamalarının % 20 den % 100'e kadar değişen başarı oranları bildirilmektedir.

Opere olmayan hastalarda da epidural adezyonlar oluşabileceği bilindiği için bu hasta grubunda da hiyaluronidazın, oluşması muhtemel skar dokusunun yıkımına yol açarak ve steroidin hedef bölgeye etkin yayılımını artırarak kronik ağrı kontrolünün etkinliğini artırabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır. Bu tez çalışmasında ağrıda azalma işlem sonrası 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. aylarda Numerik Rating Skalası (NRS) (otururken, ayaktaiken, yürürken), Bel Ağrısı İndeksi (BAI), Oswestry Bel Ağrısı İndeksi, Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası (RLM), McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu ile, ve 1.hafta ve 3. aylarda Fonksiyonel Rating İndeksi (FRI) ile değerlendirildiğinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu. Sonuçlarımız transforaminal steroid uygulamasının etkin bir tedavi olduğu göstermektedir.

Radiküler ağrı için parsiyel aksonal hasar, nöroma formasyonu fokal demyelinizasyon, intranöral ödem ve bozulmuş mikrosirkülasyonu da içeren pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Sinir kökü çevresinde skar doku oluşumu sinir dokusunun vaskülarizasyonunu azaltabilir ¹²¹. Skar dokusu aynı zamanda sinir hareketliliğini azaltarak vertebra hareketi ile ağrıya neden olabilir.

Bel ağrısı önemli iş gücü kaybı nedenlerinden biridir. Bu açıdan transforaminal epidural steroid uygulaması hem etkin hem de nispeten ucuz bir tedavi yöntemidir. A.B.D.'de yatarak tedavi gören kronik ağrı hastalarında maliyet yılda 17.225 USD, ayakta tedavi olan ağrı hastalarında 7.000-10.000 USD olarak hesaplanmıştır. Tekrarlayan işlemler fizik tedavi ve ilaç maliyetleriyle bu miktar yılda 20.000 USD'ı bulmaktadır. Bel ağrısı maliyetleri bu açıdan çok yüksek boyutlardadır. Guo ve ark. A.B.D.'de her yıl bel ağrıları nedeni ile 150 milyon iş günü ve 14milyar USD mali kayıp olduğunu göstermişlerdir¹²². Bu hastaların %1'inde bile düzelme olması durumunda milyonlarca dolar kaybın önlenebileceği söylenmektedir. Lumbar diskektominin her bir hasta için maliyeti 12.000 USD ve tekrarlayan operasyonlar ve tedaviler hesaba katılırsa her bir hasta için 29.000 USD olduğu hesaplanmıştır. Medikal tedavilerde ise her 5 yıl için 85.186 USD olduğu belirlenmiştir.

Epidural steroid enjeksiyonlarının ve özellikle transforaminal yöntemin maliyet ve etkinliği araştırıldığında sürpriz sonuçlara ulaşılmıştır. Kaudal uygulanan steroidlerin yıllık maliyeti 3635 USD, transforaminal yöntem ile yıllık 2927 USD ve interlaminar epidural steroidlerin yıllık maliyeti ise 6024 USD olarak belirtilmiştir. Transforaminal steroid uygulaması klinik etkinlik, başarı ve maliyet açısından sadece kaudal ve interlaminar yöntemle değil, diğer pek çok tedaviye oranla da daha başarılıdır¹²³

Floroskopik transforaminal epidural steroid uygulaması radikülopatide cerrahi olmayan etkin bir tedavi yöntemidir¹²⁴. İşlem özellikle çok seviyede olan patolojilerde hangi seviyenin ağrı jeneratörü olarak işlev gördüğü bilinemediğinden daha etkili bir tekniktir. Aynı zamanda transforaminal steroid uygulaması görüntüleme yöntemleri ile açıklanamayan bel ağrılarının tedavisinde, şüpheli anatomik bulguları olan hastalarda cerrahi öncesi bir test olarak kullanılabilir. Epidural steroid enjeksiyonu sırasında amaç kortikosteroidin patolojiye ve özellikle inflame sinir kökünün mümkün olduğunca yakınına enjekte etmektir. Epidural boşluğa yüksek konsantrasyonda yapılan kortikosteroidin inflame sinir üzerine oral veya intramusküler enjeksiyona oranla daha etkili olduğu düşünülmektedir. Steroidlerin

hedef bölgeye konsantrasyonu tekrarlayan enjeksiyonlarla değişebilmektedir, ama esas etken epidural bölgeye steroidin yayılımıdır. Kaudal ve interlaminar, lumbar epidural enjeksiyonlar epidural ligamentlerin varlığı ve posteriordan uygulanan ilacın anterior epidural bölgeye geçişini engelleyen skar doku varlığından etkilenir. Kaudal yöntem kolay uygulanabilir ve dural hasarlanma olasılığı düşük olsa da epidural boşluk dışına yerleşim ve damar içi uygulama görülebilmektedir^{71,125}. Doğru ilaç dağılımının gerçekleşebilmesi için günümüzde floroskopik yöntem altın standarttır^{126,127}. Manchikanti ve ark.¹²⁸ %13, Stitz ve Sommer¹²⁹ %9 ve Renfrew ve ark.¹³⁰ %38 oranında ekstra dural yerleşimi göstermişlerdir. Kaudal epidural enjeksiyonlar sırasında Renfrew ve ark. %9, White ve ark. %6, Manchikanti ve ark. %7, Sullivan ve ark. %10,9 intravasküler emilimi raporlamışlardır. Kaudal epidural enjeksiyona benzer olarak interlaminar yöntemin de bazı dezavantajları mevcuttur. Ancak kaudal yöntemle oranla direkt patoloji üzerine ilacın verilmesi ve daha düşük hacimde ilaç gerektirmesi nedeni ile daha sık tercih edilen yöntemdir. Floroskopik yöntem kullanılmaksızın yapılan lumbar epidural enjeksiyonda ilaç hedef bölgeye yapılamayabilir¹³¹. Ek olarak, interlaminar yöntemde ilacın istenilen kranial yönde akımını iğne yerleşimi nedeni ile patolojiye doğru yönlendirmek güç olabilir^{132,133}. İnterlaminar yöntem yine özellikle üst lomber bölgede spinal kord hasarı ile ilişkili olabilir^{134,135}. Yine potansiyel dural hasar ve postlumbar hasar sonrası baş ağrısı ve total spinal blok diğer olasılıklardır. Kaudal, interlaminar ve transforaminal enjeksiyonların dezavantajları tablo 5.1' de gösterilmektedir.

Tablo 5.1. Kaudal, interlaminar ve transforaminal enjeksiyonların dezavantajları

KAUDAL	İTERLAMİNAR	TRANSFORAMİNAL
Yüksek sıvı hacmi gerekli	İğnenin ekstraepidural yerleşebilmesi	İntravasküler enjeksiyon
İğnenin ekstrapiramidal yerleşebilmesi	İğnenin intravasküler yerleşebilmesi	intranöral enjeksiyon
İğnenin intravasküler yerleşebilmesi	Cerrahi geçirmişlerde iğne yerleşiminin zorluğu	Nöral travma
Atipik anatomiye sık rastlanması	L ₄₋₅ altında yerleşim zordur	Füzyon gibi durumlarda teknik zorluk
Subaraknoid hasar	İğnenin yanlış tarafa doğru ilerleyebilmesi Subaraknoid hasar Spinal kord hasarı Solüsyonun kranial yolda dağılıma eğilimi	

Epidural kortikosteroidlerin etkinliği, yayınlarda %18'den %100'e kadar değişiklik göstermektedir. Bu geniş kapsamlı farklılığın nedenini araştıran yayınlar mevcut değildir. Bu farklılıkların esas nedeni steroidlerin uygun bölgeye verilememiş olması olabilir. İlginç olarak interlaminar ve kaudal olarak yapılan tüm kontrollü çalışmalar floroskopik yöntem kullanılmadan yapılmış ancak az sayıda kontrolsüz çalışmada floroskopi yöntemi kullanılmıştır. Optimum sonuca ulaşabilmek için kortikosteroidin ventral epidural aralığa ulaşması gerekir¹³⁶. Kontrast yayılımı gösterilememiş hastalarda kaudal veya interlaminar verilen steroidin ventral epidural boşluğa dağılımı olmamaktadır. Normal gönüllülerde transforaminal yaklaşım ile iyi bir ventral akım gösterilmişken, interlaminar yöntemde esasen inflamasyon bölgesinden uzağa doğru bir dorsal akım izlenmektedir¹³⁷. Saal ve Saal epidural kortikosteroid enjeksiyonunda başarısızlığın nedenlerini incelemişler. Ciddi patoloji varlığı, kortikosteroidin hedef bölgeye ulaştırılamaması, blok sonrası azalmış aktivite, ağrı

jeneratörünün baskılanmaması gibi enjeksiyon dışı faktörleri steroid enjeksiyonundaki başarısızlığın nedenleri olarak ileri sürmüşlerdir. Epidural boşluğa ilacın ulaşmaması başarısızlıkta esas faktör olarak görülmektedir. (Tablo 5.2)

Tablo 5.2 Epidural steroid enjeksiyonda başarısızlığın nedenleri

Ciddi patolojiler	Çok seviyeli spinal girişimler Stenoz olan tarafta disk herniasyonu Spinal kanala uzanan disk hernisi Çok seviyeli disk hernisi Tedaviye yanıtızsız patoloji
Enjeksiyon dışı faktörler	Uygun olmayan blok sonrası aktivitesi Gereğinden fazla tedavi edici egzersiz Gereğinden fazla aktivite Uygun olmayan kondüsyon egzersiz programları Ağrı jeneratörünün yanlış anlaşılması Tek veya çoklu seviye yapılmasında yanlış karar verilmesi Lezyonun blok sonrasında değişmesi
Hedef bölgeye ulaşım gücü	Yetersiz lokalizasyon Transforaminal yerine interlaminar yöntem kullanılması Tranforaminal yerine kaudal yöntem kullanılması Parsiyel epidural enjeksiyon Cerrahi sonrası uygulamalar Doku düzleminin kaçırılması Uygun olmayan yerleşim Yanlış interlaminar seviyeye uygulama Yanlış transforaminal seviyeye uygulama Cerrahi sonrası uygulamalar

Bu çalışmada da transforaminal yöntem floroskopi eşliğinde uygulanarak ilacın inflame sinir köküne etkin olarak ulaştırılması hedef olarak belirlendi. İşlem sırasında ve sonrasında enjeksiyon yerinde ağrı dışında herhangi bir komplikasyona rastlanılmadı.

Kronik bel ağrılarında tedavilerin etkinliği Koes ve ark. tarafından derlenmiş. Ancak bu derlemeye alınan tüm çalışmaların metodolojik olarak kaliteleri düşük ölçeklidir. Klinik etkinliği değerlendirmek için altın standart olarak randomize çift kör çalışmalar gerekmektedir. Ancak etik, maliyet ve uygulanabilirlik nedeniyle günümüze kadar yeterli sayıda randomize çalışmalar planlanamamıştır. Epidural

steroid enjeksiyonlarına ait çalışmalar genellikle algoloji bölümlerinde ve floroskopi kullanılmadan gerçekleştirilmiştir.

Riew ve ark. prospektif, randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmada disk hernileri ve/veya spinal stenozu olan cerrahi girişim önerilen 55 kişilik bir hasta grubunda epidural kortikosteroidlerin etkinliğini araştırmıştır. Sinir kökü kompresyonu radyolojik olarak gösterilmiş, 6 haftalık konservatif tedaviye yanıt alınamamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Travması olan , kullanılan ilaçlara bilinen alerjisi olan, ciddi hastalığı olduğu bilinen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların seyirleri Kuzey Amerika Spinal Derneği (North American Spin Society) sorgulama formu ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalar enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonraki 2., 4., 8. haftalarda ve 1.yılda takip edilmiş. Primer bulgular olarak hastanın cerrahiye girip girmemesi, ağrı durumu, hareket kısıtlılığı, hasta memnuniyeti değerlendirilmişler. Gruplar rastgele olarak kortikosteroid ve lokal anesteziik veya tek başına lokal anesteziik olarak ayrılmışlar. Tüm hastaların işlemleri floroskopi eşliğinde gerçekleştirilmiş. Daha önce cerrahi girişim yapılmış olan hastalarda ağrıda düzelme cerrahi yapılmamış olan hastalara göre daha az izlendiğini bildirmiştir. Otoriteler burada kortikosteroidlerle yapılan selektif sinir kökü enjeksiyonlarının cerrahiden kaçınmak için iyi bir aday olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine otoriteler selektif sinir kökü enjeksiyonunun diğer epidural enjeksiyonlara oranla daha etkin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışma ile özellikle ilk enjeksiyonun semptomlarının gerilemesinde en büyük etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Enjeksiyonla hem akut hem de kronik yakınmalar gerilemiştir. Sinir kökü enjeksiyonu yapılan hastaların %71'inde ve lokal anesteziik grubundaki hastaların %33'ünde cerrahiye gerek kalmamıştır.

Bu tez çalışmasında her iki grupta da en etkin sonucu almak için steroid (Deksametazon 8mg) ve lokal anesteziik karışımı (5mg levobupivakain) kullanıldı. Levobupivakain, hiyaluronidaz, deksametazona karşı bilinen alerjisi olan hastalar, yakın zamanda lomber bölge cerrahisi geçiren hastalar, çok geniş nükleus pulpozusu olan hastalar, kan şekeri regülasyonu bozuk olan diabetik hastalar, son 6 ay içinde

epidural steroid yapılan hastalar, progresif norolojik defisiti olan hastalar, koagulasyon bozukluğu olan hastalar (INR> 1,5; trombosit< 10000/mm³), oral steroid kullanan hastalar, lumbar bölgede epidural girişimi engelleyecek herhangi bir lezyon, enfeksiyon olan hastalarla, gebe olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ancak cerrahi önerilen hastalarda işlem sonrası cerrahiye gerek kalmaması ile ilişkili veri toplanılmamıştır. Her ne kadar epidural olarak uygulanan steroidlerin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Partikülsüz bir steroid (arteriolar tıkanıklık ve doku hasarının oluşmasını engellemek için) olması nedeniyle deksametazon bu çalışmada tercih edilen steroid ajandır.

Lutz ve ark. 69 hastalık prospektif bir vaka serisi yayınlamışlar. Lumbar herniye nükleus pulposus ve radikülopatisi olan hastalarda floroskopik yöntemle transforaminal epidural steroid enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastalar ortalama 80 hafta kadar takip edilmiş. 69 hastanın %75'inde başarılı uzun dönem sonuçları elde edilmiştir. Yine bu hastalarda %50'den fazla ağrıda azalma gözlenmiştir. Çalışma konservatif tedaviye cevap vermeyen lumbar herniye nükleus pulposus ve radikülopatisi olan hastalarda transforaminal epidural steroid uygulamasının etkin bir yöntem olduğunu ileri sürmektedir¹³⁸. Bu çalışma ile de transforaminal epidural steroid uygulamasının etkinliği bir kez daha gösterilmiştir.

Weiner ve Flasser herniye lumbar diske bağlı ciddi radikülopatisi olan anti-inflamatuar ilaçlara, epidural uygulamalara ve fizik tedaviye yanıt alınamamış 28 hastayı araştırmış. Hastalara tek seçenek olarak cerrahi yöntem önerilmiş. Transforaminal epidural steroid uygulanan bahsedilen 28 hastanın 22'sinde ortalama 3.4 yıllık takiplerinde dramatik olarak ağrılarında azalma gözlenmiş. 28 hastanın sadece 3 tanesinde ağrıda azalma olmamış ve cerrahi işlem uygulanmıştır. Diğer 3 tanesinde ağrıda düzelme gözlenmiş ancak 6 ay sonra ağrıları tekrarlamaya başlamış. 7 hastada günlük aktivitelerini yerine getirebilecek kadar düzelme olmuş. Geri kalan 14 hastanın ise ağrıları tamamen geçmiştir¹³⁹.

Kikuchi ve ark. 332 hastada transforaminal sinir kökü enjeksiyonunun etkinliğini incelemiştir. Opere olmamış disk rüptürü olan 45 hastanın 22'sinde spondilozisi olan 39 hastanın 30'unda dejeneratif spondilolistezisi olan 6 hastanın 5'inde 6 aydan uzun dönemde cerrahi işleme gerek kalmamış dahası ağrıda düzelme hastaların %64'ünde bildirilmiştir¹⁴⁰. Maalesef bu çalışma ile cerrahiye gerek kalınmaması bir kriter olarak alınmamıştır.

Manchikanti ve ark. kronik bel ağrısında epidural steroid enjeksiyonun üç yöntemini karşılaştırmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 225 hasta katılmış. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. 1.grupta interlaminar epidural steroid, 2.grupta kaudal epidural steroid, 3.grupta transforaminal epidural steroid uygulaması yapılmıştır. Kaudal ve transforaminal yöntemler sırasında floroskopi kullanılmış. Sonuç olarak her üç yöntemin de ağrı kontrolünde etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak kaudal ve transforaminal teknik ile daha etkili uzun dönem sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak bu çalışma, maliyet ve etkinlik olarak transforaminal uygulamanın ideal yöntem olduğunu ileri sürmektedir. Çalışmaya katılan tüm hastaların ağrılarında anlamlı azalma (%50 ve üzeri) olduğu bildirilmiştir¹⁴¹. Literatürdeki çalışmalara göre transforaminal epidural steroid uygulamalarının etkinliği tablo 5.3' te gösterilmektedir.

Tablo 5.3.Çalışmalara göre transforaminal epidural steroid uygulamalarının etkinliği

	Çalışmanın özelliği	Hasta sayısı	Ağrıda düzelme
Reiw ve ark. (86)	ÇK, RA	55	%71
Lutz ve ark. (83)	P	69	%75
Weiner ve Fraser (81)	R	28	%61
Kikuchi ve ark. (78)	R	332	%64
Manchikanti ve ark. (79)	R, RA	225	%60
Devulder ve ark. (82)	R	20	%55

RA: Randomize, ÇK: Çift kör, P: Prospektif, R: Retrospektif

Transforaminal epidural hyaluronidaz uygulanmasına dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Devulder ve ark. başarısız cerrahi sendromlu 20 hastada hyaluronidaz, metilprednizolon, lokal anestetik karışımı kullanmış. Hastaların 12 'sinde etkin ağrı kontrolü olduğunu bildirmiştir¹⁴². Yine Devulder ve ark. tarafından başarısız cerrahi sendromlu 60 gönüllünün katılımı ile oluşturulan bir çalışmada bir haftalık sürede iki kez yapılmak üzere birinci grup hastalara (20 kişi) 1ml bupivakain+1500İÜ hyaluronidaz+1ml salin, ikinci grup hastalara (20 kişi) 1 ml bupivakain+ 40 mg prednizolon ve üçüncü grup hastalara (20 kişi) 1ml bupivakain+1500İÜ hyaluronidaz+40 mg prednizolon uygulanmış. Her üç grupta da ağrı kontrolü açısından anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir¹⁴³. Bunun nedeni olarak hedef bölgeye tam ulaşılamamış olabileceğini ileri sürmektedirler. McCleane ve ark. tarafından başarısız cerrahi sendromu olan 12 hastada kaudal epidural hyaluronidaz uygulanmış. 2 yıl süren takip sonunda hastaların üçte ikisinde ağrı kontrolünün başarılı olduğunu bildirmişlerdir¹⁴⁴. Epidural aralıkta adezyonlar cerrahi, disk hernisi, disk parçalanması, enfeksiyon ,vertebral korpus fraktürü, araknoidit, mekanik instabilite, pseudomeningosel, travma gibi pek çok etyolojiye bağlı olarak görülebilir.

Transforaminal olarak uygulanan hiyaluronidaz ile ilgili sınırlı hastanın sayıda katılımı olan ve çelişkili sonuçları olan az sayıda çalışmanın bulunması nedeniyle prospektif, randomize olarak bu tez çalışması planlandı. Bu tez çalışmasında ağrıda azalma Numerik Rating Skalası (NRS) (otururken, ayaktayken, yürürken) ile değerlendirildiğinde; işlem öncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta ağrı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Her iki grup içinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay NRS ölçümleri başlangıç ölçümüne oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Gruplar arasındaki NRS ölçümlerinde 1.hafta, 1.ay, 'larda hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak izlendi. Ağrıda azalma Bel Ağrısı İndeksi (BAI) ile değerlendirildiğinde; işlem öncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta ağrı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Her iki grup içinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay BAI ölçümleri başlangıç ölçümüne oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Gruplar arasındaki BAI ölçümlerinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay'larda hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak izlendi. Bel ağrısına bağlı maluliyetin düzelmesi Oswestry Bel Ağrısı İndeksi ile (OLBPDI) değerlendirildiğinde; işlem öncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta hiyaluronidaz kullanılan gruba oranla maluliyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup içinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay OLBPDI ölçümleri başlangıç ölçümüne oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Gruplar arasındaki OLBPDI ölçümlerinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay'larda hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak izlendi. Bel ağrısına bağlı maluliyetin düzelmesi Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası (RLM) ile değerlendirildiğinde; işlem öncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta hiyaluronidaz kullanılan gruba oranla maluliyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup içinde 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay RLM ölçümleri başlangıç ölçümüne oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Gruplar arasındaki RLM ölçümlerinde 1.hafta, 1.ay'larda hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak izlendi. Bel ağrısının şiddetinin düzelmesi McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu ile değerlendirildiğinde; işlem öncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta ağrı istatistiksel olarak

anlamli derecede yuiksek olarak bulundu. Her iki grup iinde 1.ay, 2.ay, 3 ay McGill ouimleri başlangi ouimune oranla istatistiksel olarak anlamli derecede azalmiştı. Gruplar arasındaki McGill ağrı ouimlerinde işlem sonrası sadece 1.ay’da hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamli derecede daha az olarak izlendi. Ağrıda azalma 1.hafta ve 3. aylarda Fonksiyonel Rating İndeksi (FRI) ile değerlendirildiğinde; işlem oncesine oranla hiyaluronidaz kullanılmayan grupta hiyaluronidaz kullanılan gruba oranla ağrı aısından istatistiksel olarak anlamli fark yoktu . Her iki grup iinde 1.hafta, 3 ay FRI ouimleri başlangi ouimune oranla istatistiksel olarak anlamli derecede azalmiştı. Gruplar arasındaki FRI ouimlerinde 1.hafta, 3 ay’larda hiyaluronidaz kullanan grupta, kullanılmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamli derecede daha az olarak izlendi. Bu alışmanın sonuları gostermiştir ki; floroskopik yontemle transforaminal olarak uygulanan steroid ve lokal anesteziğe hiyaluronidaz eklenmesi kronik bel ağrısının kontrolunde (en azından erken donemde) etkin bir tedavi yontemidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda; floroskopik yöntemle transforaminal olarak uygulanan steroid (deksametazon) ve lokal anesteziğe (levobupivakain) hiyaluronidaz eklenmesi ağrının azaltılmasında konvansiyonel olarak kullanılan transforaminal steroid ve lokal anesteziğin etkinliğini erken dönemde artırır. Gruplar arasındaki NRS ölçümlerinde işleme hiyaluronidaz eklenmesi işlem sonrası 1.hafta, 1.aylarda ağrı kontrolünün etkinliğini artırdı. BAI ölçümlerine göre de işleme hiyaluronidaz eklenmesi işlem sonrası 1.hafta, 1.ay, 2.ay, 3 ay'larda ağrı kontrolünün etkinliğini artırdı. Sadece gruplar arasındaki RLM ölçümlerinde işleme hiyaluronidaz eklenmesi işlem sonrası 1.hafta, 1.ay'larda ve McGill ölçümlerinde işlem sonrası sadece 1.ay'da ağrı kontrolünün etkinliğini artırdı. Gruplar arasındaki FRI ölçümlerinde işleme hiyaluronidaz eklenmesi işlem sonrası 1.hafta, 3 ay'larda daha etkin olarak bulundu.

Hastalarda dural hasarlanma, enfeksiyon, döküntü, subaraknoid hasar, araknoidit, paralizi, güç kaybı, mesane disfonksiyonu, epidural abse, foraminal arterlerde hasarlanma gibi hiçbir ciddi komplikasyon görülmedi. Hiyaluronidaz kullanan grupta sadece bir ve hiyaluronidaz kullanmayan grupta iki hastada enjeksiyon yerinde ağrı şikayeti oldu.

7. ÖZET

Lomber Radikülopatilerde Transforaminal Epidural Steroid İle Epidural Steroid ve Hiyaluronidaz Etkinliğinin Karşılaştırılması

AMAÇ: Bel ağrısı medikal ve sosyoekonomik problemlere yol açan bir sorundur. Epidural steroid enjeksiyonları kaudal, interlaminar veya transforaminal olarak uygulanabilir. Kronik ağrıya neden olan epidural fibrozis tedavi yöntemlerine cevap vermeyen sık karşılaşılan bir sorundur. Epidural aralıkta adezyonlar cerrahi, disk hernisi, disk parçalanması, enfeksiyon ,vertebral korpus fraktürü, araknoidit, mekanik instabilite, pseudomeningosel, travma gibi pek çok etyolojiye bağlı olarak görülebilir. Bu çalışma ile kronik bel ağrısı olan cerrahi girişim uygulanmamış hastalarda transforaminal yolla verilen steroide hiyaluronidaz eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Aralık 2007-Nisan 2008 tarihleri arasında daha önce opere olmamış olan kronik bel ağrısı şikayeti olan ASA I-III sınıfı 18-70 yaş arası 60 gönüllüde transforaminal epidural steroid, lokal anestezi ile hiyaluronidazın ağrı kontrolündeki etkinlikleri prospektif, randomize ve çift kör olarak izlendi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. **Grup 1;** Deksametazon serum fizyolojik içinde 8 mg +5mg levobupivakain + 1500 U Hiyaluronidaz **Grup 2;** Deksametazon serum fizyolojik içinde 8 mg + 5mg levobupivakain

Hastalar işlem öncesi, 1.hafta , 3.ay Fonksiyonel Rating İndeks (FRI) ile ve yine işlem öncesi, 1. hafta, 1.ay, 2. ay, 3. aylarda Numerik Rating Skalası (NRS), Bel Ağrısı İndeksi (BAI), Oswestry Bel Ağrısı Değerlendirme Formu (OLBPDI), Roland-Morris Bel Ağrısı Sorgulama Formu ve Kısa McGill Ağrı Sorgulama Formu ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında veriler Student's t veya Mann Whitney U testiyle incelendi. (p<0.05)

BULGULAR: Gruplar “NRS-otururken” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümleri Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar “NRS-ayakta” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümleri 1. hafta ve 1. ay değerleri Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar “NRS-yürürken” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümlerinden sadece 1.ay değerinin işlem öncesi işlem öncesi değere göre değişimi Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar “Bel Ağrısı İndeksi” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümleri 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin değişimleri Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar Oswestry bel ağrısı indeksi bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümleri 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin değişimleri Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar “Rolland-Morris Güç Kaybı Sorgulama Skalası” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümleri 1. Hafta ve 1. ay değerlerinin değişimleri Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Gruplar “McGill Ağrı Sorgulama Kısa Formu” bakımından karşılaştırıldığında Grup 2 ölçümlerinin işlem öncesi işlem öncesi değere göre sadece 1. Ay değerinin değişimi Grup 1’den daha yüksek bulundu ($p<0.04$). Gruplar “Fonksiyonel Derecelendirme İndeksi” bakımından Grup 2 ölçümlerinin işlem öncesi değere göre 1.hafta ve 3.ay değerlerinin % değişimi Grup 1’den daha düşük bulundu ($p<0.01$).

SONUÇ: Transforaminal olarak uygulanan steroide hyaluronidaz eklenmesi ağrının kontrolünün etkinliğini erken dönemde artırır.

Anahtar kelimeler: Low back pain, epidural fibrozis, hyaluronidase, transforaminal, radiculopathy.

8. SUMMARY

The Comparison of the Efficacy of Transforaminal Epidural Steroid vs. Epidural Steroid and Hyaluronidase Injection in Lomber Radiculopathy.

OBJECTIVES: Low backache is a issue that causes medical and socioeconomic problems. Epidural steroid injections can be performed by using caudal, interlaminar or transforaminal approaches. Chronic pain caused by epidural fibrosis can not be treated easily. Epidural adhesions can be performed by many etiologies like surgical interventions, herniated nucleus pulposus, infections, fracture of the vertebral corpus, arachnoiditis, mechanical instability, pseudomeningocele and trauma. The purpose of this study is to determine the efficacy of hyaluronidase in pain control added to transforaminal steroid injection in chronic low back pain..

PATIENTS and METHOD: This non operated ASA I-III sixty patients (male/female: 30/30) with chronic low back pain from December 2008 to April 2008 were studied double blinded, randomized and prospectively. The patients randomized into two groups. **Grup 1;** Dexametazone 8 mg + levobupivacain 5mg + 1500 U Hyaluronidase. **Grup 2;** Dexametazone 8 mg + levobupivacain 5mg Numerical rating scale (NRS), Back Ache Index (BAI), Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OLBPDI), Roland Morris Disability Questionnaire (RLM) were completed at presentation; 1. week, 1. ,2. ,3. months and Functional Rating Index (FRI) were completed at presentation; 1. week and 3. month. The istatistical analysis between the groups made by Student's t test or Mann Whitney U test.

RESULTS: The comparison of the groups with NRS (sitting position) Grup 2 has higher points than the other group. ($p < 0.01$).). The comparison of the groups with

NRS (standing) Grup 2 has higher points than the other group in 1. week and 1. month. ($p < 0.01$).). The comparison of the groups with NRS (walking) Grup 2 has higher points than the other group in just 1. month. ($p < 0.01$).) The comparison of the groups with BAI Grup 2 has higher points than the other group. ($p < 0.01$).) The comparison of the groups with OLBPDI Grup 2 has higher points than the other group. ($p < 0.01$) The comparison of the groups with RLM Grup 2 has higher points than the other group in 1. week and 1. month. ($p < 0.01$).). The comparison of the groups with McGILL Grup 2 has higher points than the other group in just 1. month ($p < 0.04$). The comparison of the groups with FRI Grup 2 has higher points than the other group in just 1. month ($p < 0.04$).

CONCLUSION: The injection of transforaminal steroids with hyaluronidase increase the efficacy of pain control in low back pain in the early period.

Key words: *Low back pain, epidural fibrosis, hyaluronidase, transforaminal, radiculopathy.*

9. KAYNAKLAR

-
- ¹ Vijay ve ark. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosakral radikülopati; Spine 2002;27:11-16.
 - ² Frymoyer JW. Back pain and sciatica. N Eng J Med 1998;318:291-300.
 - ³ Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Incidence and risk factors of herniated lumbar disk or sciatica leading to hospitalization. J Chronic Dis. 1987;40:251-85.
 - ⁴ Lawrence JS. Rheumatizm in populations. London:Heinemann,1977.
 - ⁵ Lee HM, Weinstein JN, Moller S ve ark. The rol of steroids and their effectson phspholipase A₂: An animal model of radikülopati. Spine 1998;23:1191-6.
 - ⁶ Jan van Zundert, Maarten van Kleef. Low back pain. From Algorithm to cost effectiveness. Pain Practice.2005;5:179-189.
 - ⁷ Bush K, Cowan N,Katz DE ve ark. The Natural history of sciatica with associated disc patology: A prospective study with clinical and independent radiologic follow-up. Spine 1992;17:1205-12.
 - ⁸ Saal JA, Saal JS. Nonoperatif treament of herniated lumbar intervertebral disc with radikulopatı: An outcome study. Spine 1989;14:431-7.
 - ⁹ Robecchi A, Capra R. L'idrocortisone (composto F.). Prime esperienze cliniche in campo reumatologico. Minerva Med 1952;98:1259-1263.
 - ¹⁰ Lutz GE. Vad VB, Wisneski RJ. Fluoroscopic transforaminal lumbar epidural steroids: An outcome study. Arc Phys Med Rehabil 1998;79 :1362-1366.
 - ¹¹ Hammer M, Doleys DM, Chung Y. Pain Physician 2001; 4: 273-279, ISSN 1533-3159

-
- ¹² Boswell V, Manchikanti L ve ark. Interventional techniques: Evidence –based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2003;6:3-81, ISSN 1533-3159.
- ¹³ Gureje O, Von Korff M, Simon GE ve ark. Persistent pain and well being: A World Health Organisation Study in Primary Care. *JAMA* 1998; 280:147-151.
- ¹⁴ Hoffmann DE. Pain management and paliative care era of managed care: Issue for health insurers. *J Law, Med & Ethics*1998;26:267-289.
- ¹⁵ Menefee LA, Cohen MJ, Anderson WR ve ark. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: A coprehensive review of the literature. *Pain Mad* 2000; 1:156-172.
- ¹⁶ Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. *The Manangement of Pain*, second edition. Lea&Febiger, Philedelphia, 1990; Volume.1:18-27.
- ¹⁷ Schmidt AP, Schmidt SR. How effective are opioits in relieving neuropathic pain? *Pain Clinic* 2002; 14:183-193.
- ¹⁸ Millan MJ. The induction of pain: An integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57:1-164.
- ¹⁹ Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC ve ark.. The course of chronic pain in the community: Results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002; 99: 299-307.
- ²⁰ Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J ve ark. Prevelance of chronic benigne pain disorder among adults: A review of the literature. *Pain* 1998; 77:231-239.
- ²¹ Barajas C, Bosch F, Banos J. Epilot survey of pain prevelance in schoolchildren. *Pain Clin* 2001; 13:95-102.
- ²² Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. Estimates of the prevelance of arthritis and selected musculoskeletal disorder in the USA. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.

-
- ²³ Manchikanti L, Singh V, Saini B. Epidemiology of the low back pain. *Interventional Pain Management: Low Back Pain- diagnosis and treatment.* ASIPP publishing, Paducah, KY 2002;3-20.
- ²⁴ Hellsing A, Bryngelsson I. Predictors of musculoskeletal pain in men. A twenty-year follow-up from examination at an enlistment. *Spine* 2000;25:3080-3086.
- ²⁵ Keffer JH. Guidelines and algorithms: Perceptions of why and when they are successful and how to improve them. *Clin Chem* 2001; 47:1563-1572.
- ²⁶ Croft PR, Papageorgiou AC, Thomas E, Macfarlane GJ, Silman AJ. Short-term physical risk factors for new episodes of low back pain. Prospective evidence from the South Manchester Back Pain Study. *Spine* 1999; 24:1556-1561.
- ²⁷ Sjolie AN. Persistence and change in nonspecific low back pain among adolescents: A 3-year prospective study. *Spine* 2004; 29:2452-2457.
- ²⁸ Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ: The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operation on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991;22:181-187.
- ²⁹ Mixter WJ, Barr JS: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Eng J Med* 1934;211:210-215.
- ³⁰ Sehgal N, Fortin J. Internal disc disruption and low back pain. *Pain Physician* 2000; 3:143-157.
- ³¹ Saal JA, Saal JS, Herzog RJ. The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated nonoperatively. *Spine* 1990; 15:683-686.
- ³² Delauche-Cavallier M-C, Budet C, Laredo J-D et al. Lumbar disc herniation: Computed tomography scan changes after conservative treatment of nerve root compression. *Spine* 1992; 17:927-933.
- ³³ Boden SD, Davis DO, Dina TS et al. Abnormal magnetic- resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A:403-408.

-
- ³⁴ Wiesel SW. A study of computer-assisted tomography. 1. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. *Spine* 1986; 9:549-551.
- ³⁵ Devor M. Pain arising from the nerve root and the dorsal root ganglia and chronically injured axons: A physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. *Pain* 1977; 3:25-41.
- ³⁶ Olmarker K, Rydevik B, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression: An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989; 14:569-573.
- ³⁷ Olmarker K, Rydevik B, Holm B et al. Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots: A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *J Orthop Res* 1989; 7:817-823.
- ³⁸ Olmarker K. Mechanical and biochemical injury of spinal nerve roots: An experimental perspective. In Weinstein JN, Gordon SL (Eds). *Low Back Pain: A Scientific and Clinical Overview*. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1996, pp 215-233
- ³⁹ McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG et al. The inflammatory effects of nucleus pulposus: A possible element in the pathogenesis of low back pain. *Spine* 1987; 12:760-764.
- ⁴⁰ Yabuki S, Igarashi T, Kikuchi S. Application of nucleus pulposus to the nerve root simultaneously reduces blood flow in dorsal root ganglion and corresponding hindpaw in the rat. *Spine* 2000; 25:1471-1476.
- ⁴¹ Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Vaidyanathan S. Mechano- and chemosensitivity of lumbar dorsal roots and dorsal root ganglia: An in vitro study. *Trans Orthop Res Soc* 1994; 19:109.
- ⁴² Kawakami M, Weinstein JN, Tamaki, et al. The difference in nociceptive potential of the nucleus pulposus and the anulus fibrosus. In Weinstein JN, Gordon SL

-
- (Eds). *Low Back Pain: A Scientific and Clinical Overview*. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1996, pp 209-213.
- ⁴³ Kawakami M, Tamaki T, Weinstein JN et al. Pathomechanism of pain-related behavior produced by allografts of intervertebral disc in the rat. *Spine* 1996; 21:2101-2107.
- ⁴⁴ Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously reduce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine* 1996; 21:271-277.
- ⁴⁵ Saal JS, Franson RC, Dobrow R et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine* 1990; 15:674-678.
- ⁴⁶ Olmarker K, Blomquist J, Stromberg J et al. Inflammatory properties of nucleus pulposus. *Spine* 1995; 20:665-669.
- ⁴⁷ Nygaard OP, Mellgren SI, Osterud B. The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation. *Spine* 1997; 22:2484-2488.
- ⁴⁸ Lee HM, Weinstein JN, Meller ST et al. The role of steroids and their effects on phospholipase A2. An animal model of radiculopathy. *Spine* 1998; 23:1191-1196.
- ⁴⁹ Minamide A, Tamaki T, Hashizume H et al. Effects of steroids and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs. An experimental study in the rabbit. *Spine* 1998; 23:870-876.
- ⁵⁰ Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 1993; 18:1425-1432.
- ⁵¹ Hayashi N, Weinstein JN, Meller ST et al. The effect of epidural injection of betamethasone or bupivacaine in a rat model of lumbar radiculopathy. *Spine* 1998;23:877-885.

-
- ⁵² Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. *Spine* 1983;8:286-293.
- ⁵³ Bogduk N. In *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*, ed 3. New York, Churchill Livingstone, 1997: 55-66.
- ⁵⁴ Wiltse LL, Fonesca AS, Amster J et al. Relationship of the dura, Hofmann's ligaments, Batson's plexus, and a fibrovascular membrane lying on the posterior surface of the vertebral bodies and attaching to the deep layer of the posterior longitudinal ligament; an anatomical, radiologic, and clinical study. *Spine* 1993, 18:1030-1043.
- ⁵⁵ Hogan Q. Lumbar epidural anatomy: A new look by cryomicrotome section. *Anesthesiology* 1991; 75:767-775.
- ⁵⁶ Schellinger D, Manzh Vidic B, Patronas N et al. Disc fragment migration. *Radiology* 1990; 175:831-836.
- ⁵⁷ Kikuchi S, Hasue M, Nishiyama K. Anatomic and clinical studies of radicular symptom. *Spine* 1984; 9:23-30.
- ⁵⁸ Hogan QH. Epidural anatomy examined by cryomicrotome section. Influence of age, vertebral level and disease. *Reg Anesth* 1996;21:295-306.
- ⁵⁹ Weinstein SM, Herring SA, Derby R: Epidural steroid injections. *Spine* 1995; 20:1842-1846.
- ⁶⁰ Schellinger D, Manzh Vidic B, Patronas N et al. Disc fragment migration. *Radiology* 1990; 175:831-836.
- ⁶¹ Manchikanti L. The role of neural blockade in the management of chronic low back pain. *Pain Digest* 1999; 9:166-181.
- ⁶² White AH, Derby R, Wynne G. Epidural injections for diagnosis and treatment of low back pain. *Spine* 1980; 5:78-86.

-
- ⁶³ Bogduk N. *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*. New York, Churchill Livingstone, 1997;127-144.
- ⁶⁴ Cathelin F. Mode d'action de la cocaine injecte dans l'espace epidural par le proceda dee canal sacre. *C R Soc Biol* 1901; 53:478-479.
- ⁶⁵ Pasquier MM, Leri D. Injection intra-et extradurals de cocaine a dose minime daus le traitements dela sciaticque. *Bull Gen Ther* 1901; 142:196.
- ⁶⁶ Sicard MA. Les injections medicamenteuse extradurales par voie saracoccygiene. *Comptes Renues des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filliales (Paris)* 1901; 53:396.
- ⁶⁷ Viner N. Intractable sciatica – the sacral epidural injection– an effective method of giving relief. *Can Med Assoc J* 1925; 15:630-634.
- ⁶⁸ Bogduk N, Christophidis N, Cherry D et al. Epidural use of steroids in the management of back pain. Report of Working Party on Epidural Use of Steroids in the Management of Back Pain. Canberra, Commonwealth of Australia, National Health and Medical Research Council, 1994: 1-76.
- ⁶⁹ Manchikanti L. The role of neural blockade in the management of chronic low back pain. *Pain Digest* 1999; 9:166-181.
- ⁷⁰ Manchikanti L, Singh V, Bakhit, C et al. Interventional techniques in the management of chronic pain: Part 1.0. *Pain Physician* 2000; 3:7-42.
- ⁷¹ White AH, Derby R, Wynne G. Epidural injections for diagnosis and treatment of low back pain. *Spine* 1980; 5:78-86.
- ⁷² Hodgson PSA, Mack B, Kopacz D et al. Needle placement during lumbar epidural anesthesia deviates toward the non-dependent side (abstract). *Reg Anesth* 1996;21:26.
- ⁷³ Macnab I. Negative disc exploration: An analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Joint Surg* 1971; 53:891-903.

-
- ⁷⁴ Kikuchi S, Hasue M. Combined contrast studies in lumbar spine disease – myelography (peridurography) and nerve root infiltration. *Spine* 1988; 13:1327-1331.
- ⁷⁵ Stanley D, McLoren MI, Evinton HA et al. A prospective study of nerve root infiltration in the diagnosis of sciatica. A comparison with radiculopathy, computed tomography and operative findings. *Spine* 1990; 15:540-543.
- ⁷⁶ Tajima T, Furukawa K, Kuramochi E. Selective lumbosacral radiculography and block. *Spine* 1980; 5:68-77.
- ⁷⁷ Derby R, Bogduk N, Kine G. Precision percutaneous blocking procedures for localizing spinal pain. Part 2. The lumbar neuraxial compartment. *Pain Digest* 1993;3:175-188
- ⁷⁸ Woodward JL, Herring SA, Windsor RE. Epidural procedures in spine pain management. In Leonard TA (ed). *Pain Procedures in Clinical Practice*, ed 2. Philadelphia, Hanley and Belfus, 2000: 341-376.
- ⁷⁹ Jamison RN, VadeBoncouer T, Ferrante FM. Low back pain patients unresponsive to an epidural steroid injection: Identifying predictive factors. *Clin J Pain* 1991; 7:311-317.
- ⁸⁰ Hopwood MB, Abram SE. Factors associated with failure of lumbar epidural steroids. *Reg Anesth* 1993; 18:238-243.
- ⁸¹ Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R et al. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. *Spine* 1994;19:801-806.
- ⁸² Schwarzer AC, Wang SC, O'Driscoll D et al. The ability of computed tomography to identify a painful zygapophysial joint in patients with chronic low back pain. *Spine* 1995; 20:907-912.
- ⁸³ Abram SE, O'Connor TC. Complications associated with epidural steroid injections. *Reg Anesth* 1996;212:149-162.

-
- ⁸⁴ Clifford R, Michael N ve ark. Flushing as a side effect following trasforaminal epidural steroid injection. *Pain Physician* 2004;7:427-429
- ⁸⁵ Boswell MV, Shah RV, Everett CR, Sehgal N, McKenzie-Brown AM, Abdi S, Bowman RC, Deer TR, Datta S, Colson JD, Spillane WF, Smith HS, Lucas-Levin LF, Burton AW, Chopra P, Staats PS, Wasserman RA, Manchikanti L. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: Evidence-based practice guidelines. *Pain Physician* 2005; 8:1-48.
- ⁸⁶ Houten JK, Errico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: Report of three cases. *Spine J* 2002; 2:70-75
- ⁸⁷ Huntoon MA, Martin DP. Paralysis after transforaminal epidural injection and previous spinal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:494-495.
- ⁸⁸ Smuck M, Fuller BJ ve ark. Incidence of simultaneous epidural and vascular injection during lumbosakral transforaminal epidural injections. *The Spine Journal* 2007;7:79-82.
- ⁸⁹ Kabara A, Rosenberg KR, Untal C. Meticillin-resistant staphylococcus aureus epidural abscess after transforaminal epidural steroid injection. *Pain Physician* 2004;7:269-272, ISSN 1533-3159.
- ⁹⁰ Derby R, Kine G, Saal JA et al. Response to steroid and duration of radicular pain as predictors of surgical outcome. *Spine* 1992;17 (Suppl):176-183
- ⁹¹ Carrette S, Marcoux S, Leclaire R. Corticosteroid injections for sciatica. *N Engl J Med* 1997;337:1241-1243.
- ⁹² Koes BW, Bourer LM, Beckerman H et al. Physiotherapy exercises and back pain – A blinded review. *Br Med J* 1991; 302, 1572-1576.
- ⁹³ Spitzer WO, Leblanc FE, Dupuis M (eds). Quebec Task Force on Spinal Disorders. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders: A monograph for clinicians. *Spine* 1987;(suppl) 12:1-59.

-
- ⁹⁴ Honorio TB ve ark. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of the dilution. *Anesthesiology* 2007;106:331-8
- ⁹⁵ Sitzman BT, Chen Y, Clemans RR, Fishman SM, Benzon HT. *Pharmacology for the interventional physician ,Essentials of pain medicine and regional anesthesia.* Edited by Benzon HT, Raja S, Molloy RE, Liu SS, Fishman FM. New York, WB Saunders-Churchill Livingstone,2005:166-80.
- ⁹⁶ Abram S. Treatment of lumbosacral radiculopathy with epidural steroids. *Anesthesiology* 1999;91:1937-41.
- ⁹⁷ Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A Review Of Its Pharmacology And Use As a Local Anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 531-579.
- ⁹⁸ Mcleod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-41.
- ⁹⁹ Mccellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-62.
- ¹⁰⁰ Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential Effects Of Levo And Racemic Bupivacainew On The EEG In Volunteers (Abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 1998; 23: 48.
- ¹⁰¹ Tucker GT, Mather LE. Properties, Absorption And Disposition Of Local Anesthetic Agents: Neural Blockade In Clinical Anesthesia And Management Of Pain. 3 Th Edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. P: 55-95
- ¹⁰² Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: A New Safer Long Acting Local Anaesthetic Agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8: 861-76.
- ¹⁰³ Aberg G. Toxicological And Local Anaesthetic Effects Of Optically Active Isomers Of Two Local Anaesthetic Compounds. *Acta Pharmacol Et Toxicol* 1992; 31: 273-86.

-
- ¹⁰⁴ North RB, Campbell JN, James CS et al. Failed back surgery syndrome: 5 year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28:685-691.
- ¹⁰⁵ McCarron RF. Epidural fibrosis: Experimental model and therapeutic alternatives. In Racz GB (ed). *Techniques of Neurolysis*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989: 87-94.
- ¹⁰⁶ Racz GB, Holubec JT. Lysis of adhesions in the epidural space. In Racz GB (ed). *Techniques of Neurolysis*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989: 57-72.
- ¹⁰⁷ Anderson S. A rationale for the treatment algorithm of failed back surgery syndrome. *Cur Rev Pain* 2000; 4:395-406.
- ¹⁰⁸ Anderson SR, Racz GB, Heavner J. Evolution of epidural lysis of adhesions. *Pain Physician* 2000; 3:262-270.
- ¹⁰⁹ Songer MH, Ghosh L, Spencer DL. Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminectomy and discectomy. *Spine* 1990; 15:550-554.
- ¹¹⁰ Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:181-187.
- ¹¹¹ Key JA, Ford LT. Experimental intervertebral disc lesions. *J Bone Joint Surg Am* 1948; 30A:621-630.
- ¹¹² Saal JS, Franson RC, Dobrow R et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine* 1990; 14:674-678.
- ¹¹³ Spencer DL, Irwin GS, Miller JA. Anatomy and significance of fixation of lumbosacral nerve roots in sciatica. *Spine* 1983; 8:672-679.
- ¹¹⁴ Farasyn A, Meeusen R. Validity of the new Backache Index (BAI) in patients with low back pain. *Spine J*. 2006 Sep-Oct;6(5):565-71.
- ¹¹⁵ Feise RJ, Menke ML. Functional rating index. *Spine* 2001; 26(1): 78-87.

-
- ¹¹⁶ Yakut E, Düger T, Oksüz C, Yörükan S, Ureten K, Turan D, Firat T, Kiraz S, Krd N, Kayhan H, Yakut Y, Güler C. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine*. 2004; 1;29(5):581-5
- ¹¹⁷Kucukdeveci AA, Tennant A, Elhan AH, Niyazoglu H. Validation of the Turkish version of the Roland-Morris Disability Questionnaire for use in low back pain. *Spine*. 2001; 15;26(24):2738-43.
- ¹¹⁸ Yakut Y, Yakut E, Bayar K, Uygur F. Reliability and validity of the Turkish version short-form McGill pain questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1083–1087
- ¹¹⁹ L.H. Daltroy, W.L. Cats-Baril, J.N. Katz, A.H. Fossel and M.H. Liang, The North American spine society lumbar spine outcome assessment Instrument reliability and validity tests. *Spine* 1996; 21: 741–749
- ¹²⁰ Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC. Chemical radiculitis: A clinical, physiological, and imunological study. *Clinical Ortop* 1977;129:61-7.
- ¹²¹ Devulder J. Nerve Root Sleeve İnjections in PATients with Failed Back Surgery Syndrome: A COmparison of three solutions. *Cilnical J.of Pain* 1999;15(2); 132-135.
- ¹²² Guo HR, Tanaka S, Halperin WE et al. Back pain prevalence in US industry and estimates of lost work days. *Am J Public Health* 1999; 89:1029-1035.
- ¹²³ Manchikanti ve ark. Transforaminal epidural steroid injections. *Pain Physicians* 2000;4:374-398.
- ¹²⁴ Copper G.Effectiveness of transforaminal epidural steroid injections in patients with degenerative lumbar scoliotic stenosis and radiculopathy. *PAin Physician* 2004;7:311-317 ISSN 1533-3159.

-
- ¹²⁵ Mehta M, Salmon N. Extradural block. Confirmation of the injection site by X-ray monitoring. *Anaesthesia* 1985; 40:1009-1012.
- ¹²⁶ Sullivan WJ, Willick Se, Chira-Adisai W et al. Incidence of intravascular uptake in lumbar spinal injection procedures. *Spine* 2000; 25:481-486.
- ¹²⁷ Manchikanti L, Bakhit CE, Pakanati RR et al. Fluoroscopy is medically necessary for the performance of epidural steroids. *Anesth Analg* 1999; 89:1326-1327.
- ¹²⁸ Manchikanti L, Bakhit CE, Pampati V. Role of epidurography in caudal neuroplasty. *Pain Digest* 1998;8:277-281
- ¹²⁹ Stitz MY, Sommer HM. Accuracy of blind versus fluoroscopically guided caudal epidural injection. *Spine* 1999; 24:1371-1376.
- ¹³⁰ Renfrew DL, Moore TE, Kathol MH et al. Correct placement of epidural steroid injections: Fluoroscopic guidance and contrast administration. *Amer J Neuroradiol* 1991;12:1003-1007.
- ¹³¹ Mehta M, Salmon N. Extradural block. Confirmation of the injection site by X-ray monitoring. *Anaesthesia* 1985; 40:1009-1012.
- ¹³² Burn JM, Guyer PB, Langdon L. The spread of solutions injected into the epidural space: A study using epidurograms in patients with lumbosciatic syndrome. *Br J Anaesth* 1973;45:338-345.
- ¹³³ Hodgson PSA, Mack B, Kopacz D et al. Needle placement during lumbar epidural anesthesia deviates toward the non-dependent side (abstract). *Reg Anesth* 1996;21:26.
- ¹³⁴ Bromage RP, Benumof JL. Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia. *Reg Anesth and Pain Med* 1998; 23:104-107.
- ¹³⁵ Saberski LR, Kondamuri S, Osinubi OYO. Identification of the epidural space: Is loss of resistance to air a safe technique? *Regional Anesthesia* 1997; 22:3-15.

-
- ¹³⁶ Hogan QH. Epidural anatomy examined by cryomicrotome section. Influence of age, vertebral level and disease. *Reg Anesth* 1996;21:295-306
- ¹³⁷ Andrade A, Eckman E. The distribution of radiologic contrast media by lumbar translaminar and selective neural canals in normal human volunteers. Presented at the annual meeting of the International Spinal Injection Society, Keystone, CO, January 1992.
- ¹³⁸ Lutz GE, Vad VB, Wisneski RJ. Fluoroscopic transforaminal lumbar epidural steroids: An outcome study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:1362-1366.
- ¹³⁹ Weiner BK, Fraser RD. Foraminal injection for lateral lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg* 1997;79-B:804-807.
- ¹⁴⁰ Kikuchi S, Hasue M, Nishiyama K. Anatomic and clinical studies of radicular symptoms. *Spine* 1984;9:23-30.
- ¹⁴¹ Manchikanti L, Pakanati RR, Pampati V. Comparison of three routes of epidural steroid injections in low back pain. *Pain Digest* 1999;9:277-285.
- ¹⁴² Devulder J. Transforaminal nerve root sleeve injection with corticosteroids, hyaluronidase, and local anesthetic in the failed back surgery syndrome. *J Spinal Disord.* 1998;11(2):151-4
- ¹⁴³ DevulderJ, Deene P. Nerve Root Sleeve Injections in Patients with Failed Back Surgery Syndrome: A Comparison of Tree Solutions. *Clin J Pain* 1999;15(2):132-135
- ¹⁴⁴ McClean GJ. Caudal Epidural Hyaluronidase can Significantly Reduce the Pain Associated with Failed Back Surgery Syndrome. *The Pain Clinic* 2001;13:119-123.